

再審査報告書

令和4年4月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. <u>関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)</u> 2. <u>既存治療で効果不十分な下記疾患</u> <u>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<u>&lt;関節リウマチ&gt;</u> <u>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。</u> <u>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。</u> <u>&lt;尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症&gt;</u> <u>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。</u>
承 認 年 月 日	1.① <u>平成24年12月25日<sup>※1</sup></u> 1.① <u>平成27年5月26日 (効能・効果の一部変更承認)</u> ②. <u>平成30年8月31日 (剤形追加)</u> 2. <u>令和元年12月20日 (効能・効果の追加：尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)</u>
再 審 査 期 間	1.① <u>8年</u> ②. <u>1.①の残余期間 (平成30年8月31日～令和2年12月24日)</u> 2. <u>4年</u>
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。<sup>※2</sup></u> <u>&lt;関節リウマチ&gt;</u> <u>適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。</u>
備 考	<sup>※1</sup> 初回承認時の効能・効果は「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)」。 <sup>※2</sup> 承認事項一部変更承認時 (平成27年5月26日) に承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象については、カテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した (別紙参照)。

本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

また、関節リウマチに係わる承認条件については、製造販売後調査が適切に実施され、本剤の安全性並びに感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性についても検討されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

シムジア皮下注 200 mg シリンジ及び同皮下注 200 mg オートクリックス（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に今回の再審査対象の効能・効果に関して、新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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>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> <li>心不全の増悪</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>
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（乾癬）</li> </ul>		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査（関節リウマチ）</li> <li>特定使用成績調査（長期及び悪性腫瘍、重篤感染症に関する調査）【長期使用に関する調査】（関節リウマチ）</li> <li>特定使用成績調査（セルトリズマブ ペゴルの関節リウマチ患者に対する長期継続投与試験終了後の有効性及び安全性（悪性腫瘍及び重篤感染症）に関する調査）（関節リウマチ）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査（関節リウマチ）</li> <li>一般使用成績調査（乾癬）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>適正使用のための資材の作成と提供（適正使用ガイド（関節リウマチ版、乾癬版）、投与ガイド（関節リウマチ版、乾癬版）、シムジアを安全にお使いいただくために（関節リウマチ版、乾癬版））</li> <li>患者向け資材の作成と提供（シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ、シムジアによる乾癬治療を受けられる方へ）</li> <li>企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表（関節リウマチ）</li> <li>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（関節リウマチ版、乾癬版）、投与ガイド（関節リウマチ版、乾癬版）、シムジアを安全にお使いいただくために（関節リウマチ版、乾癬版））</li> </ul>

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、表 4 及び表 5 に示す特定使用成績調査、表 6～表 8 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査※ <sup>1</sup>	
目的	関節リウマチ患者における本剤の使用実態下での安全性に関する問題点等を把握することを目的とし、副作用（未知を含む）の発現状況及び安全性に影響を与えると考えられる要因について検討を行う。また、有効性に影響を与えると考えられる要因についても検討を行う。
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
調査方法	中央登録方式※ <sup>2</sup>
対象患者	関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）に対し、新たに本剤の投与を開始した患者
実施期間	平成 25 年 3 月から平成 30 年 11 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	24 週間 （観察期間が 24 週に満たない症例（投与中止、来院がない等）はその時点まで）
実施施設数	572 施設
収集症例数	3,668 例
安全性解析対象症例数	3,586 例
有効性解析対象症例数	1,794 例※ <sup>3</sup>
備考	<p>※<sup>1</sup> 本調査は医薬品リスク管理計画書策定前に開始された。</p> <p>※<sup>2</sup> 調査実施期間中にメトトレキサート（以下、「MTX」）未治療患者を組み入れる必要が生じたため、全例調査方式を中央登録方式に変更（平成 27 年 8 月 1 日から）した。</p> <p>※<sup>3</sup> 有効性解析除外症例の内訳は効果判定の指標とした DAS28（ESR）が未評価 1,623 例、本剤投与前の DAS28（ESR）評価が規定の観察期間外 182 例、適用外使用（使用理由不明を含む）7 例であった。</p>

表 4 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査 I（長期及び悪性腫瘍、重篤感染症に関する調査）※ <sup>1</sup>	
目的	関節リウマチ患者における本剤の使用実態下における長期使用時の安全性（特に、悪性腫瘍及び重篤感染症の発現状況）及び有効性に関する問題点等を把握することを目的とし、副作用（未知を含む）の発現状況及び安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行う。また、悪性腫瘍の発現状況については、本剤投与中止後も追跡調査を実施する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	使用成績調査に登録された患者のうち、観察期間 24 週を超えて本剤を継続投与している患者。
実施期間	平成 25 年 8 月から平成 30 年 12 月
目標症例数	最少登録症例数として 650 例（52 週間までの安全性解析対象症例として 500 例）
観察期間	本剤の投与状況（継続、中止）に関わらず 156 週までとする。 本剤投与中止症例についても、中止以降、悪性腫瘍の発現状況について 156 週まで追跡調査を実施する。ただし、来院なし、あるいは転院により投与中止に至った症例については、投与中止日（最終来院日）までを観察期間とする。
実施施設数	163 施設
収集症例数	756 例
安全性解析対象症例数	735 例
有効性解析対象症例数	376 例※ <sup>2</sup>
備考	<p>※<sup>1</sup> 本調査は医薬品リスク管理計画書策定前に開始された。</p> <p>※<sup>2</sup> 有効性解析除外症例の内訳は、効果判定の指標とした DAS28（ESR）が未評価 318 例、本剤投与前の DAS28（ESR）評価が規定の観察期間外 45 例、投与期間不明 15 例、適用外使用 3 例であった。</p>

表 5 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査 II (長期継続投与試験終了後に関する調査) ※ <sup>1</sup>	
目的	MTX 併用又は非併用の関節リウマチ患者に対する長期継続投与 2 試験※ <sup>2</sup> (以下、「継続投与試験」) に参加した被験者における本剤投与の継続例又は非継続例別の疾患活動性の検討及び悪性腫瘍及び重篤感染症の発現状況を確認する。
調査方法	本調査への協力が得られた実施医療機関で継続投与試験に参加している被験者のうち、本調査への登録基準に合致する症例が対象とされた。
対象患者	継続投与試験最終観察日以降の関節リウマチの治療状況が「治験薬から本剤への切り替え、本剤を含む生物製剤の投与を中止」いずれかに該当する症例。
実施期間	平成 25 年 3 月から平成 27 年 4 月
目標症例数	最大 347 例 (長期継続投与試験に参加した被験者の総数)
観察期間	1 年間 (転院あるいは途中から患者の来院がない等の理由により観察期間が 1 年に満たない場合、及び他の生物製剤の投与が開始された場合には、それらの時点まで)。
実施施設数	38 施設
収集症例数	169 例
安全性解析対象症例数	134 例
有効性解析対象症例数	134 例
備考	※ <sup>1</sup> 本調査は医薬品リスク管理計画書策定前に完了した。 ※ <sup>2</sup> MTX 併用：CDP870-071 試験、MTX 非併用：RA0007 試験。

表 6 製造販売後臨床試験 I の概要

製造販売後臨床試験 I (MTX 併用時の長期継続投与試験) ※																
目的	MTX 併用の国内試験 (CDP870-071 試験) を、本剤承認日翌日から製造販売後臨床試験 I とし、主に安全性を検討する。															
試験デザイン	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>移行時期・対象</th> <th>ACR 20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>16 週早期中止例</td> <td>無効</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>24 週完了例</td> <td>無効</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>24 週完了例</td> <td>改善</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>24 週完了例</td> <td>改善</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	移行時期・対象	ACR 20	I	16 週早期中止例	無効	II	24 週完了例	無効	III	24 週完了例	改善	IV	24 週完了例	改善
投与群	移行時期・対象	ACR 20														
I	16 週早期中止例	無効														
II	24 週完了例	無効														
III	24 週完了例	改善														
IV	24 週完了例	改善														
対象患者	<p>先行した CDP870-041 試験に参加した活動性関節リウマチ患者で、以下の基準をすべて満たす患者。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>CDP870-041 試験を 16 週目に早期中止した ACR 20 無効例及び 24 週目まで完了した被験者で、本人から文書同意が得られた者</li> <li>52 週目までは葉酸の併用の有無に関わらず MTX の投与を受けることが可能な者</li> </ol>															
実施期間	平成 24 年 12 月から平成 25 年 6 月 (製造販売後臨床試験 I の実施期間)															
用法・用量 (対照群がある場合は対照群含む)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>用法・用量</th> <th>注射量/回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>200 mg を 2 週間に 1 回</td> <td>1 mL×1 本</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>200 mg を 2 週間に 1 回</td> <td>1 mL×1 本</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>200 mg を 2 週間に 1 回</td> <td>1 mL×1 本</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>400 mg を 4 週間に 1 回</td> <td>1 mL×2 本</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお、投与 52 週以降は、患者の状態等に応じて、いずれかの用量変更を可能とした。</p>	投与群	用法・用量	注射量/回	I	200 mg を 2 週間に 1 回	1 mL×1 本	II	200 mg を 2 週間に 1 回	1 mL×1 本	III	200 mg を 2 週間に 1 回	1 mL×1 本	IV	400 mg を 4 週間に 1 回	1 mL×2 本
投与群	用法・用量	注射量/回														
I	200 mg を 2 週間に 1 回	1 mL×1 本														
II	200 mg を 2 週間に 1 回	1 mL×1 本														
III	200 mg を 2 週間に 1 回	1 mL×1 本														
IV	400 mg を 4 週間に 1 回	1 mL×2 本														
観察期間	製造販売後臨床試験 I としての観察期間は、国内製造販売承認日から最長約 4 カ月後までとした。															
予定症例数	222 例程度															
評価項目	安全性 (有害事象、副作用、臨床検査、自己抗体等)															
投与症例数	212 例															
安全性解析対象症例数	212 例															
有効性解析対象症例数	212 例															
備考	※ 本製造販売後臨床試験は医薬品リスク管理計画書策定前に完了した。															

表 7 製造販売後臨床試験 II の概要

製造販売後臨床試験 II (MTX 非併用時の長期継続投与試験) ※																
目的	MTX 非併用の国内試験 (RA0007 試験) を、本剤承認日翌日から製造販売後臨床試験 II とし、主に安全性を検討する。															
試験デザイン	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>移行時期・対象</th> <th>ACR 20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>16 週早期中止例</td> <td>無効</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>24 週完了例</td> <td>無効</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>24 週完了例</td> <td>改善</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>24 週完了例</td> <td>改善</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	移行時期・対象	ACR 20	I	16 週早期中止例	無効	II	24 週完了例	無効	III	24 週完了例	改善	IV	24 週完了例	改善
投与群	移行時期・対象	ACR 20														
I	16 週早期中止例	無効														
II	24 週完了例	無効														
III	24 週完了例	改善														
IV	24 週完了例	改善														
対象患者	<p>先行した RA0006 試験に参加した活動性関節リウマチ患者で、以下の基準をすべて満たす患者。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) RA0006 試験を 16 週目に早期中止した ACR 20 無効例及び 24 週目まで完了した被験者で、本人から文書同意が得られた者</li> <li>2) MTX、レフルノミド以外の DMARDs を併用投与する場合、52 週目まで継続可能な者</li> </ol>															
実施期間	平成 24 年 12 月から平成 25 年 5 月 (製造販売後臨床試験 II の実施期間)															
用法・用量 (対照群がある場合は対照群含む)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>用法・用量</th> <th>注射量/回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>200 mg を 2 週間に 1 回</td> <td>1 mL×1 本</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>200 mg を 2 週間に 1 回</td> <td>1 mL×1 本</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>200 mg を 2 週間に 1 回</td> <td>1 mL×1 本</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>400 mg を 4 週間に 1 回</td> <td>1 mL×2 本</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお、投与 52 週以降は、患者の状態等に応じて、いずれかの用量変更を可能とした。</p>	投与群	用法・用量	注射量/回	I	200 mg を 2 週間に 1 回	1 mL×1 本	II	200 mg を 2 週間に 1 回	1 mL×1 本	III	200 mg を 2 週間に 1 回	1 mL×1 本	IV	400 mg を 4 週間に 1 回	1 mL×2 本
投与群	用法・用量	注射量/回														
I	200 mg を 2 週間に 1 回	1 mL×1 本														
II	200 mg を 2 週間に 1 回	1 mL×1 本														
III	200 mg を 2 週間に 1 回	1 mL×1 本														
IV	400 mg を 4 週間に 1 回	1 mL×2 本														
観察期間	製造販売後臨床試験 II としての観察期間は、国内製造販売承認日から最長約 4 カ月後までとした。															
予定症例数	130 例程度															
評価項目	安全性 (有害事象、副作用、臨床検査、自己抗体等)															
投与症例数	134 例															
安全性解析対象症例数	134 例															
有効性解析対象症例数	134 例															
備考	※ 本製造販売後臨床試験は医薬品リスク管理計画書策定前に完了した。															

表 8 製造販売後臨床試験 III の概要

製造販売後臨床試験 III (自己注射による長期継続投与試験) ※	
目的	自己注射の長期継続投与試験 (RA0075 試験) を、本剤承認日翌日から製造販売後臨床試験 III とし、主に安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期安全性試験
対象患者	<p>継続投与試験に参加した活動性関節リウマチ患者で、以下の 2 つの基準の両方を満たす 50 例とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 継続投与試験を 52 週目まで完了した者</li> <li>● 本人が自己注射を希望し、文書同意が得られた者</li> </ul>
実施期間	平成 24 年 12 月から平成 25 年 5 月 (製造販売後臨床試験 III の実施期間)
用法・用量 (対照群がある場合は対照群含む)	200 mg を 2 週間に 1 回、皮下に自己注射する。
観察期間	製造販売後臨床試験 III としての観察期間は、国内製造販売承認日から最長約 4 カ月後までとする。
予定症例数	50 例
評価項目	安全性：有害事象、臨床検査等
投与症例数	68 例
安全性解析対象症例数	68 例
有効性解析対象症例数	68 例
備考	※ 本製造販売後臨床試験は医薬品リスク管理計画書策定前に完了した。



### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 9～表 12 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 9 適正使用のための資材の作成と提供の概要

適正使用のための資材の作成と提供 (適正使用ガイド、投与ガイド、シムジアを安全にお使いいただくために)	
目的	適正使用ガイド：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。 投与ガイド：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。 シムジアを安全にお使いいただくために：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。
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、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、間質性肺炎、リンパ腫を含む悪性腫瘍、心不全の増悪
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が本資材を提供、説明する。
実施期間	平成 25 年 3 月 8 日より継続中
備考	

表 10 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材の作成と提供 (シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ) (シムジアによる乾癬治療を受けられる方へ)	
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。
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
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。
実施期間	平成 25 年 3 月 8 日より継続中
備考	

表 11 企業ホームページにおける副作用発現状況の公表の概要

企業ホームページにおける副作用発現状況の公表	
目的	本剤の副作用発現状況を随時提供する。
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
具体的な方法	シムジア.JP（医療関係者向けと患者向け WEB サイト）に、1 カ月に 1 回の頻度で定期的に副作用情報を掲載する。
実施期間	平成 25 年 3 月 8 日より継続中
備考	

表 12 適正使用に関する納入前の確実な情報提供の概要

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、投与ガイド、シムジアを安全にお使いいただくために)	
目的	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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</li> </ul>
安全性検討事項	<p>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</p>
具体的な方法	<p>初回納入前に当社の担当者が医療機関を訪問し、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料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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 適正使用ガイド：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</li> <li>● シムジア投与ガイド：投与時の注意事項の注意喚起</li> <li>● シムジアを安全にお使いいただくために：投与後の患者の管理についての情報提供</li> <li>● 必要に応じて、以下のサポート資料も活用する <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者向け資料（自己管理など）</li> <li>・ シムジア.JP（医療関係者向けと患者向け WEB サイト）</li> </ul> </li> <li>● 患者向けコールセンターの設置</li> </ul>
実施期間	平成 25 年 12 月 25 日より継続中
備考	

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、使用成績調査及び特定使用成績調査 I（長期及び悪性腫瘍、重篤感染症に関する調査）における副作用発現状況は表 13 のとおりであった。両調査において、結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症（重篤・非重篤合算）の発現が多かったものの、重篤な感染症の発現割合はそれぞれ 3.1%及び 6.9%であり、特定使用成績調査 I の観察期間が 156 週間であることを勘案すれば、承認時までの国内臨床試験における重篤な感染症の発現割合 4.1%（28/687 例）を大きく上回るものではないと考えた。また、重篤な感染症については、本剤の「使用上の注意」において注意喚起していることから、新たな対応は不要と判断した。それ以外の安全性検討事項の副作用発現割合が 0.5%以上のものは特定使用成績調査 I におけるリンパ腫等を含む悪性腫瘍（1.5%）であったが、その約半数は間質性肺炎の診断マーカーとされているシアル化糖鎖抗原 KL-6 の上昇であり、KL-6 が上昇した症例で悪性腫瘍の診断に至った症例は認められなかったこと及び本剤の「使用上の注意」において悪性腫瘍について注意喚起していることから、新たな対応は不要と判断した。

なお、使用成績調査では、調査期間中に、MTX 未治療患者を組み入れる必要が生じたため、登録方式を全例調査方式から中央登録方式に変更（平成 27 年 8 月 1 日から）したが、登録方式変更前後の症例における安全性・有効性に大きな差はなかった。

また、使用成績調査中に途中から自己注射のみに移行した症例は 1,189 例であった。自己注射移行時の管理体制として、医療従事者による注射方法の指導、患者向け資材の説明および提供、有害事象疑いの症状が発現した際の連絡方法の説明等を行った上で自己注射に移行した。自己注射期間には患者自身で投薬手帳に投与日、投与部位、有害事象が疑われる症状等を記録し、次回来院時に主治医と共有できるようにした。なお、適切な自己注射を行えないと主治医が判断した場合は、注射方法の再指導又は通院注射への切り替えを行った。なお、自己注射のみに移行した症例の副作用発現割合は 12.3% (146/1,189 例) であり、医師投与のみの副作用発現割合 16.0% (371/2,326 例) より高くなることはなかった。

表 13 使用成績調査及び特定使用成績調査 I における副作用・感染症発現状況

	使用成績調査		特定使用成績調査 I	
安全性解析対象症例数	3,586		735	
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合%)		発現症例数 (発現割合%) *	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
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※1	110 (3.1)	101 (2.8)	51 (6.9)	44 (6.0)
重篤なアレルギー反応※2	0 (0)	2 (0.1)	0 (0)	0 (0)
脱髄疾患※3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
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) ※4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群※5	1 (0.03)	0 (0)	2 (0.3)	0 (0)
間質性肺炎※6	15 (0.4)	0 (0)	2 (0.3)	1 (0.1)
重要な潜在的リスク	—	—	—	—
リンパ腫等を含む悪性腫瘍※7	8 (0.2)	6 (0.2)	5 (0.7)	6 (0.8)
免疫原性※8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
乾癬の発現及び悪化※9	8 (0.2)	0 (0)	3 (0.4)	0 (0)
心不全の増悪※10	0 (0)	1 (0.03)	0 (0)	0 (0)
MedDRA/J version	21.1		21.1	

\* 使用成績完了後 24 週以降最長 156 週までの副作用について集計した。

下記各リスクの定義において、MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC、高位語を HLT、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。

※1: SOC 「感染症および寄生虫症」に該当する事象

※2: PT に「過敏症 (hypersensitivity)」が含まれる全事象

※3: SMQ 「脱髄」(狭域)に該当する事象

※4: SMQ 「造血障害による 2 種以上の血球減少症」(狭域)、SMQ 「造血障害による白血球減少症」(広域)、SMQ 「造血障害による血小板減少症」(広域)又は SMQ 「無顆粒球症」(狭域)のいずれかに該当する事象

※5: PT に「ループス」を含む全事象

※6: SMQ 「間質性肺疾患」(狭域)に該当する事象

※7: SMQ 「悪性疾患」(狭域)又は SMQ 「悪性リンパ腫」(狭域)のいずれかに該当する事象

※8: PT 抑制抗体、抑制抗体陰性、抑制抗体陽性、中和抗体、中和抗体陰性、中和抗体陽性、非中和抗体、非中和抗体陰性又は非中和抗体陽性のいずれかに該当する事象

※9: HLT 「乾癬状態」に該当する事象

※10: SMQ 「心不全」(広域)に該当する事象のうち、PT 浮腫、新生児浮腫、末梢性浮腫及び新生児末梢性浮腫を除いたすべての事象

#### 4.2. 特定使用成績調査 II (長期継続投与試験終了後に関する調査)

特定使用成績調査 II における悪性腫瘍及び重篤感染症の発現状況の結果は表 14 のとおりであった。承認時までのすべての国内臨床試験における悪性腫瘍及び重篤な感染症の副作用の発現割合はそれぞれ 1.9% (13/687 例) 及び 4.1% (28/687 例) であり、本調査結果はこれを上回ることはなかったことから、これらの副作用については、新たな対応は不要と判断した。



表 14 特定使用成績調査 II における悪性腫瘍及び重篤感染症の発現状況

安全性評価項目	観察期間中の 本剤投与の有無	症例数	有害事象		副作用	
			発現症例数 (発現割合%)		発現症例数 (発現割合%)	
悪性腫瘍※1	有	68	1	(1.5)	1	(1.5)
	無	66	0	(0)	0	(0)
重篤感染症※2	有	68	3	(4.4)	2	(2.9)
	無	66	3	(4.5)	0	(0)

MedDRA version 18.0

下記各リスクの定義において、MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC と略す。

※1：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）」に該当する事象

※2：SOC「感染症および寄生虫症」含まれる副作用のうち、担当医師又は調査実施企業により重篤と判定された事象

#### 4.3. 製造販売後臨床試験 I (MTX 併用時の長期継続投与試験)

製造販売後臨床試験 I の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 23.1% (49/212 例) であり、MedDRA 基本語別で 3 例以上の主な副作用・感染症の発現状況は表 15 のとおりであった。

表 15 製造販売後臨床試験 I における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	38 (17.9)
気管支炎	3 (1.4)
インフルエンザ	3 (1.4)
鼻咽頭炎	16 (7.6)
上気道感染	9 (4.2)

MedDRA/J version 11.1

#### 4.4. 製造販売後臨床試験 II (MTX 非併用時の長期継続投与試験)

製造販売後臨床試験 II の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 25.4% (34/134 例) であり、MedDRA 基本語別で 2 例以上の主な副作用・感染症の発現状況は表 16 のとおりであった。

表 16 製造販売後臨床試験 II における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	23 (17.2)
気管支炎	2 (1.5)
膀胱炎	2 (1.5)
胃腸炎	2 (1.5)
鼻咽頭炎	6 (4.5)
上気道感染	4 (3.0)
口腔ヘルペス	2 (1.5)

MedDRA/J version 11.1

#### 4.5. 製造販売後臨床試験 III (自己注射による長期継続投与試験)

製造販売後臨床試験 III の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 19.1% (13/68 例) であり、MedDRA 基本語別で 2 例以上の主な副作用・感染症の発現状況は表 17 のとおりであった。

表 17 製造販売後臨床試験 II における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	10 (14.7)
インフルエンザ	2 (2.9)
鼻咽頭炎	2 (2.9)
上気道感染	3 (4.4)

MedDRA/J version 11.1

#### 4.6. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 898 例 1,073 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 207 例 230 件、未知・非重篤な副作用は 132 例 137 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上の副作用の発現状況は表 18 のとおりであった。使用上の注意から予測できない転帰死亡の副作用は 34 例 36 件で、主なものは死亡 17 件、間質性肺疾患 6 件であり、これらを含め未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等本剤以外の要因が考えられる症例、情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 18 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数※	症例数	件数※	症例数	件数※
合計	322	367	207	230	132	137
妊娠、産褥および周産期の状態	46	54	46	54	0	0
低出生体重児	13	13	13	13	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	38	38	22	22	16	16
死亡	17	17	17	17	0	0
臨床検査	48	49	1	1	47	48
C－反応性蛋白増加	30	30	1	1	29	29
傷害、中毒および処置合併症	45	60	38	43	17	17
転倒	21	21	8	8	13	13
骨折	12	12	12	12	0	0

MedDRA/J version 23.1

※同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数として計算した。

#### 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

##### 5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例 1,794 例における疾患活動性 DAS28-ESR 及びその投与開始時からの変化量の推移は表 19 のとおりであった。承認時までの国内臨床試験における有効性は ACR20%<sup>1)</sup> で評価しており、評価指標等が異なるため直接比較はできないものの、本調査において、本剤の投与により疾患活動性は低下しているため、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

<sup>1)</sup> ACR20：米国リウマチ学会（ACR）提唱の臨床評価法であり、疼痛関節数、腫脹関節数、及び以下の 5 項目中 3 項目における 20%以上の改善

- a 医師による疾患活動性評価（視覚アナログ尺度、以下「VAS」）
- b 患者による疾患活動性評価（VAS）
- c 患者による疼痛度評価（VAS）
- d 患者による身体機能評価（健康状態評価質問票）
- e CRP

表 19 疾患活動性 (DAS28-ESR) 及びその変化量の推移

評価時期	症例数	DAS28-ESR	
		測定値*	変化量*
開始時	1,794	4.76±1.36	—
12 週後	1,298	3.35±1.30	-1.41±1.27
24 週後	1,189	3.01±1.23	-1.67±1.37
最終評価時 (LOCF)	1,794	3.43±1.47	-1.32±1.48

\* 平均値±標準偏差

## 5.2. 特定使用成績調査 I (長期及び悪性腫瘍、重篤感染症に関する調査)

有効性解析対象症例 376 例における疾患活動性 DAS28-ESR 及びその投与開始時からの変化量の推移は表 20 のとおりであった。52 週間の長期投与によっても作用の減弱はみられなかった。

表 20 疾患活動性 (DAS28-ESR) 及びその変化量の推移

評価時期	症例数	DAS28-ESR	
		測定値*	変化量*
開始時	376	4.61±1.30	—
12 週後	307	3.17±1.16	-1.45±1.21
24 週後	335	2.90±1.09	-1.67±1.30
52 週後	311	2.77±1.13	-1.89±1.42
最終評価時 (LOCF)	376	2.95±1.30	-1.67±1.60

\* 平均値±標準偏差

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 1 件、研究報告は 7 件であった。その概要は表 23 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂等の可否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 23 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① ブラジル当局より、抗 TNF- $\alpha$ 剤のすべての製造販売元に対して、結核リスクについてドクターレターの作成が要請された（平成 26 年 11 月）。
研究報告	① 本剤の早期関節リウマチに対する有効性検証試験の未固定の症例におけるニューモシスティス肺炎に関する報告（平成 25 年 4 月）。 ② 抗 TNF- $\alpha$ 抗体製剤投与中の炎症性腸疾患 (IBD) 患者における術後合併症発現リスク上昇に関する報告（平成 25 年 6 月）。 ③ 抗 TNF- $\alpha$ 抗体製剤投与中の高齢 IBD 患者における副作用関連の入院率上昇に関する報告（平成 27 年 5 月）。 ④ TNF- $\alpha$ 阻害薬治療中の炎症性疾患患者において、同年齢の標準母集団に比べ、非ホジキンリンパ腫又は多発性骨髄腫の診断割合に関する報告（2 件）。 ⑤ 幼少カニクイザルにおける PEG 関連空胞形成に関する報告（平成 28 年 10 月）。 ⑥ TNF- $\alpha$ 阻害薬を含む生物製剤治療中の乾癬患者における非黒色腫皮膚癌の発現リスクに関する報告（平成 29 年 4 月）。
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

なお、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

また、関節リウマチに係わる承認条件については、製造販売後調査が適切に実施され、本剤の安全性並びに感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性についても検討されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上