

再審査報告書

令和 7 年 3 月 12 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. 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 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^{※1}、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	＜関節リウマチ＞ 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。 ＜尋常性乾癬、関節症性乾癬 ^{※1} 、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症＞ <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	1a① 平成 24 年 12 月 25 日 1b① 平成 27 年 5 月 26 日（効能追加 ^{※2} ） 1ab② 平成 30 年 8 月 31 日（剤形追加） 2①② <u>令和元年 12 月 20 日（効能追加）</u>
再 審 査 期 間	1a① 8 年 1b① 1a の残余期間（平成 27 年 5 月 26 日～令和 2 年 12 月 24 日） 1ab② 1a の残余期間（平成 30 年 8 月 31 日～令和 2 年 12 月 24 日） 2①② <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。</u>
備 考	※1：「医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬（乾癬性関節炎）の名称の取扱いについて」（令和 5 年 12 月 22 日付け厚生労働省医薬局医薬品審査管理課／厚生労働省医薬局医薬安全対策課事務連絡）に基づき、令和 6 年 8 月 26 日付けで乾癬性関節炎に変更された。 ※2：初回承認時の効能 1「 <u>既存治療で効果不十分な</u> 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の下線部を削除。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画の今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに有効性に関する調査等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたと判断した。

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 に示す有効性に関する調査及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

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
- 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、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	該当なし
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）		

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
該当なし	一般使用成績調査（乾癬）	- 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〕）

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す一般使用成績調査が実施された。

表 3 一般使用成績調査の概要

一般使用成績調査	
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。
安全性検討事項	なし
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
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（以下、「Ps」）、関節症性乾癬（以下、「PsA」）、膿疱性乾癬（以下、「GPP」）、乾癬性紅皮症（以下、「EP」）

実施期間	令和2年3月～令和5年3月
目標症例数	200例
観察期間	52週間（ただし、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）
実施施設数	77施設
収集症例数	243例
安全性解析対象症例数	239例（Ps：65例、PsA：172例、GPP：11例、EP：4例。重複あり）
有効性解析対象症例数	144例※（Ps：36例、PsA：111例、GPP：6例、EP：2例。重複あり）
備考	※：安全性解析対象から以下の理由（除外理由の重複あり）による95例を除外した。 適応外使用（用法・用量違反）20例、休薬7例、有効性未評価（全評価項目が未評価）38例、有効性評価許容期間外（全評価項目が許容期間外）50例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4から表6に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 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	
目的	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。 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。 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。
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、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、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」）が提供、説明する。
実施期間	令和元年12月～継続中

表5 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	
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、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	令和元年12月～継続中

表6 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	
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
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、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	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
実施期間	令和元年 12 月～継続中

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

一般使用成績調査の安全性解析対象 239 例における副作用発現割合は 13.8%（33/239 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験：PS0017 試験）における副作用発現割合 33.3%（48/144 例）を上回ることにはなかった。発現した副作用は、発熱 3 例、間質性肺疾患、腹痛、そう痒症、乾癬、蕁麻疹、注射部位疼痛、注射部位反応及び薬剤逆説反応各 2 例等であった。

再審査期間中の安全性検討事項に係る副作用は表 7 のとおり報告され、添付文書の注意喚起内容の変更が必要な症例はなかった。

表 7 再審査期間中の安全性検討事項に係る副作用の発現状況

安全性検討事項	重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数
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	20	24	34	34
重篤なアレルギー反応	5	5	0	0
脱髄疾患	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）	3	3	0	0
抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群	2	2	0	0
間質性肺炎	10	10	0	0
重要な潜在的リスク				
リンパ腫等を含む悪性腫瘍	10	10	4	4
免疫原性	0	0	0	0
乾癬の発現及び悪化	10	10	14	14
心不全の増悪	0	0	1	1

MedDRA/J version 26.1

なお、承認時に製造販売後調査において検討することとされた、用法・用量を変更した症例、自己投与症例、本剤と他の乾癬治療との併用した症例の副作用発現状況は表 8 のとおりであり、各条件において副作用発現割合が大きく異なることはなかった。

表 8 使用成績調査におけるその他の検討事項の検討

安全性解析対象症例数		239 例	
検討事項		症例数	副作用発現例数（発現割合）
用法・用量の変更※1	なし（継続症例）	200	27 (13.5)
	あり（移行症例）	28	3 (10.7)
自己投与	なし	56	10 (17.9)
	あり（途中からの移行を含む）	183	23 (12.6)
他の乾癬治療との併用※2	なし	167	22 (13.2)
	あり	70	11 (15.7)

※1：本剤投与開始時より本剤 200 mg の 2 週間隔投与であった 11 症例は除外している。

※2：不明・未記載は除外している。

以上の検討から、いずれの患者の安全性についても特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 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、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 79 例 92 件、予測できない重篤な副作用は 30 例 36 件、予測できない非重篤な副作用は 39 例 44 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 2 件以上収集された副作用は表 9 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 9 「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	65	80	30	36	39	44
血管障害	2	2	0	0	2	2
末梢冷感	2	2	0	0	2	2
妊娠、産褥および周産期の状態	9	10	9	10	0	0
遷延分娩	2	2	2	2	0	0
低出生体重児	5	5	5	5	0	0
生殖系および乳房障害	4	6	1	1	3	5
乳汁分泌障害	2	2	0	0	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	21	22	5	5	16	17
疾患進行	2	2	0	0	2	2
薬剤逆説反応	13	13	4	4	9	9
傷害、中毒および処置合併症	7	8	4	5	3	3
転倒	2	2	1	1	1	1
外科および内科処置	9	9	8	8	1	1
入院	3	3	3	3	0	0

MedDRA/J version 26.1

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。

使用成績調査の有効性解析対象症例 144 例のうち、本剤投与前後の評価（投与後 1 点以上）が

行われた継続症例¹⁾68 例の PASI²⁾改善率³⁾は表 10 のとおりであり、承認時までの臨床試験 (PS0017 試験) における各種 PASI 達成割合を下回った。PS0017 試験では皮疹が体表面積の 10%以上、PASI スコア 12 以上、PGA⁴⁾スコア 3 以上の患者が対象であったが、使用成績調査では PASI スコアの平均が 8.44 と低く、本剤投与開始時点で PGA 評価が「消失」、「ほぼ消失」、「軽度」と判定された症例が 46.8% (37/79 例) 含まれたことによる影響と考えた。なお、移行症例⁵⁾については、有効性評価が可能な症例が少なく詳細な検討は困難であるが、各種 PASI 達成割合及び PGA 改善症例割合が継続症例と大きく異なることはなく、一定の有効性は示唆されたものと考えた。また、PGA による評価は表 10 のとおりであり、承認時までの改善率と大きく異なることはなかった。

承認時に製造販売後調査で検討することとされた、自己投与症例及び PsA 患者の関節症状⁶⁾への有効性については、それぞれ表 11、12 のとおりであった。関節症状については臨床試験での症例数が少なく、使用成績調査では ACR20 による評価が困難であり、承認前後の比較検討には限界があるが、DAS28-CRP⁷⁾による関節症状の評価では、同様の改善傾向が示されたと判断した。また、自己投与症例における改善率は医師が投与した症例の改善率を下回ることとはなかった。

以上の検討から、本剤の使用実態下での有効性に特段の問題はないと考えた。

表 10 本剤投与後の PASI 及び PGA

用法・用量 変更の別	評価時期	症例数	PASI 75	PASI 90	PASI 100	PGA	
			達成症例数 (割合%)			症例数	改善症例数 (割合%)
継続症例	16 週後	49	21 (42.9)	12 (24.5)	9 (18.4)	61	38 (62.3)
	52 週後	35	24 (68.6)	19 (54.3)	12 (34.3)	43	34 (79.1)
	最終評価時	68	30 (44.1)	24 (35.3)	16 (23.5)	79	43 (54.4)
移行症例	用法・用量変更時	4	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4	2 (50.0)
	変更後 16 週後	4	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4	2 (50.0)
	68 週後	0	—	—	—	0	—
	最終評価時	4	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	4	2 (50.0)
承認時までの臨床試験 (PS0017 試験)							
継続症例	16 週後	200 mg	48	34 (70.8)	25 (52.1)	11 (22.9)	48
		400 mg	53	46 (86.8)	40 (75.5)	9 (17.0)	53

1) 本剤投与前と最終評価時 (52 週後又は中止時) の 2 時点の評価を有する、観察期間を通じて本剤 400 mg を 2 週間隔投与の用法で継続した症例。

2) 全身を頭部、上肢、体幹、下肢の 4 部位に区分し、各部位について発赤、肥厚、落屑の症状をそれぞれ 0 (なし)、1 (軽度)、2 (中等度)、3 (高度)、4 (非常に高度) の 5 段階で評価し合計した症状スコアに、病変体表面積 (以下、「BSA」) 割合のスコア (0 [病変 BSA0%]、1 [病変 BSA10%未満]、2 [病変 BSA が 10 以上 30%未満]、3 [病変 BSA30%以上 50%未満]、4 [病変 BSA50%以上 70%未満]、5 [病変 BSA が 70%以上 90%未満]、6 [病変 BSA90%以上 100%以下]) 及び各部位の病変面積の占有割合 (頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%) を乗じ、合計したスコア (最大値 72.0)。

3) ベースラインの PASI スコアの減少率がそれぞれ 75%以上、90%以上、100%の患者の割合を、PASI75、PASI90、PASI100 とした。

4) 医師による症状の全般的評価であり、「消失」、「ほぼ消失」、「軽度」、「中等度」、「重度」の 5 分類で評価する。使用成績調査では投与開始時のスコアより症状が低い場合を改善症例とし、臨床試験では消失：0～重度：4 としてスコア化し、PGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 以上減少した症例を改善症例とした。

5) 本剤投与開始 52 週以内に本剤 200 mg 2 週間隔投与又は本剤 400 mg 4 週間隔投与へ移行した症例。

6) PS0017 試験では ACR20 (68 関節における圧痛関節数及び 66 関節における腫脹関節数がベースラインから 20% 以上減少し、かつ、①被験者による Visual Analog Scale を用いた関節疼痛評価、②被験者による疾患活動性の全般的評価、③医師による疾患活動性の全般的評価、④HAQ-DI (健康評価質問票-機能障害指数) を用いた日常生活動作の評価、⑤CRP のうち 3 項目以上がベースラインから 20%以上改善した被験者の割合) により評価された。

7) 28 関節における圧痛関節数 (TJC)、腫脹関節数 (SJC)、患者による全般的評価 (VAS : 0～100) 及び C 反応性タンパク (CRP) をもとに以下の計算式で算出される。

$$0.56 \times \sqrt{TJC} + 0.28 \times \sqrt{SJC} + 0.36 \times \ln ([CRP] \times 10 + 1) + 0.014 \times (\text{患者による全般的評価 (VAS)}) + 0.96$$

表 11 投与方法別の本剤投与後の PASI の推移（継続症例）

投与方法	評価時期	症例数	PASI 75	PASI 90	PASI 100
			達成症例数（割合%）		
医師による投与	16 週後	7	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)
	52 週後	1	0	0	0
	最終評価時	15	2 (13.3)	2 (13.3)	2 (13.3)
自己投与（途中からの移行を含む）	16 週後	42	20 (47.6)	11 (26.2)	8 (19.0)
	52 週後	34	24 (70.6)	19 (55.9)	12 (35.3)
	最終評価時	53	28 (52.8)	22 (41.5)	14 (26.4)

表 12 本剤投与後の PsA 患者の関節症状

用法・用量 変更の別	評価時期	症例数	DAS28-CRP※		
			投与開始時	投与後	変化量
継続症例	16 週後	21	3.64±1.11	2.50±1.00	-1.14±1.57
	52 週後	18	3.94±1.18	1.86±0.64	-2.08±1.31
	最終評価時	32	3.76±1.16	2.39±1.02	-1.37±1.36
移行症例	最終評価時	1	3.79 (用量変更時 3.69)	1.60	-2.19
承認時までの臨床試験（PS0017 試験）					
400 mg 2 週間隔 継続症例	16 週後	5	4.37±1.47	1.60±0.42	-2.77±1.83
	52 週後	5	4.37±1.47	1.47±0.40	-2.90±1.67

平均値±標準偏差で示す

6. 措置報告及び研究報告

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、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及び研究報告はなかった。

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。

また、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及び有効性に関する検討、並びに有効性に関する調査等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、高位語を HLT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症	SOC : 「感染症および寄生虫症」に包含される PT
重篤なアレルギー反応	以下に該当し、重篤である PT SMQ : 「アナフィラキシー反応」(狭域)に包含される PT 又は PT 日本語名に過敏症が含まれる PT
脱髄疾患	SMQ : 「脱髄」(狭域)に包含される PT
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)	SMQ : 「造血障害による 2 種以上の血球減少症」(狭域)、「造血障害による白血球減少症」(広域)、「造血障害による血小板減少症」(広域) 又は 「無顆粒球症」(狭域)に包含される PT
抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群	PT 日本語名にループスの文字が含まれる PT
間質性肺炎	SMQ : 「間質性肺疾患」(狭域)に包含される PT
リンパ腫等を含む悪性腫瘍	SMQ : 「悪性疾患」(狭域) 又は 「悪性リンパ腫」(狭域)に包含される PT
免疫原性	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、非中和抗体陽性
乾癬の発現及び悪化	HLT : 「乾癬状態」に包含される PT
心不全の増悪	SMQ : 「心不全」(広域)に包含される PT (PT : 浮腫、新生児浮腫、末梢性浮腫、新生児末梢性浮腫に該当する事象を除く)