

乾癬*版

TNFα阻害薬(ペグヒト化抗ヒトTNFαモノクローナル抗体Fab'断片製剤)
(セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)製剤)

薬価基準収載



シムジア®皮下注200mg シリンジ
オートクリック®

劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

Cimzia®

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[電子添文1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[電子添文1.1、2.1、11.1.1参照]

1.2.2 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。[電子添文1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]

1.3 脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[電子添文1.1、2.4、9.1.3、11.1.4参照]

〈関節リウマチ〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と関節リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

1.5 本剤の治療を行う前に、光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)の適用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識と乾癬の治療に十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状を悪化させるおそれがある。][電子添文1.1、1.2.1、11.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][電子添文1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.4 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。][電子添文1.1、1.3、9.1.3、11.1.4参照]

2.5 うっ血性心不全の患者[電子添文15.1.2参照]

*既存治療で効果不十分な疾患:尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

Contents

● 開発の経緯	1
● 乾癬におけるシムジア®の特性	2
● Drug Information	3
警告/禁忌	3
組成・性状	4
効能又は効果	4
効能又は効果に関連する注意	4
用法及び用量	4
用法及び用量に関連する注意	5
重要な基本的注意	5
特定の背景を有する患者に関する注意	6
副作用	7
臨床検査結果に及ぼす影響	9
適用上の注意	9
その他の注意	9
● 臨床成績	11
国内臨床試験	11
1 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験(乾癬患者を対象としたPS0017試験)	11
1) 尋常性乾癬患者(乾癬性関節炎の合併例を含む)	11
2) 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者	18
海外臨床試験	23
1 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験(海外データ: 尋常性乾癬患者を対象としたCIMPASI-1試験とCIMPASI-2試験の併合解析)	23
2 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験(海外データ: 尋常性乾癬患者を対象としたCIMPACT試験)	29
3 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験(海外データ: 乾癬性関節炎患者を対象としたRAPID-PsA試験)	35
安全性	43
1 副作用	43
2 悪性腫瘍発現頻度(海外データ)	49
● 薬物動態	50
血漿中濃度	50
1 単回投与	50
1) 単回投与(健康成人)	50
2) 単回投与(健康成人: 外国人データ)	50
2 反復投与	51
1) 反復投与[尋常性乾癬患者(乾癬性関節炎の合併例を含む)]	51
2) 反復投与(乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者)	51
3 抗体の有無による血漿中濃度への影響[尋常性乾癬患者(乾癬性関節炎の合併例を含む)]	52

吸収(健康成人：外国人データ)	53
分布	53
1 分布(健康成人：外国人データ)	53
2 胎盤通過性(外国人データ)	53
3 乳汁中移行(外国人データ)	53
4 炎症部位への移行(マウス)	53
代謝・排泄(健康成人、関節リウマチ患者：外国人データ)	53
● 薬効薬理	54
作用機序	54
非臨床試験	55
1 TNF α に対する結合親和性(<i>in vitro</i>)	55
2 TNF α の生物活性に対する中和作用(<i>in vitro</i>)	55
3 膜結合型TNF α との結合活性及び中和作用(<i>in vitro</i>)	56
4 関節炎に対する抑制作用(マウス)	57
5 LPS刺激による炎症性サイトカイン産生に対する抑制作用(<i>in vitro</i>)	58
6 補体依存性細胞傷害及び抗体依存性細胞傷害への影響(<i>in vitro</i>)	59
7 ヒト末梢血由来リンパ球及び単球におけるアポトーシス誘発作用(<i>in vitro</i>)	60
● 安全性薬理試験及び毒性試験	61
安全性薬理試験	61
毒性試験	61
● 有効成分に関する理化学的知見	63
● 製剤学的事項	63
製剤の安定性	63
● 取扱い上の注意	63
● 包装	64
● 関連情報	64
● 主要文献	65
● 製造販売業者の氏名又は名称及び住所	66
● 参考 臨床試験における評価基準	67

開発の経緯

シムジア®皮下注200mg(一般名:セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え))は、ヒト化抗ヒトTNF α 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)^{※1}を結合させた化合物で、英国セルテック社(現ユーシービー社)が創製したTNF α 阻害薬です。Fc領域^{※2}を持たないことから、TNF産生細胞に対する細胞傷害性を示さないとともに、PEG化による作用の持続性が期待されています。

海外においては、関節リウマチに対して、2009年5月に米国で初めて承認された後、2019年8月時点、世界60ヵ国以上で承認又は販売されています。

日本では「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月にシリンジで承認を取得し、その後、メトトレキサート(MTX)未治療の早期関節リウマチを対象とした試験結果をもとに適応拡大申請を行い、「関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)」を効能・効果とする承認事項の一部変更が2015年5月に承認されました。

さらに、注射時の利便性と機能性の向上を目的に新たなデバイスを開発し、オートクリックス®が製品化され、日本においては、2018年8月にオートクリックス®の承認を取得しました。使用成績調査(関節リウマチ)、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)、及び特定使用成績調査II(長期継続投与試験終了後に関する調査)を実施し、2022年6月薬機法第14条第2項各号(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得ました。

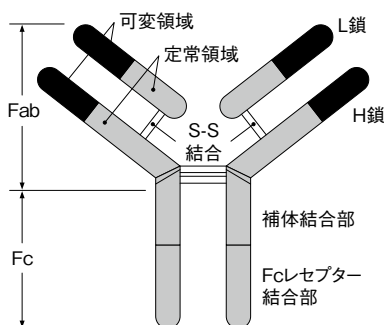
また、免疫介在性の慢性炎症性角化症である乾癬に対して、TNF α 阻害薬をはじめとする生物学的製剤はその有効性が確認されており、効果不十分な中等度～重度の尋常性乾癬に対する治療として確立されています。しかし、生物学的製剤を使用した治療において、追加の治療選択肢が必要となるケースが存在することや重症患者の50%以上が治療に満足していないことが指摘されていました^{1,2)}。

このような背景のもと、シムジア®は欧米において、2018年までに「関節症性乾癬(乾癬性関節炎)」及び「乾癬(局面型皮疹を有する乾癬:尋常性乾癬)」の適応を取得しました。2019年9月までに世界40ヵ国以上で承認又は販売されています。日本でも乾癬領域における国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施した結果、海外臨床試験と同様の結果が得られ、さらに欧米で適応のない「膿疱性乾癬」並びに「乾癬性紅皮症」を含めた乾癬患者に対する有効性と安全性も確認されたことから、「既存治療で効果不十分な下記疾患:尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」を効能・効果として2019年12月に承認を取得しました。

※1:ポリエチレングリコール(PEG)は、高分子重合体であり、作用の持続や副作用の軽減を目的として医薬品の修飾に用いられている。

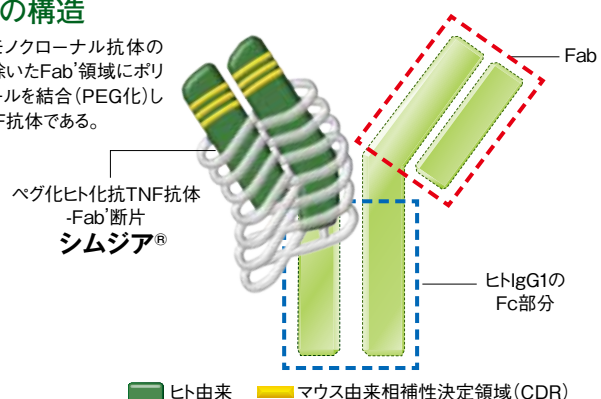
※2:Fc領域は、Y字の形をした抗体の軸部分を示し、補体やマスト細胞などの抗原抗体反応に関与している。一方、Y字の上半分をFab領域と呼び、Fab領域の先端部分で抗原と結合する。

免疫グロブリン分子構造



シムジア®の構造

シムジア®は、モノクローナル抗体のFc領域を取り除いたFab'領域にポリエチレングリコールを結合(PEG化)した、ヒト化抗TNF抗体である。



■ ヒト由来 ■ マウス由来相補性決定領域(CDR)

乾癬におけるシムジア®の特性

- 1 Fc領域のない、初のPEG化TNF α 阻害薬です。
(54ページ)
- 2 通常2週間に1回400mgを投与し、症状安定後には2週間に1回200mg又は4週間に1回400mgを投与することも可能です。
(4ページ)
- 3 医師の管理・指導のもと、自己投与も可能な皮下注射用製剤であり、プレフィルドシリンジとオートクリックス®があります。
(64ページ)
- 4 既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に適応を有します。
(4ページ)
- 5 尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎の合併例を含む）を対象とした国内試験において、シムジアによる皮膚症状の改善が認められており、16週時のPASI75反応率（主要評価項目：検証的な解析結果）はシムジア200mgQ2W群で73.0%、シムジア400mgQ2W群で87.1%と、プラセボ群7.9%に対し、有意に高いことが検証されました（いずれも $p<0.0001$:ロジスティック回帰分析）。
(14ページ)
- 6 乾癬性関節炎患者を対象とした海外臨床試験において、シムジアによる関節症状の改善が認められており、12週時のACR反応率（主要評価項目：検証的な解析結果）はシムジア200mgQ2W群で58.0%、シムジア400mgQ4W群で51.9%と、プラセボ群24.3%に対し、有意に高いことが検証されました（いずれも $p<0.001$:Wald漸近検定）。また216週時におけるACR20反応率は、シムジア®200mgQ2W群で54.3%、シムジア®400mgQ4W群で54.8%でした。
(38ページ)
- 7 重大な副作用として、重篤な感染症、結核、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、間質性肺炎が報告されています。主な副作用（5%以上）は、細菌感染（膿瘍を含む）、ウイルス感染（带状疱疹、ヘルペス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患を含む）、肝障害、発疹（湿疹、皮膚炎、紅斑等）でした。
製品電子添文における副作用及び各試験成績の安全性（17、22、28、34、42ページ）をご参照ください。

※関節リウマチを含む集計結果より

Drug Information

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[電子添文1.2.1、1.2.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[電子添文1.1、2.1、11.1.1参照]

1.2.2 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。[電子添文1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]

1.3 脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[電子添文1.1、2.4、9.1.3、11.1.4参照]

〈関節リウマチ〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と関節リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

1.5 本剤の治療を行う前に、光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)の適用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識と乾癬の治療に十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状を悪化させるおそれがある。][電子添文1.1、1.2.1、11.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][電子添文1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.4 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。][電子添文1.1、1.3、9.1.3、11.1.4参照]

2.5 うっ血性心不全の患者[電子添文15.1.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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 (遺伝子組換え)
成分・含量 (1mL中)	セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) 200mg

3.2 製剤の性状

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
剤形	注射剤
性状	無色～黄色を呈する澄明～乳白色の液体である
pH	pH 4.5～4.9
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1.5

4. 効能又は効果

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 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。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.2 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

- ・光線療法を含む既存の全身療法 (生物製剤を除く) で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
- ・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

〈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400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mg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400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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400mgを2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200mgを2週間の間隔、又は1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈関節リウマチ〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.3 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。

7.4 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.5 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNF α （腫瘍壊死因子 α ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。〔電子添文1.1、8.2、8.5、9.1.1参照〕

8.2 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫、白血病等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔電子添文1.1、8.1、15.1.5参照〕

8.3 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後に活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、消耗、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。〔電子添文1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2参照〕

8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無の検査をすること。〔電子添文9.1.6参照〕

8.5 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。〔電子添文1.1、8.1、9.1.1参照〕

8.6 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.7 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

8.8 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者〔電子添文1.1、8.1、8.5参照〕

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

（1）結核の既感染者では、結核を活動化させ、症状が顕在化するおそれがある。〔電子添文1.1、2.2、8.3、11.1.2参照〕

（2）結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。〔電子添文1.1、1.2.2参照〕

- ・ 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・ 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・ インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・ 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

（1）脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。〔電子添文1.1、1.3、2.4、11.1.4参照〕

（2）脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

9.1.4 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者

血液疾患が悪化するおそれがある。〔電子添文11.1.5参照〕

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〔電子添文11.1.7参照〕

9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した症例である。〔電子添文8.4参照〕

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与した患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた³⁾。

[電子添文16.3.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行が報告されている。[電子添文16.3.2参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能(免疫機能等)が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症

敗血症(頻度不明)、肺炎(1.4%)等の重篤な感染症[細菌、真菌(ニューモシスティス等)、寄生虫、ウイルス等の日和見感染症によるもの]があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。投与中に重篤な感染症が発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[電子添文1.1、1.2.1、2.1参照]

11.1.2 結核(頻度不明)

結核[肺外結核(胸膜、リンパ節等)、播種性結核を含む]があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核があらわれることもある。また、肺外結核(胸膜、リンパ節等)もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。[電子添文1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.3 重篤なアレルギー反応(頻度不明)

アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。

11.1.4 脱髄疾患(頻度不明)

脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。[電子添文1.1、1.3、2.4、9.1.3参照]

11.1.5 重篤な血液障害(頻度不明)

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症(血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等)があらわれることがある。[電子添文9.1.4参照]

11.1.6 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(頻度不明)

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

11.1.7 間質性肺炎(0.8%)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断(β -Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[電子添文9.1.5参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
抵抗機構	細菌感染(膿瘍を含む)、ウイルス感染(帯状疱疹、ヘルペス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患を含む)	真菌感染、副鼻腔炎		
精神神経系			頭痛、感覚異常、浮動性めまい、片頭痛、睡眠障害	不安、気分障害、自殺企図、譫妄、精神的機能障害、攻撃性、末梢性ニューロパチー、振戦、発作、錐体外路障害、三叉神経痛、協調運動・平衡障害、発声障害、仮面状顔貌、失神
血液			貧血、リンパ節症、リンパ球減少	好酸球性障害、白血球増加、血小板増加、脾腫、赤血球増加、白血球形態異常、凝固時間延長
代謝			甲状腺障害、体重変動、脂質異常症、血中ブドウ糖変動	電解質失調、食欲障害、低アルブミン血症、低蛋白血症、ヘモジデリン沈着症
眼			眼の炎症、眼瞼炎、涙器障害	視覚障害
耳			難聴、耳鳴、回転性めまい	
循環器		高血圧	血管炎、虚血性冠動脈障害(心筋梗塞、狭心症を含む)、伝導ブロック	不整脈、動悸、心筋症(心不全を含む)、心膜炎、凝固亢進(肺塞栓症、血栓性静脈炎を含む)、低血圧、斑状出血(血腫、点状出血を含む)、脳卒中、動脈硬化症、レイノー現象、網状皮斑、毛細血管拡張症
呼吸器		気道の炎症	喘息、咳嗽	胸水、呼吸困難、気道うっ血、鼻潰瘍
消化器		胃炎、歯周炎、口内炎、腸炎、悪心	口唇炎、舌炎、下痢、消化不良、便秘、嘔吐、腹部膨満	食道炎、胃腸潰瘍及び穿孔、口腔咽頭乾燥、腹水、嚥下痛、腸運動過剰
肝臓	肝障害		高ビリルビン血症	肝炎、肝不全、肝硬変、胆汁うっ滞、胆石症
皮膚	発疹(湿疹、皮膚炎、紅斑等)	爪の障害	脱毛症、そう痒、ざ瘡、光線過敏症、皮膚剥脱・落屑、多形紅斑	汗腺障害、皮膚乾燥、急性熱性好中球性皮膚症、水疱、皮膚潰瘍、酒さ、ばら色秕糠疹、皮膚線条、皮膚変色、毛質障害、皮膚損傷、苔癬様皮膚反応
筋骨格系			CK増加、関節炎	筋障害、腱症
腎臓・泌尿器			尿検査異常	腎機能障害、尿中血陽性、腎結石症、膀胱及び尿道の症状、腎症(腎炎を含む)

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器			月経周期及び子宮出血異常 (無月経を含む)	乳房障害、無精子症、亀頭炎、陰分泌物、性機能不全
その他		KL-6増加、 注射部位反応	疼痛、発熱、脂肪織炎、無力症、浮腫(末梢及び顔面を含む)、サルコイドーシス、悪寒	出血(鼻、消化管、皮下等)、自己抗体陽性、血清病、自然流産、瘻孔、温度感覚の異常、寝汗、潮紅、ALP増加、血中尿酸増加、治癒不良、良性腫瘍又は嚢胞(皮膚乳頭腫を含む)、前癌病変(口腔内白斑症、メラノサイト性母斑を含む)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

海外の臨床試験において、本剤が一部の凝固検査キットに干渉することが認められている。凝固系に異常がない患者において、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)を見かけ上延長させることがある。トロンビン時間(TT)及びプロトロンビン時間(PT)の測定への干渉は認められていない。本剤が、生体内での凝固系に影響を及ぼすかどうか明らかなではないが、本剤投与後の凝固検査においては、異常凝固測定値の解釈に注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 室温に戻してから投与すること。室温に戻るまでは、本剤のキャップを外さないこと。通常、室温に戻すには30分程度必要である。

14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一箇所への2本の注射は避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(圧痛、挫傷、発赤、硬化等の部位)、乾癬の部位には注射しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では52週間まで、海外では4年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 本剤は、うっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[電子添文2.5参照]

15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験において、二重盲検比較試験(24週)及び継続長期試験(52週)を通じた抗体発現率(ELISA法^{注)})は、メトレキサート併用下では8.2%及びメトレキサート非併用下では29.9%であった。また、52週の継続投与試験において2週間隔投与及び4週間隔投与でそれぞれメトレキサート併用下では2.4%及び4.7%、メトレキサート非併用下では11.4%及び10.8%であった。臨床試験において本剤に対する抗体が発現した患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかなでない。[電子添文16.1.2、16.1.3参照]

15.1.4 尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験において、52週までの抗体発現率(酸解離ECLIA法^{注)})は、全症例で96.0%であった。抗体価が顕著に高い患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかでない。[電子添文16.1.5参照]

注) 酸解離ECLIA法はELISA法に比べ感度及び共存薬物耐性の高い測定法である。

15.1.5 海外におけるクローン病及びその他の疾患を対象とした比較対照試験及び非盲検試験では、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生率(95%信頼区間)は、本剤投与群の患者4,650例で100人年あたり0.5(0.4、0.7)に対し、プラセボ投与群の患者1,319例で100人年あたり0.6(0.1、1.7)であった。関節リウマチ患者では、2,367例で合計3例のリンパ腫が認められた。これは母集団で予測される値の約2倍に相当する。また、クローン病及びその他の比較対照臨床試験で、本剤投与群の患者2,657例でリンパ腫1例、プラセボ投与群の患者1,319例でホジキンリンパ腫1例が発現した⁴⁾。

海外における乾癬を対象とした臨床試験では、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生率(95%信頼区間)は、本剤投与群の患者995例で100人年あたり0.45(0.22、0.82)であった⁵⁾。[電子添文1.1、8.2参照]

15.1.6 乾癬患者において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤は、マウス及びラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

15.2.2 ラット(5日間反復静脈内投与毒性試験)とサル(28日間反復静脈内投与毒性試験、13、26及び52週間反復皮下投与毒性試験)における組織病理検査では、50mg/kg/週以上の用量で、多くの器官(リンパ節、注射部位、脾臓、副腎、子宮、子宮頸及び脳脈絡叢)のマクロファージに空胞の形成がみられ、脳脈絡叢上皮細胞の空胞形成(サルのみ)が認められた。これらの空胞形成は、PEGが取り込まれたことが原因と考えられるが、13週間及び26週間の回復期間後に一部消失した。なお、サルに50mg/kg/週を投与したときの C_{max} 及びAUCは、ヒトに400mgを投与したときのそれぞれ20.0倍及び13.9倍であった。

このDIは2025年4月現在の電子化された添付文書に準じて作成しました。
2025年4月改訂(第6版)

臨床成績

国内臨床試験

①国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験(乾癬患者を対象としたPS0017試験)⁶⁾

承認時評価資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験成績 PS0017試験

1) 尋常性乾癬患者(乾癬性関節炎の合併例を含む)

目的 日本人の中等度～重度の乾癬患者に対するシムジア[®]の有効性と安全性を検証する

対象 中等度～重度の尋常性乾癬患者(乾癬性関節炎の合併例を含む) 127例

- ・ 局面型皮疹を有する乾癬(尋常性乾癬及び乾癬性関節炎)の診断を受けて6ヵ月以上経過している患者
- ・ ベースラインのPASIスコア ≥ 12 、病変BSA $\geq 10\%$ 、及びPGAスコア ≥ 3 の患者
- ・ 乾癬の全身療法及び/又は光線療法及び/又は光化学療法の対象となる患者

[ただし、乾癬性紅皮症又は膿疱性乾癬の患者、過去にシムジア[®]を投与された患者、乾癬又は乾癬性関節炎の治療のために3種類以上の生物学的製剤(TNF阻害薬を含む)を使用した患者を除く]

デザイン 多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較

投与方法 シムジア[®]400mgQ2W群、シムジア[®]200mgQ2W群又はプラセボ群のいずれかに2:2:1の割合で無作為に割り付け、16週時までの用法及び用量は、以下のとおりとした。

- ・ シムジア[®]400mgQ2W群:シムジア[®]400mgを2週間隔で14週時まで皮下投与
- ・ シムジア[®]200mgQ2W群:シムジア[®]400mgを0、2及び4週時に皮下投与後、シムジア[®]200mgを2週間隔で14週時まで皮下投与
- ・ プラセボ群:プラセボを2週間隔で14週時まで皮下投与

16週以降の用法及び用量は、16週時にPASI50を達成したシムジア[®]400mgQ2W群及びプラセボ群の患者では16週までと同じ用法及び用量を、シムジア[®]200mgQ2W群の患者ではシムジア[®]200mgを2週間隔、又はシムジア[®]400mgを4週間隔で皮下投与することとした。

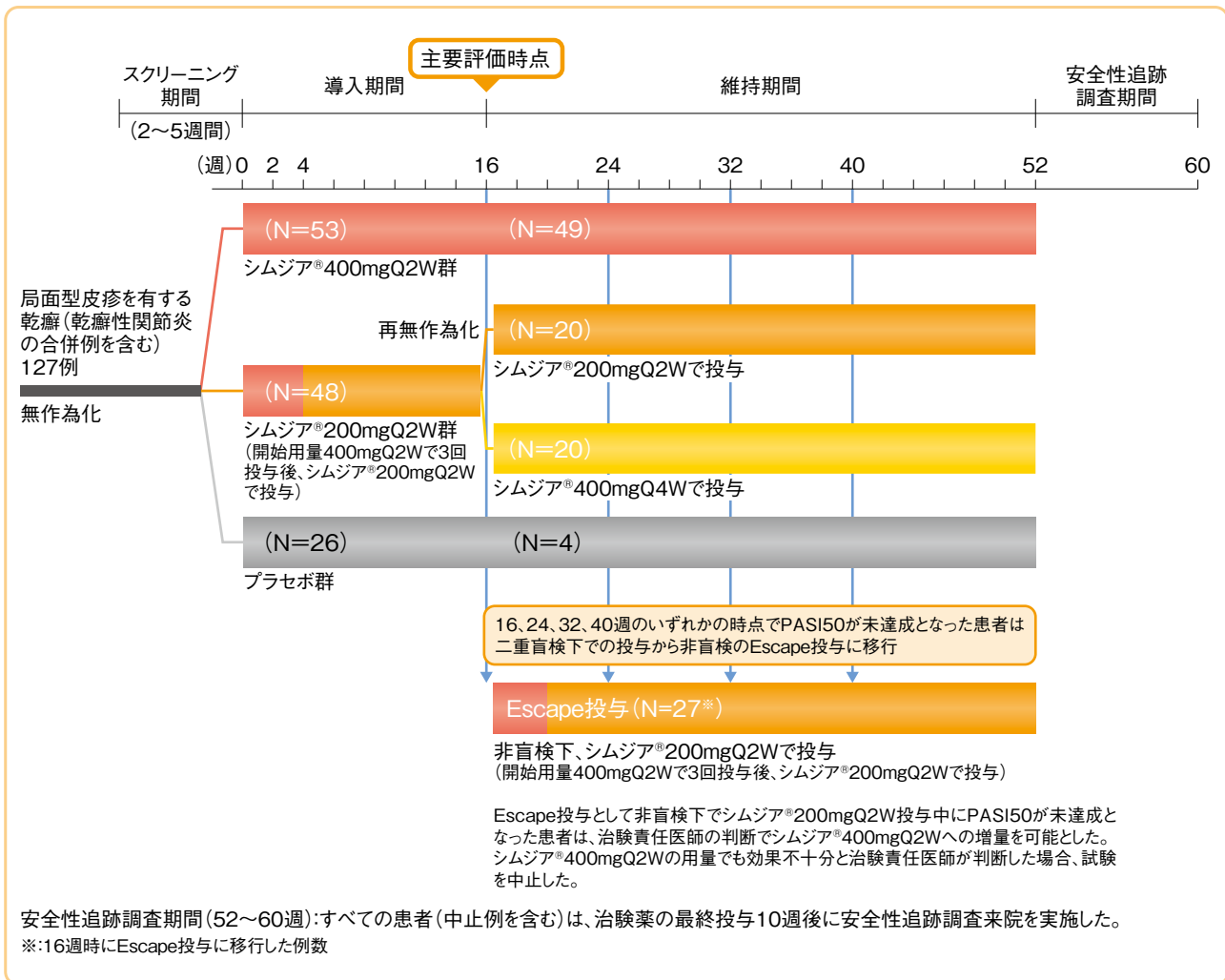
また、16、24、32、40週時のいずれかの時点でPASI50が未達成となった患者は、Escape投与に移行し、非盲検下でシムジア[®]400mgを2週間隔で3回皮下投与後、シムジア[®]200mgを2週間隔で皮下投与した。

評価項目 主要評価項目(検証的な解析項目):16週時のPASI75反応率
副次評価項目:16週時のPASI90反応率及びPGA 0/1達成率 等
その他の評価項目:PASI75/90/100反応率、PGA 0/1達成率、DLQI寛解率、INRS寛解、(乾癬性関節炎患者)PASI、DAS28-CRPのベースラインからの変化、ACR20/50/70反応率 等
安全性の評価項目:有害事象、血圧、身体所見 等

解析計画 本試験はスクリーニング期間後、導入期間(0～16週)、維持期間(16～52週)及び安全性追記調査期間(52～60週)により構成された(主要評価項目及び副次評価項目:16週時、その他の評価項目:16週時以外)。
主要評価項目及び主な副次評価項目の統計解析は多重性を考慮し、固定順検定法を用いた。閉検定手順は、主要評価項目におけるシムジア[®]200mgQ2W群とプラセボ群の比較、シムジア[®]400mgQ2W群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準両側2.5%で実施し、統計学的な有意差が認められた場合には、投与群毎に副次評価項目の仮説検定を有意水準両側2.5%の下、実施することとされた。各投与群において事前に規定した副次評価項目の全てで統計学的有意差が認められた場合には、有意水準両側2.5%をもう一方の投与群の解析に受け渡す計画とされた。16週時のPASI75及びPASI90反応率、ならびにPGA 0/1達成率におけるシムジア[®]の各投与群とプラセボ群との比較は投与群を因子、過去の生物学的製剤の使用の有無を調整因子としたロジスティック回帰分析を用いて解析し、オッズ比、信頼区間及びp値で示した。16週時のPASI75及びPASI90反応率、ならびにPGA 0/1達成率に対して部分集団解析(BMI、ベースラインのPASIスコア、PGAスコア、過去の生物学的製剤の使用有無、血漿中抗薬物(CZP)抗体(ADA)の状態)を実施し、記述統計量のみを算出した。部分集団の1つ以上のカテゴリーの患者数が全患者の10%未満だった場合は、その部分集団の解析を実施しなかった。また、PASI75/90維持率に対して部分集団解析を実施した。なお、部分集団解析は事前に規定されていた。乾癬性関節炎(部分集団)に関する評価は、各評価時のACR20、ACR50及びACR70改善率について、シムジア[®]群とプラセボ群との比較はWald漸近検定(有意水準両側5%)を用い、差の95%信頼区間は漸近標準誤差(漸近Wald信頼限界)を用いて算出した。

またベースライン時の圧痛関節数及び腫脹関節数がいずれも3以上の患者（OJS3+）を対象とした解析も実施した。16週時のPASI75及びPASI90反応率、ならびにPGA 0/1達成率は、MCMC法による解析を主解析、NRI法による解析を補足的解析として評価した。また、0～52週の有効性評価項目（主要及び副次評価項目）は、試験全体の推移を把握するため、NRI法による補足的解析結果を記述した。

試験デザイン



臨床成績

病変BSA: 体表面積 (BSA) に対する乾癬の病変面積の割合

PASI50/75/90反応率: PASIスコアのベースラインから50%以上、75%以上又は90%以上の減少 (改善) を示した患者の割合

OJS3+: ベースライン時の圧痛関節数及び腫脹関節数がいずれも3以上の患者

ACR20/50/70反応率: ACR改善基準コアセット (圧痛関節数及び腫脹関節数と他の5項目のうち3項目以上) のすべてが20%/50%/70%以上の改善 (減少) が認められた患者の割合

PASI: 乾癬面積・重症度指標、PGA: 乾癬に対する医師の総合評価、DLQI: 皮膚疾患のQOL評価指標、INRS: Itch Numeric Rating Scale、ACR: 米国リウマチ学会、DAS28: 28関節疾患活動性スコア、CRP: C反応性蛋白、Q2W: 2週間隔、Q4W: 4週間隔、TNF: 腫瘍壊死因子

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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400mgを2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200mgを2週間の間隔、又は1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

臨床成績

● 患者背景 (FAS)

	プラセボ群 (N=26)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=48)	シムジア® 400mgQ2W群 (N=53)
年齢 (歳)			
平均値 (SD)	47.93 (11.37)	48.43 (13.47)	52.43 (11.59)
中央値	48.41	46.62	53.97
最小値, 最大値	27.5, 70.5	21.3, 72.6	22.7, 79.2
年齢カテゴリー、n (%)			
<40歳	7 (26.9)	14 (29.2)	7 (13.2)
40~<65歳	17 (65.4)	26 (54.2)	42 (79.2)
≥65歳	2 (7.7)	8 (16.7)	4 (7.5)
性別、n (%)			
男性	21 (80.8)	36 (75.0)	42 (79.2)
女性	5 (19.2)	12 (25.0)	11 (20.8)
身長 (cm)			
平均値 (SD)	165.70 (7.14)	167.47 (7.53)	165.64 (7.51)
中央値	167.05	167.30	165.50
最小値, 最大値	151.2, 178.2	153.6, 189.2	149.2, 180.6

FAS:最大の解析対象集団

● ベースライン時の疾患特性 (SS)

	プラセボ群 (N=26)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=48)	シムジア® 400mgQ2W群 (N=53)
罹病期間 (年)			
平均値 (SD)	12.65 (8.57)	12.68 (10.08)	13.17 (9.32)
中央値	10.92	10.52	10.86
最小値, 最大値	0.9, 27.6	0.6, 42.2	0.8, 38.8
罹病期間 ^{a)} 、n (%)			
≤中央値 (10.67年)	13 (50.0)	25 (52.1)	26 (49.1)
>中央値 (10.67年)	13 (50.0)	23 (47.9)	27 (50.9)
病変BSA (%)			
平均値 (SD)	38.27 (17.22)	38.69 (21.93)	39.72 (21.42)
中央値	32.00	34.00	37.00
最小値, 最大値	17.0, 85.0	11.0, 97.0	11.0, 88.0
病変BSA ^{a)} 、n (%)			
≤中央値 (34.0%)	15 (57.7)	25 (52.1)	25 (47.2)
>中央値 (34.0%)	11 (42.3)	23 (47.9)	28 (52.8)
PASIスコア			
平均値 (SD)	24.50 (10.36)	24.51 (12.59)	26.50 (11.00)
中央値	22.35	21.35	23.80
最小値, 最大値	13.4, 52.8	12.0, 67.2	12.0, 49.5
PASIスコア ^{a)} 、n (%)			
≤中央値 (23.40)	15 (57.7)	26 (54.2)	24 (45.3)
>中央値 (23.40)	11 (42.3)	22 (45.8)	29 (54.7)
PASIスコアカテゴリー、n (%)			
12.0~18.0	10 (38.5)	20 (41.7)	14 (26.4)
>18.0~27.0	9 (34.6)	12 (25.0)	20 (37.7)
>27.0~67.2	7 (26.9)	16 (33.3)	19 (35.8)
PGAスコア、n (%)			
3	17 (65.4)	31 (64.6)	31 (58.5)
4	9 (34.6)	17 (35.4)	22 (41.5)
DLQIスコア			
平均値 (SD)	10.50 (7.21)	10.46 (6.62)	9.17 (7.38)
中央値	8.50	8.50	7.00
最小値, 最大値	1.0, 29.0	1.0, 24.0	0.0, 27.0
INRS			
平均値 (SD)	6.08 (2.54)	5.60 (2.41)	5.72 (2.56)
中央値	6.50	6.00	6.00
最小値, 最大値	1.0, 10.0	2.0, 10.0	1.0, 10.0

a) 中央値の数値は、総例数 (プラセボ群、シムジア® 200mgQ2W群及びシムジア® 400mgQ2W群) の中央値

b) 生物学的製剤の使用経験がない状態

SS:安全性解析対象集団、MTX:メトトレキサート

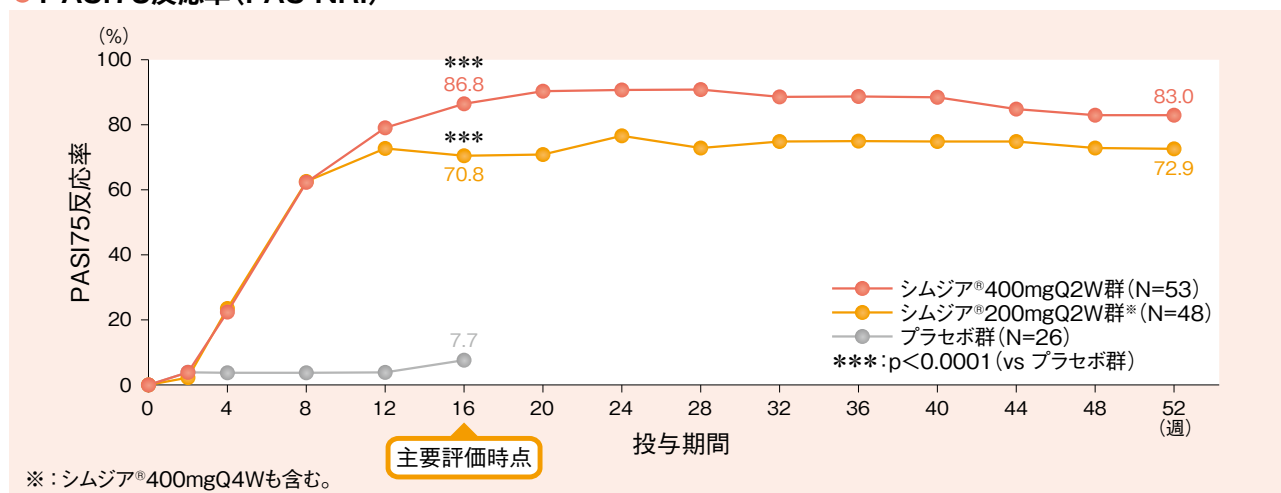
	プラセボ群 (N=26)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=48)	シムジア® 400mgQ2W群 (N=53)
体重 (kg)			
平均値 (SD)	75.11 (15.81)	72.62 (14.27)	71.60 (14.32)
中央値	71.80	72.15	71.60
最小値, 最大値	48.0, 118.3	46.5, 110.9	37.9, 116.0
体重カテゴリー (kg)、n (%)			
37.9~65.4	8 (30.8)	15 (31.3)	20 (37.7)
>65.4~76.5	7 (26.9)	20 (41.7)	15 (28.3)
>76.5~118.3	11 (42.3)	13 (27.1)	18 (34.0)
BMI (kg/m ²)			
平均値 (SD)	27.28 (5.06)	25.97 (5.45)	25.99 (4.29)
中央値	26.36	24.87	26.20
最小値, 最大値	19.5, 38.8	17.2, 47.0	15.0, 37.9
BMIカテゴリー (kg/m ²)、n (%)			
15.0~23.7	6 (23.1)	18 (37.5)	19 (35.8)
>23.7~27.4	11 (42.3)	17 (35.4)	14 (26.4)
>27.4~47.0	9 (34.6)	13 (27.1)	20 (37.7)

	プラセボ群 (N=26)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=48)	シムジア® 400mgQ2W群 (N=53)
過去の生物学的製剤の使用、n (%)			
経験なし	18 (69.2)	34 (70.8)	34 (64.2)
経験あり	8 (30.8)	14 (29.2)	19 (35.8)
1種類	8 (30.8)	14 (29.2)	16 (30.2)
2種類	0	0	3 (5.7)
非生物学的製剤による全身療法の経験、n (%)			
経験なし	12 (46.2)	20 (41.7)	28 (52.8)
経験あり	14 (53.8)	28 (58.3)	25 (47.2)
1種類	10 (38.5)	20 (41.7)	17 (32.1)
2種類	4 (15.4)	7 (14.6)	6 (11.3)
≥3種類	0	1 (2.1)	2 (3.8)
光線療法又は光化学療法の経験、n (%)			
あり	13 (50.0)	27 (56.3)	17 (32.1)
なし	13 (50.0)	21 (43.8)	36 (67.9)
乾癬に対する全身療法の経験、n (%)			
あり	20 (76.9)	39 (81.3)	37 (69.8)
なし	6 (23.1)	9 (18.8)	16 (30.2)
過去のTNF阻害薬の使用、n (%)			
あり	1 (3.8)	3 (6.3)	3 (5.7)
なし	25 (96.2)	45 (93.8)	50 (94.3)
光線療法、MTX、シクロスポリンのうち2種類以上の全身療法の経験 ^{b)} 、n (%)			
あり	4 (15.4)	6 (12.5)	3 (5.7)
なし	22 (84.6)	42 (87.5)	50 (94.3)
乾癬性関節炎の合併、n (%)			
あり	5 (19.2)	6 (12.5)	10 (18.9)
なし	21 (80.8)	42 (87.5)	43 (81.1)
乾癬性爪病変の合併、n (%)			
あり	17 (65.4)	24 (50.0)	32 (60.4)
なし	9 (34.6)	24 (50.0)	21 (39.6)

■ PASI75反応率(16週時(FAS-MCMC):主要評価項目(検証的な解析項目)、16週以外の時点:その他の評価項目)

16週時のPASI75反応率(FAS-MCMC)^{a)}は、シムジア®400mgQ2W群で87.1%、シムジア®200mgQ2W群で73.0%、プラセボ群で7.9%であり、いずれもプラセボ群に比べ有意に高いことが検証された(いずれも $p<0.0001$:ロジスティック回帰分析)。

● PASI75反応率(FAS-NRI)^{b)}



a) MCMC法を用いて欠測値を補完した。

b) NRI法を用いて欠測値を補完した。

16週時のPASI75反応率は、MCMC法による解析を主解析、NRI法による解析を補足的解析として評価した。

また、試験全体の推移を把握するため、NRI法による補足的解析結果(0~52週)を記述した。

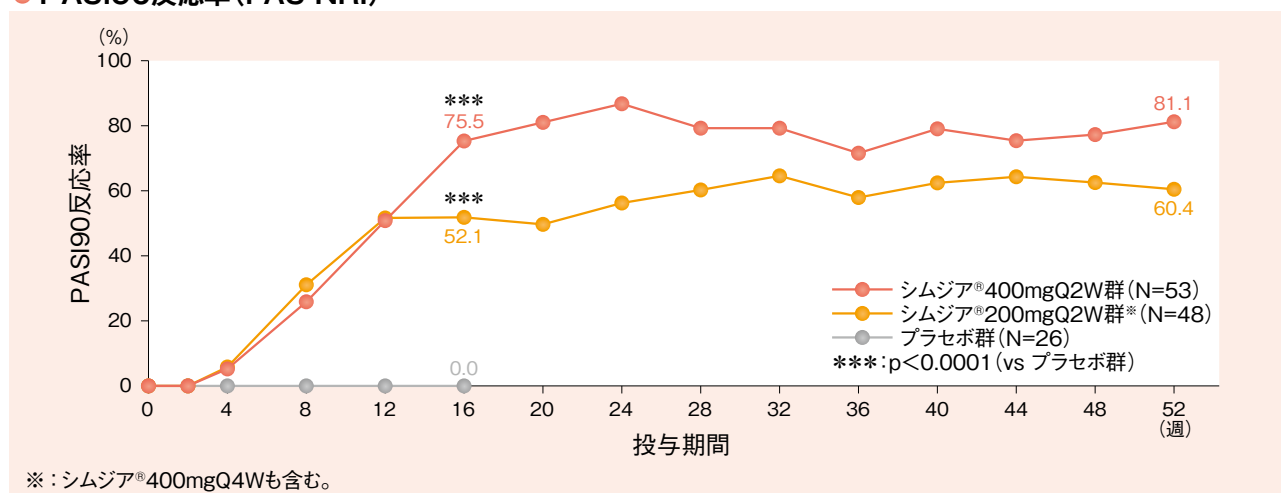
p値は投与群を因子、過去の生物学的製剤の使用の有無を調整因子としたロジスティック回帰分析(有意水準:両側2.5%)を用いて算出した。

PASI:乾癬面積・重症度指標、FAS:最大の解析対象集団、MCMC法:マルコフ連鎖モンテカルロ法、NRI:Non-responder imputation

■ PASI90反応率(16週時(FAS-MCMC):副次評価項目、16週以外の時点:その他の評価項目)

16週時のPASI90反応率(FAS-MCMC)^{a)}は、シムジア®400mgQ2W群で75.7%、シムジア®200mgQ2W群で53.8%、プラセボ群0.2%であり、いずれもプラセボ群に比べ有意に高いことが示された(いずれも $p<0.0001$:ロジスティック回帰分析)。

● PASI90反応率(FAS-NRI)^{b)}



a) MCMC法を用いて欠測値を補完した。

b) NRI法を用いて欠測値を補完した。

16週時のPASI90反応率は、MCMC法による解析を主解析、NRI法による解析を補足的解析として評価した。

また、試験全体の推移を把握するため、NRI法による補足的解析結果(0~52週)を記述した。

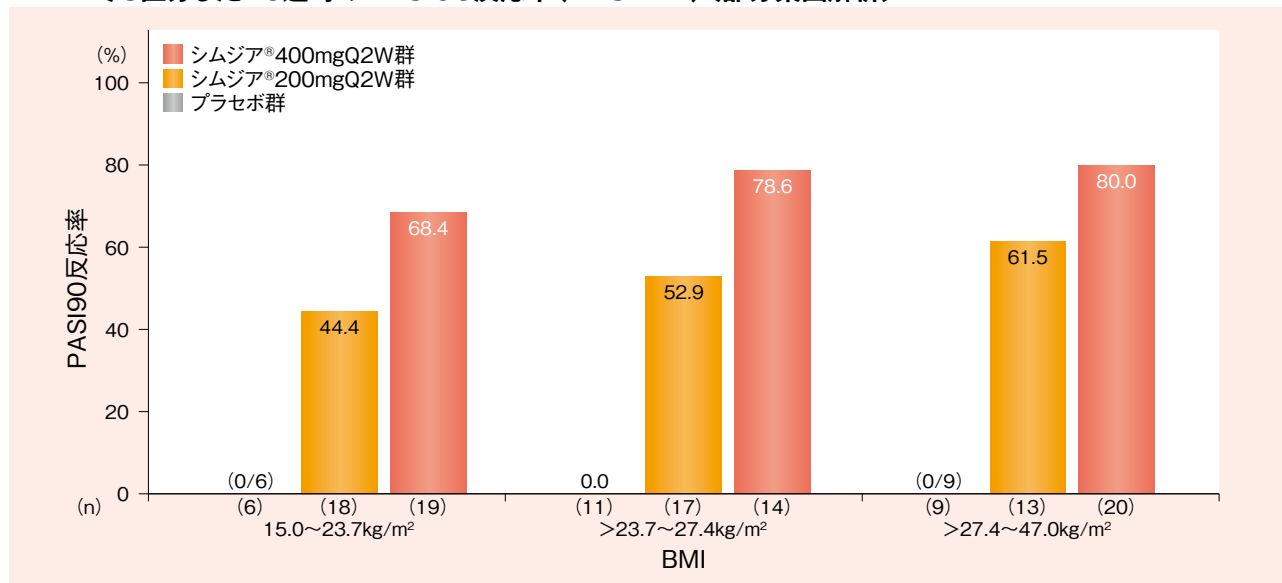
p値は投与群を因子、過去の生物学的製剤の使用の有無を調整因子としたロジスティック回帰分析(有意水準:両側2.5%)を用いて算出した。

PASI:乾癬面積・重症度指標、FAS:最大の解析対象集団、MCMC法:マルコフ連鎖モンテカルロ法、NRI:Non-responder imputation

■ BMI別のPASI90反応率(副次評価項目)(部分集団解析)

BMIを33パーセンタイルずつ3区分した部分集団解析におけるPASI90反応率は、以下のとおりであった。

● BMIで3区分した16週時のPASI90反応率(FAS-NRI)(部分集団解析)



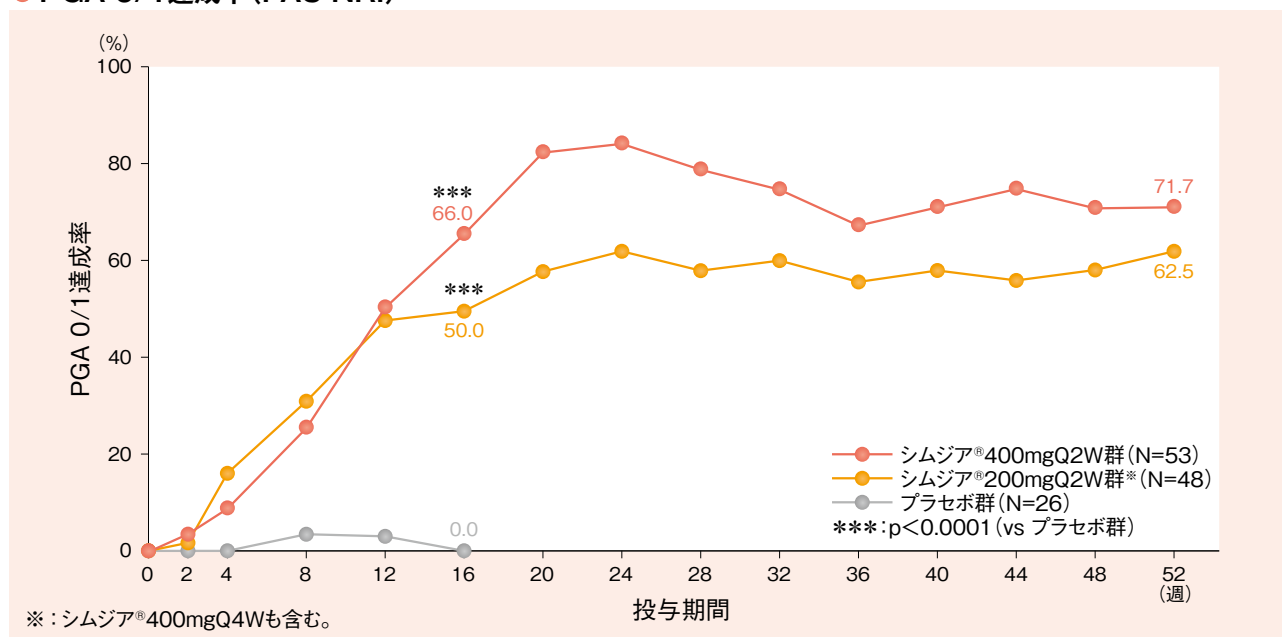
NRI法を用いて欠測値を補完した。

BMI: 体格指数、PASI: 乾癬面積・重症度指標、FAS: 最大の解析対象集団、NRI: Non-responder imputation

■ PGA 0/1達成率(16週時(FAS-MCMC):副次評価項目、16週以外の時点:その他の評価項目)

16週時のPGA 0/1達成率(FAS-MCMC)^{a)}は、シムジア®400mgQ2W群で66.7%、シムジア®200mgQ2W群で52.7%、プラセボ群で0.0%であり、いずれもプラセボ群に比べ有意に高いことが示された(いずれも $p < 0.0001$: ロジスティック回帰分析)。

● PGA 0/1達成率(FAS-NRI)^{b)}



※: シムジア®400mgQ4Wも含む。

a) MCMC法を用いて欠測値を補完した。

b) NRI法を用いて欠測値を補完した。

16週時のPGA 0/1達成率は、MCMC法による解析を主解析、NRI法による解析を補足的解析として評価した。

また、試験全体の推移を把握するため、NRI法による補足的解析結果(0~52週)を記述した。

p値は投与群を因子、過去の生物学的製剤の使用の有無を調整因子としたロジスティック回帰分析(有意水準:両側2.5%)を用いて算出した。

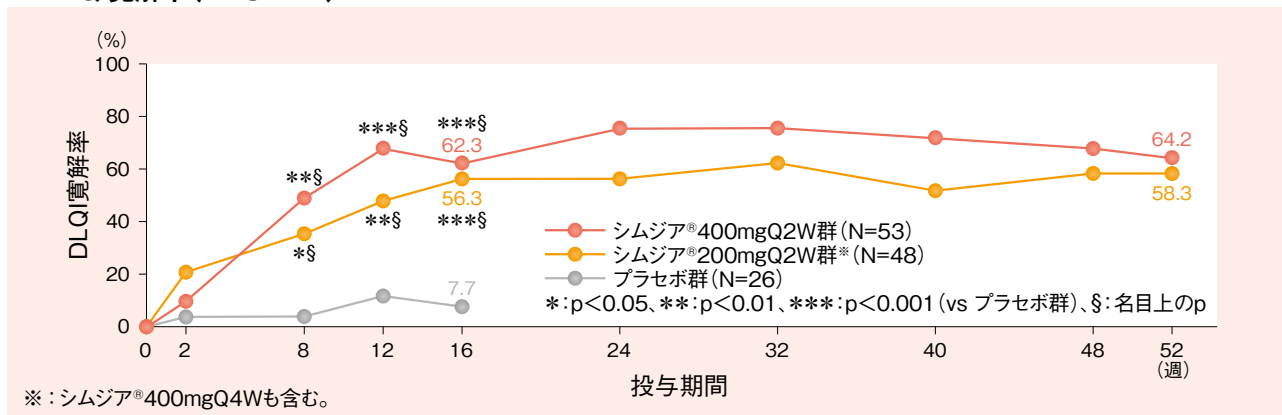
PGA: 乾癬に対する医師の総合評価、FAS: 最大の解析対象集団、MCMC法: マルコフ連鎖モンテカルロ法、NRI: Non-responder imputation

PGA 0/1達成率は、乾癬に対する医師の総合評価が「0: 消失」又は「1: ほぼ消失」(2カテゴリー以上の改善)の患者の割合とした。

DLQI寛解率(その他の評価項目)

16週時におけるDLQI寛解率は、シムジア®400mgQ2W群で62.3%、シムジア®200mgQ2W群で56.3%であった。

DLQI寛解率(FAS-NRI)



NRIを用いて欠測値を補完した。

p値は投与群を因子、過去の生物学的製剤の使用の有無を調整因子としたロジスティック回帰分析を用いて算出した。

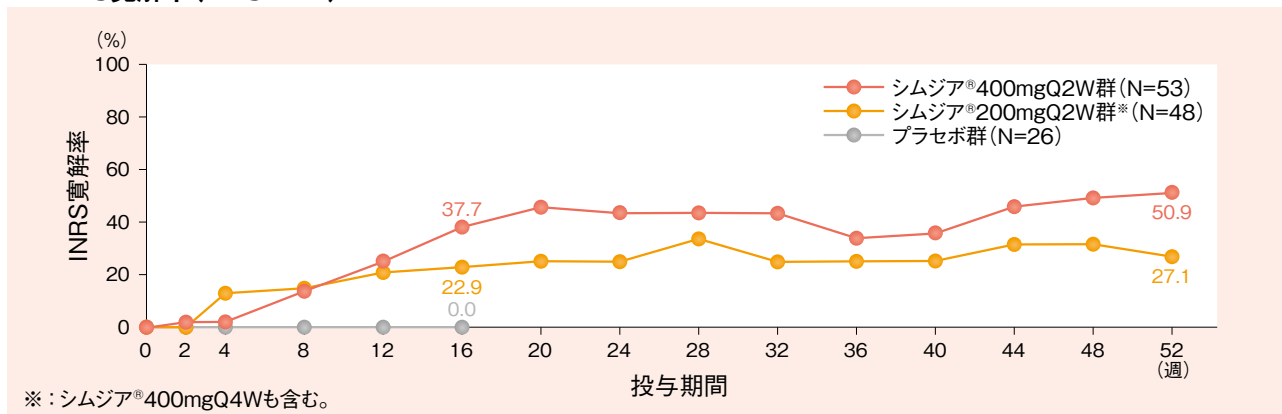
DLQI:皮膚疾患のQOL評価指標、FAS:最大の解析対象集団、NRI:Non-responder imputation

各評価時期で、DLQIスコアが1以下であった場合、寛解と定義した。

INRS寛解率(その他の評価項目)

16週時におけるINRS寛解率は、シムジア®400mgQ2W群で37.7%、シムジア®200mgQ2W群で22.9%であった。

INRS寛解率(FAS-NRI)



NRI法を用いて欠測値を補完した。

INRS:Itch Numeric Rating Scale、FAS:最大の解析対象集団、NRI:Non-responder imputation

各評価時期で、INRSスコアが0となった場合、寛解と定義した。

乾癬性関節炎患者の皮膚症状及び関節症状に対する効果(その他の評価項目)〔部分集団解析〕

ベースライン時の圧痛関節数及び腫脹関節数がいずれも3以上(OJS3+)認められた乾癬性関節炎患者におけるPASI/DAS28-CRP/ACR反応は以下のとおりであった。

PASI、DAS28-CRPのベースラインからの変化、ACR20/50/70反応率〔部分集団解析〕

投与群	皮膚症状								関節症状						
	PASI				PASI反応(16週)				DAS28-CRP				ACR反応(16週)		
	投与前	16週	変化量	変化率(%)	PASI50	PASI75	PASI90	PASI100	投与前	16週	変化量	変化率(%)	ACR20	ACR50	ACR70
シムジア® 200mg Q2W群	18.9	4.8	-14.1	-74.60	Yes	No	No	No	5.707	4.853	-0.854	-14.96	No	No	No
	28.8	15.6	-13.2	-45.83	No	No	No	No	2.569	2.555	-0.014	-0.54	No	No	No
	14.7	13.0	-1.7	-11.56	No	No	No	No	5.354	6.398	1.044	19.49	No	No	No
シムジア® 400mg Q2W群	27.9	0.9	-27.0	-96.77	Yes	Yes	Yes	No	2.923	1.751	-1.172	-40.09	Yes	Yes	Yes
	15.0	1.8	-13.2	-88.00	Yes	Yes	No	No	2.898	2.120	-0.779	-26.87	No	No	No
	21.3	0	-21.3	-100.00	Yes	Yes	Yes	Yes	5.214	1.072	-4.142	-79.44	Yes	Yes	Yes
	15.3	6.6	-8.7	-56.86	Yes	No	No	No	6.277	1.280	-4.998	-79.62	Yes	Yes	Yes
	12.4	1.2	-11.2	-90.32	Yes	Yes	Yes	No	4.554	1.800	-2.754	-60.47	Yes	Yes	No

PASI:乾癬面積・重症度指標、DAS28:28関節疾患活動性スコア、CRP:C反応性蛋白、ACR:米国リウマチ学会

臨床成績

安全性

52週までの期間に発現した副作用は、シムジア®投与群全体で122例中39例(32.0%)に認められた。主な副作用はシムジア®投与群全体で鼻咽頭炎5例(4.1%)、乾癬4例(3.3%)等であった。高度の有害事象は、シムジア®投与群全体で7例に認められ、乾癬2例、眼瞼下垂、大腸ポリープ、肝機能異常、アルコール性肝疾患、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病各1例であった。重篤な副作用は、シムジア®投与群全体で8例に認められ、潜伏結核2例、好中球減少症、血小板減少症、眼瞼下垂、大腸ポリープ、サルコイドーシス、帯状疱疹、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病各1例であった。投与中止に至った有害事象は、シムジア®投与群全体で9例に認められ、乾癬4例、血小板減少症、肝障害、アルコール性肝疾患、AST増加、間質性肺疾患各1例であった。本試験において死亡に至った有害事象は認められなかった。

なお、0～16週では、プラセボ群26例中6例(23.1%)に副作用が認められ、乾癬3例(11.5%)等であった。投与中止に至った有害事象は乾癬2例であった。16週までに重篤な副作用及び死亡に至った有害事象は、プラセボ群で認められなかった。

16～52週では、プラセボ群4例中1例(25.0%)に副作用が認められた。重篤な副作用、投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

免疫原性

本試験において、52週までの抗体発現率(酸解離ECLIA法)は、全症例で96.0%であった。

● 導入期間における抗薬物抗体の最大抗体価別のPASI75反応率(PK-PPS)

全シムジア®群において、最大抗体価が4096以上であった場合、全例と比較して、PASI75反応率の低下が認められた。

	最大抗体価	シムジア®200mgQ2W群 (N=48)			シムジア®400mgQ2W群 (N=53)			全シムジア®群 (N=101)		
		Nsub	レスポンス n(%)	ノン レスポンス n(%)	Nsub	レスポンス n(%)	ノン レスポンス n(%)	Nsub	レスポンス n(%)	ノン レスポンス n(%)
PASI75 (16週) (NRI)	ADA negative	3	3(100)	0	4	3(75.0)	1(25.0)	7	6(85.7)	1(14.3)
	1	0	0	0	3	3(100)	0	3	3(100)	0
	2	1	1(100)	0	0	0	0	1	1(100)	0
	4	2	1(50.0)	1(50.0)	3	3(100)	0	5	4(80.0)	1(20.0)
	8	5	3(60.0)	2(40.0)	0	0	0	5	3(60.0)	2(40.0)
	16	8	7(87.5)	1(12.5)	7	7(100)	0	15	14(93.3)	1(6.7)
	32	2	2(100)	0	7	7(100)	0	9	9(100)	0
	64	6	6(100)	0	4	4(100)	0	10	10(100)	0
	128	4	3(75.0)	1(25.0)	3	3(100)	0	7	6(85.7)	1(14.3)
	256	2	0	2(100)	7	5(71.4)	2(28.6)	9	5(55.6)	4(44.4)
	512	3	2(66.7)	1(33.3)	5	4(80.0)	1(20.0)	8	6(75.0)	2(25.0)
	1024	3	3(100)	0	1	1(100)	0	4	4(100)	0
	2048	3	3(100)	0	3	3(100)	0	6	6(100)	0
	4096	3	0	3(100)	3	3(100)	0	6	3(50.0)	3(50.0)
	>4096	3	0	3(100)	3	0	3(100)	6	0	6(100)
	All ADA positive	45	31(68.9)	14(31.1)	49	43(87.8)	6(12.2)	94	74(78.7)	20(21.3)
	合計	48	34(70.8)	14(29.2)	53	46(86.8)	7(13.2)	101	80(79.2)	21(20.8)

NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI:乾癬面積・重症度指標、Nsub: Number of subjects with data、PK-PPS: 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、NRI: Non-responder imputation

抗薬物抗体(ADA)測定法

PS0017試験では、ECLIAを用いた多段階アプローチによる測定法を用いており、従来のELISAに比べ共存するセルトリズマブ ヘゴルによる妨害を受けにくく、さらにADAに対して感度が高かった。そのため、ADA陽性の割合が高くなることが予測された。

2) 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者

対 象 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者 22例

- ・ 乾癬性紅皮症:尋常性乾癬等の局面型皮疹を伴う乾癬の病歴があり、病変BSA $\geq$ 80%の患者
- ・ 膿疱性乾癬:日本皮膚科学会(JDA)の診断基準を満たす患者
[ただし、膿疱性乾癬患者でベースライン時にJDA重症度分類スコアの合計点数が14以上の患者、乾癬性紅皮症以外による紅皮症(リンパ腫や薬剤性発疹による紅皮症等)の患者、及び過去に生物学的製剤を使用して一次無効(治療開始から12週間の間に効果が得られなかった場合)であった治療歴を有する患者を除く]

デザイン 多施設共同、非盲検、無作為化

投与方法 シムジア®400mgQ2W群又はシムジア®200mgQ2W群のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付け、16週時までの用法及び用量は、以下のとおりとした。

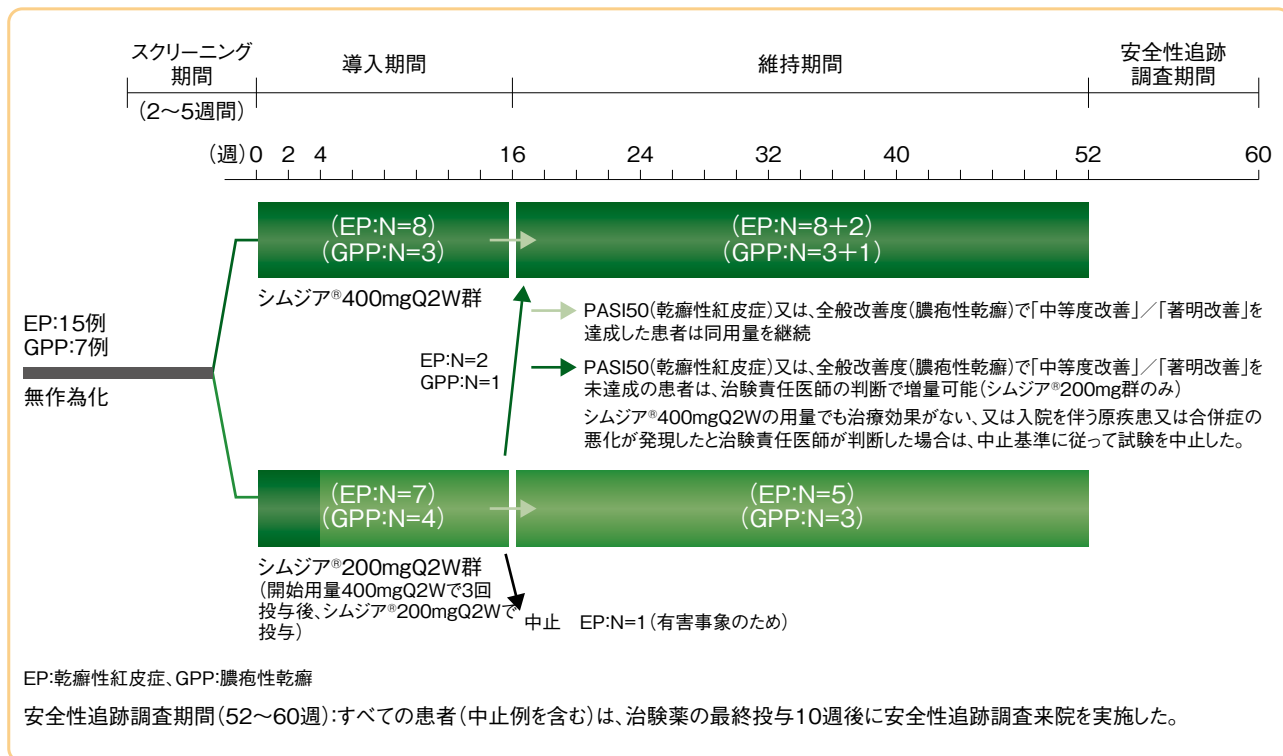
- ・ シムジア®400mgQ2W群:シムジア®400mgを2週間隔で14週時まで皮下投与
- ・ シムジア®200mgQ2W群:シムジア®400mgを0、2及び4週時に皮下投与後、シムジア®200mgを2週間隔で14週時まで皮下投与

16週以降の用法及び用量は、16週時にPASI50(乾癬性紅皮症)／全般改善度で「中等度改善」以上(膿疱性乾癬)を達成した患者では16週までと同じ用法及び用量を継続、未達成の患者では、医師の判断で継続、増量(200mg群の患者)又は中止することとした。

評価項目 その他の評価項目:臨床全般印象改善度(CGI-I)、PASI75/90反応率(乾癬性紅皮症)、全般改善度(膿疱性乾癬) 等

安全性の評価項目:有害事象、血圧、身体所見 等

試験デザイン



病変BSA:体表面積(BSA)に対する乾癬の病変面積の割合

PASI75/90反応率:PASIスコアのベースラインから75%以上又は90%以上の減少(改善)を示した患者の割合

PASI:乾癬面積・重症度指標、Q2W:2週間隔

6. 用法及び用量(抜粋)

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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400mgを2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200mgを2週間の間隔、又は1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

臨床成績

● 患者背景 (CSS)

	乾癬性紅皮症		膿疱性乾癬	
	シムジア®200mgQ2W群 (N=7)	シムジア®400mgQ2W群 (N=8)	シムジア®200mgQ2W群 (N=4)	シムジア®400mgQ2W群 (N=3)
年齢(歳)				
平均値 (SD)	56.01 (8.53)	47.84 (11.34)	50.96 (14.56)	44.71 (8.26)
中央値	58.48	47.35	52.08	48.67
最小値, 最大値	41.7, 64.9	24.1, 59.0	32.2, 67.5	35.2, 50.3
年齢カテゴリー、n (%)				
<40歳	0	1 (12.5)	1 (25.0)	1 (33.3)
40~<65歳	7 (100)	7 (87.5)	2 (50.0)	2 (66.7)
≥65歳	0	0	1 (25.0)	0
性別、n (%)				
男性	7 (100)	6 (75.0)	2 (50.0)	1 (33.3)
女性	0	2 (25.0)	2 (50.0)	2 (66.7)
身長 (cm)				
平均値 (SD)	167.11 (5.14)	165.05 (9.54)	159.53 (8.52)	162.13 (1.10)
中央値	166.10	167.10	159.50	162.50
最小値, 最大値	160.0, 175.5	146.6, 178.0	152.1, 167.0	160.9, 163.0
体重 (kg)				
平均値 (SD)	73.49 (15.21)	69.69 (12.95)	65.34 (13.63)	57.23 (14.86)
中央値	73.40	67.95	63.40	62.30
最小値, 最大値	49.3, 101.2	56.8, 97.2	51.9, 82.7	40.5, 68.9
BMI (kg/m ²)				
平均値 (SD)	26.28 (5.14)	25.58 (4.13)	25.91 (6.77)	21.78 (5.66)
中央値	26.35	25.45	23.66	24.06
最小値, 最大値	18.6, 34.9	19.9, 34.4	20.6, 35.7	15.3, 25.9

● ベースライン時の疾患特性 (CSS)

	乾癬性紅皮症		膿疱性乾癬	
	シムジア®200mgQ2W群 (N=7)	シムジア®400mgQ2W群 (N=8)	シムジア®200mgQ2W群 (N=4)	シムジア®400mgQ2W群 (N=3)
罹病期間 (年)				
平均値 (SD)	8.98 (10.69)	4.69 (5.26)	3.13 (3.42)	6.18 (10.32)
中央値	3.30	3.57	2.77	0.31
最小値, 最大値	0.3, 29.2	0.1, 14.9	0.2, 6.8	0.1, 18.1
罹病期間 ^{a)} 、n (%)				
≤中央値 (2.92年)	3 (42.9)	4 (50.0)	2 (50.0)	2 (66.7)
>中央値 (2.92年)	4 (57.1)	4 (50.0)	2 (50.0)	1 (33.3)
病変BSA (%)				
平均値 (SD)	86.57 (3.60)	87.13 (6.77)	—	—
中央値	88.00	84.50	—	—
最小値, 最大値	81.0, 90.0	80.0, 100	—	—
病変BSA ^{a)} 、n (%)				
≤中央値 (87.0%)	3 (42.9)	5 (62.5)	—	—
>中央値 (87.0%)	4 (57.1)	3 (37.5)	—	—
PASIスコア				
平均値 (SD)	34.34 (9.23)	43.69 (17.93)	—	—
中央値	30.20	42.75	—	—
最小値, 最大値	21.6, 45.1	14.2, 68.4	—	—
PASIスコア ^{a)} 、n (%)				
≤中央値 (35.60)	4 (57.1)	4 (50.0)	—	—
>中央値 (35.60)	3 (42.9)	4 (50.0)	—	—
PGAスコア、n (%)				
2	0	2 (25.0)	—	—
3	4 (57.1)	1 (12.5)	—	—
4	3 (42.9)	5 (62.5)	—	—
DLQIスコア				
平均値 (SD)	8.29 (6.40)	9.63 (10.35)	11.00 (8.04)	5.67 (1.15)
中央値	6.00	4.00	9.50	5.00
最小値, 最大値	2.0, 18.0	2.0, 27.0	3.0, 22.0	5.0, 7.0

	乾癬性紅皮症		膿疱性乾癬	
	シムジア® 200mgQ2W群 (N=7)	シムジア® 400mgQ2W群 (N=8)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=4)	シムジア® 400mgQ2W群 (N=3)
JDA重症度分類スコア				
平均値 (SD)	—	—	5.50 (2.38)	6.33 (4.04)
中央値	—	—	5.50	7.00
最小値, 最大値	—	—	3.0, 8.0	2.0, 10.0
INRS				
平均値 (SD)	4.14 (3.08)	4.50 (3.34)	4.25 (2.99)	6.33 (2.89)
中央値	5.00	3.00	4.00	8.00
最小値, 最大値	0.0, 9.0	0.0, 9.0	1.0, 8.0	3.0, 8.0
過去の生物学的製剤の使用、n (%)				
経験なし	6 (85.7)	3 (37.5)	2 (50.0)	2 (66.7)
経験あり	1 (14.3)	5 (62.5)	2 (50.0)	1 (33.3)
1種類	0	4 (50.0)	2 (50.0)	1 (33.3)
2種類	1 (14.3)	1 (12.5)	0	0
≥3種類	0	0	0	0
非生物学的製剤による全身療法の経験、n (%)				
経験なし	2 (28.6)	2 (25.0)	0	1 (33.3)
経験あり	5 (71.4)	6 (75.0)	4 (100)	2 (66.7)
1種類	4 (57.1)	2 (25.0)	3 (75.0)	2 (66.7)
2種類	0	3 (37.5)	0	0
≥3種類	1 (14.3)	1 (12.5)	1 (25.0)	0
光線療法又は光化学療法の経験、n (%)				
あり	3 (42.9)	7 (87.5)	1 (25.0)	1 (33.3)
なし	4 (57.1)	1 (12.5)	3 (75.0)	2 (66.7)
乾癬に対する全身療法の経験、n (%)				
あり	5 (71.4)	7 (87.5)	4 (100)	2 (66.7)
なし	2 (28.6)	1 (12.5)	0	1 (33.3)
過去のTNF阻害薬の使用、n (%)				
あり	0	1 (12.5)	1 (25.0)	0
なし	7 (100)	7 (87.5)	3 (75.0)	3 (100)
光線療法、MTX、シクロスポリンのうち2種類以上の全身療法の経験 ^{b)} 、n (%)				
あり	2 (28.6)	1 (12.5)	0	0
なし	5 (71.4)	7 (87.5)	4 (100)	3 (100)
乾癬性関節炎の合併、n (%)				
あり	2 (28.6)	2 (25.0)	2 (50.0)	1 (33.3)
なし	5 (71.4)	6 (75.0)	2 (50.0)	2 (66.7)
乾癬性爪病変の合併、n (%)				
あり	0	0	0	0
なし	7 (100)	8 (100)	4 (100)	3 (100)

a) 中央値の数値は、総例数(シムジア® 200mgQ2W群及びシムジア® 400mgQ2W群)の中央値

b) 生物学的製剤の使用経験がない状態

CSS:非盲検コホート安全性解析対象集団、MTX:メトトレキサート

臨床成績

■ 臨床全般印象改善度 (CGI-I) (その他の評価項目)

両疾患におけるCGI-Iの改善は以下のとおりであった。

● CGI-Iの経時的推移 (CFAS-NRI)

寛解+改善	乾癬性紅皮症		膿疱性乾癬	
	シムジア®200mgQ2W群 (N=7)	シムジア®400mgQ2W群 (N=8)	シムジア®200mgQ2W群 (N=4)	シムジア®400mgQ2W群 (N=3)
2週	4/7	5/8	3/4	3/3
4週	6/7	7/8	4/4	3/3
8週	5/7	7/8	4/4	3/3
12週	6/7	7/8	4/4	3/3
16週	6/7	8/8	4/4	3/3

寛解+改善	乾癬性紅皮症			膿疱性乾癬		
	シムジア®200mgQ2W/ シムジア®200mgQ2W群 (N=4)	シムジア®400mgQ2W/ シムジア®400mgQ2W群 (N=8)	シムジア®200mgQ2W/ シムジア®400mgQ2W群 (N=2)	シムジア®200mgQ2W/ シムジア®200mgQ2W群 (N=3)	シムジア®400mgQ2W/ シムジア®400mgQ2W群 (N=3)	シムジア®200mgQ2W/ シムジア®400mgQ2W群 (N=1)
16週	4/4	8/8	2/2	3/3	3/3	1/1
20週	3/4	7/8	2/2	3/3	3/3	1/1
24週	4/4	8/8	2/2	3/3	3/3	1/1
28週	4/4	7/8	2/2	3/3	3/3	1/1
32週	3/4	7/8	2/2	3/3	3/3	1/1
36週	3/4	6/8	2/2	3/3	3/3	1/1
40週	3/4	7/8	2/2	3/3	3/3	1/1
44週	3/4	7/8	2/2	3/3	3/3	1/1
48週	3/4	7/8	2/2	3/3	3/3	1/1
52週	3/4	7/8	2/2	3/3	2/3	1/1

NRI法を用いて欠測値を補完した。

CGI-I:臨床全般印象改善度、CFAS:非盲検コホート最大解析対象集団、NRI:Non-responder imputation

CGI-Iでは、乾癬所見のベースラインからの変化を4ポイントスケール(寛解、改善、変化なし、悪化)で評価した。

■ PASI75/90反応 (乾癬性紅皮症) (その他の評価項目)

乾癬性紅皮症群におけるPASI75反応及びPASI90反応は、以下のとおりであった。

● PASI75/90反応の経時的推移 (EPS-NRI)

	PASI75		PASI90	
	シムジア®200mgQ2W群 (N=7)	シムジア®400mgQ2W群 (N=8)	シムジア®200mgQ2W群 (N=7)	シムジア®400mgQ2W群 (N=8)
2週	0/7	0/8	0/7	0/8
4週	2/7	2/8	0/7	0/8
8週	4/7	4/8	1/7	2/8
12週	4/7	5/8	2/7	5/8
16週	4/7	5/8	4/7	5/8

	PASI75			PASI90		
	シムジア®200mgQ2W/ シムジア®200mgQ2W群 (N=4)	シムジア®400mgQ2W/ シムジア®400mgQ2W群 (N=8)	シムジア®200mgQ2W/ シムジア®400mgQ2W群 (N=2)	シムジア®200mgQ2W/ シムジア®200mgQ2W群 (N=4)	シムジア®400mgQ2W/ シムジア®400mgQ2W群 (N=8)	シムジア®200mgQ2W/ シムジア®400mgQ2W群 (N=2)
16週	3/4	5/8	1/2	3/4	5/8	1/2
20週	4/4	5/8	1/2	2/4	5/8	1/2
24週	4/4	6/8	2/2	2/4	5/8	1/2
28週	4/4	6/8	2/2	2/4	5/8	2/2
32週	2/4	6/8	2/2	2/4	5/8	2/2
36週	2/4	6/8	2/2	1/4	5/8	2/2
40週	2/4	6/8	2/2	1/4	6/8	2/2
44週	3/4	6/8	2/2	1/4	6/8	2/2
48週	3/4	6/8	2/2	1/4	6/8	2/2
52週	2/4	6/8	2/2	1/4	6/8	2/2

NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI:乾癬面積・重症度指標、EPS:乾癬性紅皮症解析対象集団、NRI:Non-responder imputation

■ 全般改善度（膿疱性乾癬）（その他の評価項目）

膿疱性乾癬患者における全般改善度は以下のとおりであった。

● 全般改善度の経時的推移（GPPS-NRI）

著明改善+中等度改善+軽度改善	シムジア®200mgQ2W群 (N=4)	シムジア®400mgQ2W群 (N=3)	
2週	4/4	3/3	
4週	4/4	3/3	
8週	4/4	3/3	
12週	4/4	3/3	
16週	4/4	3/3	
著明改善+中等度改善+軽度改善	シムジア®200mgQ2W/ シムジア®200mgQ2W群 (N=3)	シムジア®400mgQ2W/ シムジア®400mgQ2W群 (N=3)	シムジア®200mgQ2W/ シムジア®400mgQ2W群 (N=1)
16週	3/3	3/3	1/1
24週	3/3	3/3	1/1
52週	3/3	2/3	1/1

NRI法を用いて欠測値を補完した。

GPPS:膿疱性乾癬解析対象集団、NRI:Non-responder imputation

〈全般改善度の評価基準〉

	JDA重症度分類スコアの変化量		その他の基準
著明改善	3ポイント以上減少	又は	膿疱性乾癬の徴候がなし又はほとんどなし
中等度改善	1又は2ポイント減少	又は	以下のうち1つ以上: ・膿疱を伴う紅斑面積(%)がベースラインと比較して30%以上低下 ・JDA重症度分類スコアの他の項目(紅斑面積、浮腫面積、白血球数、CRP、発熱、アルブミン)の2つ以上に臨床的に意味のある改善が認められる
軽度改善	0ポイント(変化なし)	及び	以下のうち1つ以上: ・膿疱を伴う紅斑面積(%)がベースラインと比較して20%以上低下 ・JDA重症度分類スコアの他の項目(紅斑面積、浮腫面積、白血球数、CRP、発熱、アルブミン)の1つ以上に臨床的に意味のある改善が認められる
不変	0ポイント(変化なし)	及び	「軽度改善」のその他の基準を満たさない
悪化	+1ポイント以上	—	該当せず

■ 安全性

52週までの期間に発現した副作用は、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬において、15例中6例(40.0%)及び7例中3例(42.9%)に認められ、乾癬性紅皮症で乾癬2例(13.3%)、注射部位反応、単純ヘルペス、帯状疱疹、せつ、潜伏結核、咽頭炎、ALT増加、多形紅斑、光線過敏性反応各1例(6.7%)、膿疱性乾癬で好中球減少症、体部白癬、ざ瘡各1例(14.3%)であった。重篤な副作用は、乾癬性紅皮症で多形紅斑1例、膿疱性乾癬で好中球減少症1例であった。投与中止に至った有害事象は、乾癬性紅皮症で3例に認められ、潜伏結核、多形紅斑、乾癬各1例であった。膿疱性乾癬では、本試験において投与中止に至った有害事象は認められなかった。乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬のいずれにおいても、本試験において死亡に至った有害事象は認められなかった。

■ 免疫原性

本試験において、52週までの抗体発現率(酸解離ECLIA法)は、乾癬性紅皮症で100%、膿疱性乾癬で85.7%であった。

抗薬物抗体(ADA)測定法

PS0017試験では、ECLIAを用いた多段階アプローチによる測定法を用いており、従来のELISAに比べ共存するセルトリズマブ ヘゴルによる妨害を受けにくく、さらにADAに対して感度が高かった。そのため、ADA陽性の割合が高くなることが予測された。

海外臨床試験

① 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験(海外データ：尋常性乾癬患者を対象とした CIMPASI-1試験とCIMPASI-2試験の併合解析)⁷⁾

承認時参考資料:海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 CIMPASI-1試験とCIMPASI-2試験の併合解析

対 象

18歳以上の中等度～重度の尋常性乾癬患者 461例 (CIMPASI-1試験:234例、CIMPASI-2試験:227例)

- ・ 尋常性乾癬と診断されてから6ヵ月以上経過している患者
- ・ ベースラインのPASIスコア ≥ 12 、病変BSA $\geq 10\%$ 、及びPGAスコア ≥ 3 の患者
- ・ 乾癬の全身療法及び／又は光線療法及び／又は光化学療法の対象となる患者

[ただし、乾癬性紅皮症、滴状乾癬、又は全身性膿疱性乾癬と診断された患者、過去にシムジア[®]を投与された患者、乾癬又は乾癬性関節炎の治療のために2種類以上の生物学的製剤 (TNF阻害薬を含む) を使用した患者を除く]

デザイン

多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較

投与方法

シムジア[®] 400mg Q2W群、シムジア[®] 200mg Q2W群又はプラセボ群のいずれかに2:2:1の割合で無作為に割り付け、16週時までの用法及び用量は、以下のとおりとした。

- ・ シムジア[®] 400mg Q2W群: シムジア[®] 400mgを2週間隔で14週時まで皮下投与
- ・ シムジア[®] 200mg Q2W群: シムジア[®] 400mgを0、2及び4週時に皮下投与後、シムジア[®] 200mgを2週間隔で14週時まで皮下投与
- ・ プラセボ群: プラセボを2週間隔で14週時まで皮下投与

16～48週の用法及び用量は、16週時にPASI50を達成したシムジア[®] 400mg Q2W群及びシムジア[®] 200mg Q2W群の患者、及びPASI75を達成したプラセボ群の患者では16週までと同じ用法及び用量を継続することとした。PASI50を達成したがPASI75が未達成であったプラセボ群の患者は、シムジア[®] 400mgを16、18及び20週時に皮下投与後、シムジア[®] 200mgを2週間隔で皮下投与した。また、16週の時点でPASI50が未達成の患者は、Escape投与に移行し、非盲検下でシムジア[®] 400mgを2週間隔で皮下投与した。

なお、16週時でのPASI50達成の有無にかかわらず、32、40、48週時のいずれかの時点でPASI50が未達成となった患者は試験を中止した。

評価項目

主要評価項目: 16週時のPASI75反応率及びPGA 0/1達成率

副次評価項目: 48週時のmTSSのベースラインからの変化量、24週時のHAQ-DIスコアのベースラインからの変化量 等

その他の評価項目: ACR20/50/70反応率の経時的推移、HAQ-DIスコアのベースラインからの変化量の経時的推移、mTSSのベースラインからの変化量の経時的推移、構造的関節破壊の進展抑制率、付着部炎 (LEIスコア)、指炎 (LDIスコア)、爪病変 (mNAPSIスコア) の改善 等

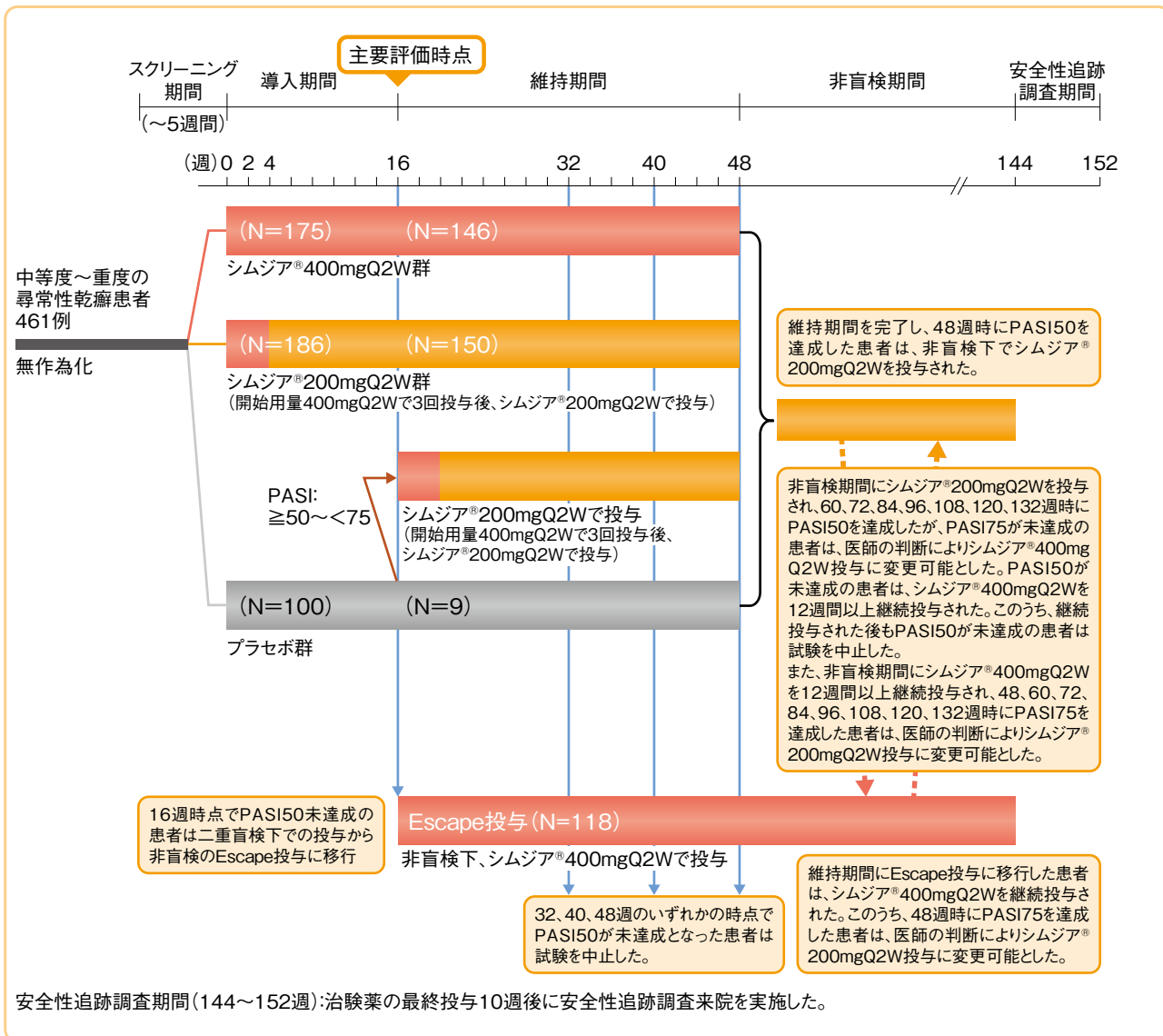
安全性の評価項目: 有害事象、身体所見、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査) 等

解析計画

主要評価項目及び主な副次評価項目の統計解析は多重性を考慮し、固定順検定法を用いた。主要評価項目の主解析は無作為化解析対象集団とした。シムジア[®]の各投与群とプラセボ群との比較は、投与群、地域及び過去の生物学的製剤の使用の有無を因子としたロジスティック回帰分析を用いて解析し、オッズ比、信頼区間及びp値で示した。

PASI75反応率に対して部分集団解析を実施した。なお、部分集団解析は事前に規定されていた。欠測値の補完は、マルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) 法による多重代入法を用いた。

■試験デザイン



臨床成績

病変BSA: 体表面積 (BSA) に対する乾癬の病変面積の割合

PASI50/75/90反応率: PASIスコアのベースラインから50%以上、75%以上又は90%以上の減少 (改善) を示した患者の割合

PASI: 乾癬面積・重症度指標、PGA: 乾癬に対する医師の総合評価、Q2W: 2週間隔、TNF: 腫瘍壊死因子

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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400mgを2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200mgを2週間の間隔、又は1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

臨床成績

● 患者背景

	プラセボ群 (N=100)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=186)	シムジア® 400mgQ2W群 (N=175)
年齢(歳)			
平均値(SD)	45.7(13.8)	45.6(13.2)	45.0(12.9)
中央値	46.0	45.5	44.0
最小値, 最大値	20, 73	20, 76	21, 72
年齢カテゴリー、n(%)			
<40歳	29(29.0)	67(36.0)	65(37.1)
40~<65歳	62(62.0)	107(57.5)	97(55.4)
≥65歳	9(9.0)	12(6.5)	13(7.4)
性別、n(%)			
男性	61(61.0)	125(67.2)	103(58.9)
女性	39(39.0)	61(32.8)	72(41.1)
身長(cm)			
平均値(SD)	171.01(9.60)	172.66(10.15)	171.75(10.80)
中央値	170.05	172.45	172.70
最小値, 最大値	151.1, 196.0	149.0, 199.0	144.8, 199.0

	プラセボ群 (N=100)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=186)	シムジア® 400mgQ2W群 (N=175)
体重(kg)			
平均値(SD)	91.25(23.36)	95.12(23.42)	92.01(24.81)
中央値	87.15	92.85	86.90
最小値, 最大値	47.0, 188.9	48.0, 174.5	45.3, 197.5
体重カテゴリー(kg)、n(%)			
≤74.0	22(22.0)	32(17.2)	40(22.9)
>74.0~85.0	22(22.0)	35(18.8)	36(20.6)
>85.0~95.4	20(20.0)	34(18.3)	36(20.6)
>95.4~109.0	20(20.0)	45(24.2)	28(16.0)
>109.0	16(16.0)	40(21.5)	35(20.0)
BMI(kg/m²)			
平均値(SD)	31.20(7.43)	31.95(7.81)	31.16(7.87)
中央値	29.97	31.25	29.62
最小値, 最大値	17.7, 56.1	15.8, 59.7	17.9, 66.1
BMIカテゴリー(kg/m²)、n(%)			
≤25.44	21(21.0)	35(18.8)	37(21.1)
>25.44~28.68	20(20.0)	33(17.7)	39(22.3)
>28.68~31.92	21(21.0)	32(17.2)	39(22.3)
>31.92~37.16	19(19.0)	48(25.8)	25(14.3)
>37.16	19(19.0)	38(20.4)	35(20.0)

● ベースライン時の疾患特性

	プラセボ群 (N=100)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=186)	シムジア® 400mgQ2W群 (N=175)
罹病期間(年)			
平均値(SD)	16.95(12.57)	17.68(12.91)	18.48(12.58)
中央値	14.69	14.60	15.49
最小値, 最大値	0.5, 48.4	0.5, 51.6	0.7, 56.9
罹病期間 ^{a)} 、n(%)			
≤中央値(15.00年)	51(51.0)	96(51.6)	84(48.0)
>中央値(15.00年)	49(49.0)	90(48.4)	91(52.0)
病変BSA(%)			
平均値(SD)	23.1(13.6)	23.5(14.9)	23.6(14.3)
中央値	18.0	19.0	19.0
最小値, 最大値	10, 85	10, 80	10, 96
病変BSA ^{a)} 、n(%)			
≤中央値(19.0%)	53(53.0)	97(52.2)	88(50.3)
>中央値(19.0%)	47(47.0)	89(47.8)	87(49.7)

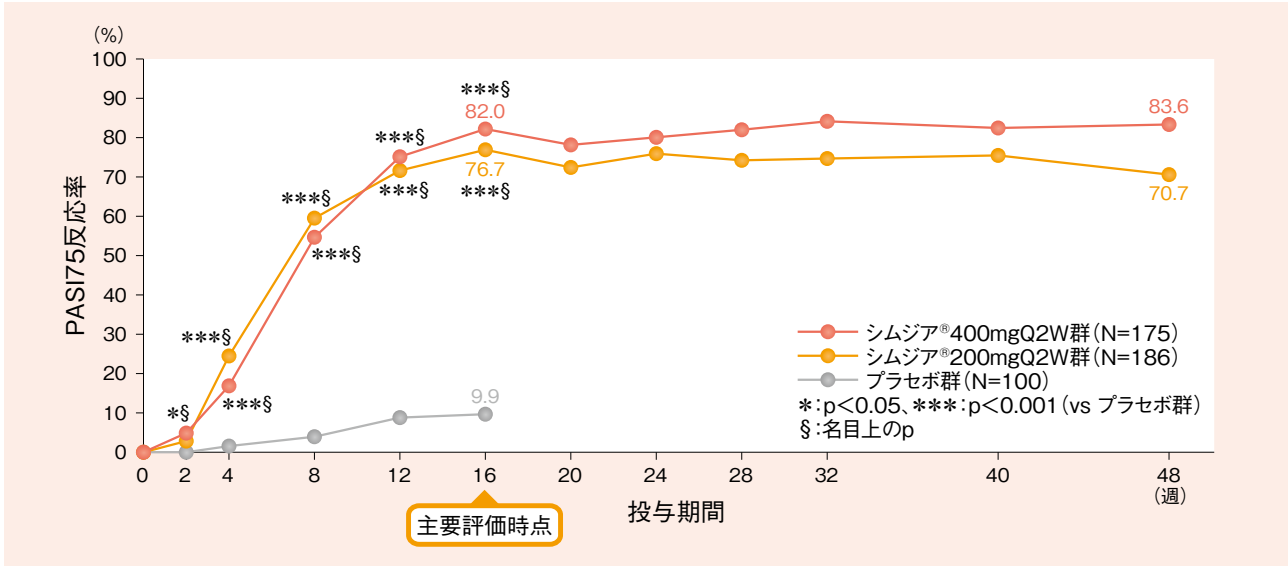
	プラセボ群 (N=100)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=186)	シムジア® 400mgQ2W群 (N=175)
PASIスコア			
平均値(SD)	18.60(6.62)	19.24(7.23)	19.55(7.33)
中央値	16.50	16.55	18.00
最小値, 最大値	12.0, 44.9	11.7, 53.0	11.6, 68.6
PASIスコア ^{a)} 、n(%)			
≤中央値(17.00)	56(56.0)	97(52.2)	79(45.1)
>中央値(17.00)	44(44.0)	89(47.8)	96(54.9)
PGAスコア、n(%)			
3	72(72.0)	128(68.8)	126(72.0)
4	28(28.0)	58(31.2)	49(28.0)
DLQIスコア			
n	97	182	173
平均値(SD)	13.4(7.8)	14.2(7.4)	13.7(6.9)
中央値	12.0	14.0	13.0
最小値, 最大値	0, 30	0, 30	1, 30

a) 中央値の数値は、総例数(プラセボ群、シムジア®200mgQ2W群及びシムジア®400mgQ2W群)の中央値

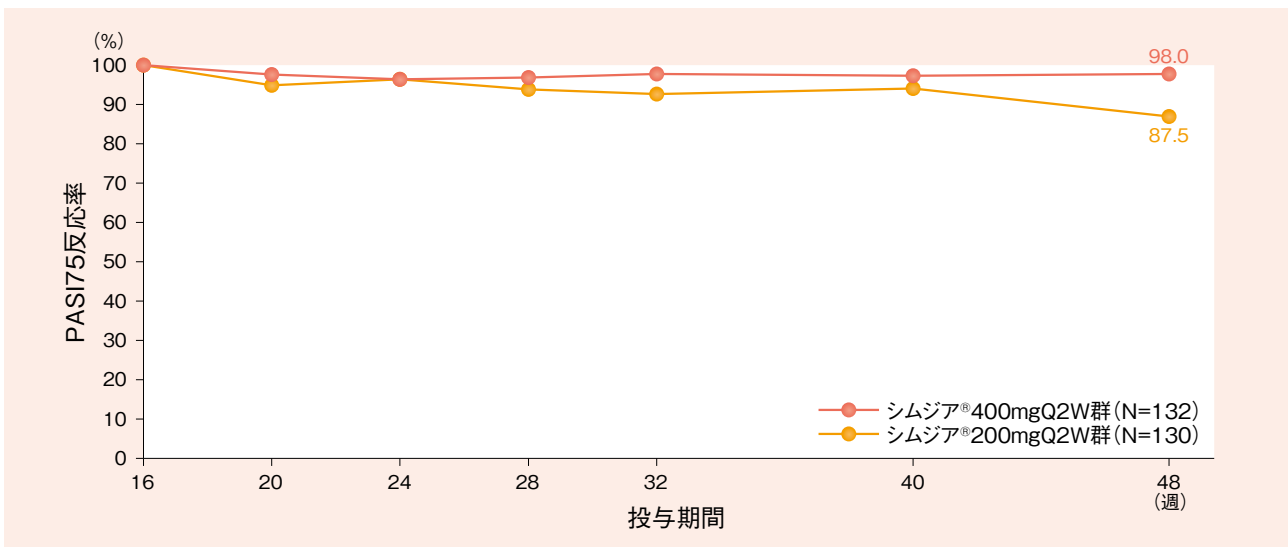
■ PASI75反応率(16週時:主要評価項目、48週時:副次評価項目、経時的推移:その他の評価項目)

16週時のPASI75反応率は、シムジア[®]両投与群で、プラセボ群に比べ有意に高いことが示された(いずれも名目上の $p < 0.001$:ロジスティック回帰分析)。また、16週時にPASI75を達成しEscape投与に移行しなかった患者における48週時のPASI75反応率は、シムジア[®]400mgQ2W群及び200mgQ2W群で、それぞれ98.0%及び87.5%であった。

● PASI75反応率 (MCMC)



● 16週時にPASI75を達成し、Escape投与に移行しなかった患者のPASI75反応率の経時的推移 (MCMC)〔部分集団解析〕



MCMC法を用いて欠測値を補完した。

p値は投与群、併合した治験実施医療機関、過去の生物学的製剤の使用の有無、試験、試験と過去の生物学的製剤の使用の有無の交互作用項、及び試験と併合した治験実施医療機関の交互作用項を因子としたロジスティック回帰分析(有意水準:両側2.5%)を用いて算出した。

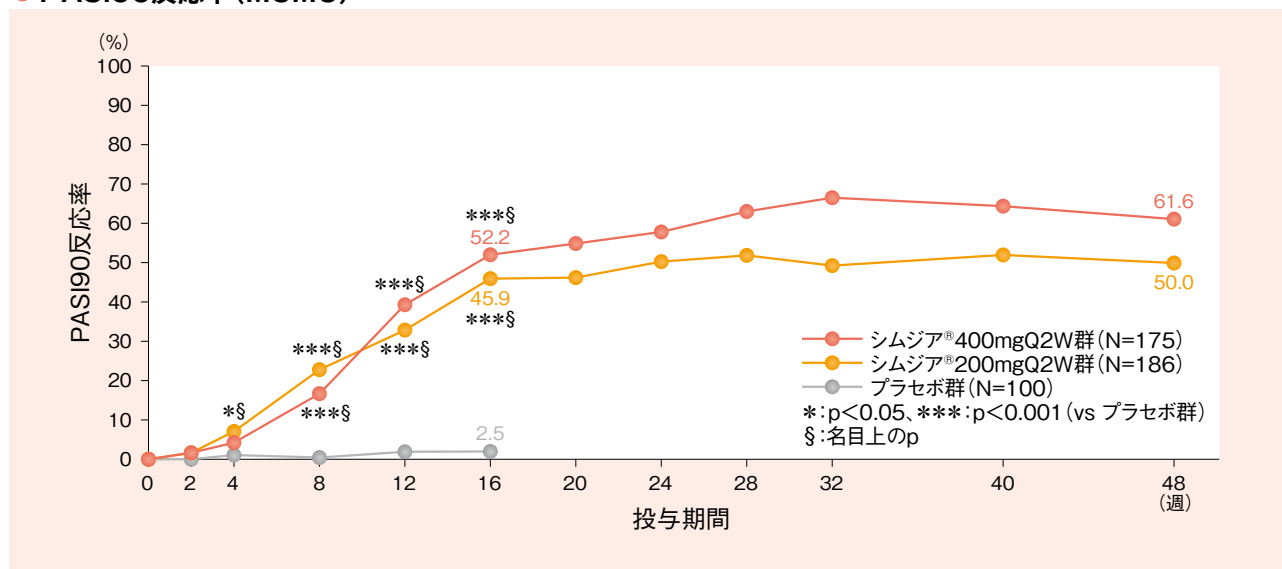
PASI: 乾癬面積・重症度指標、MCMC法: マルコフ連鎖モンテカルロ法

臨床成績

■ PASI90反応率(16週時:副次評価項目、経時的推移:その他の評価項目)

16週時のPASI90反応率は、シムジア®両投与群で、プラセボ群に比べ有意に高いことが示された(いずれも名目上の $p < 0.001$:ロジスティック回帰分析)。

● PASI90反応率(MCMC)



MCMC法を用いて欠測値を補完した。

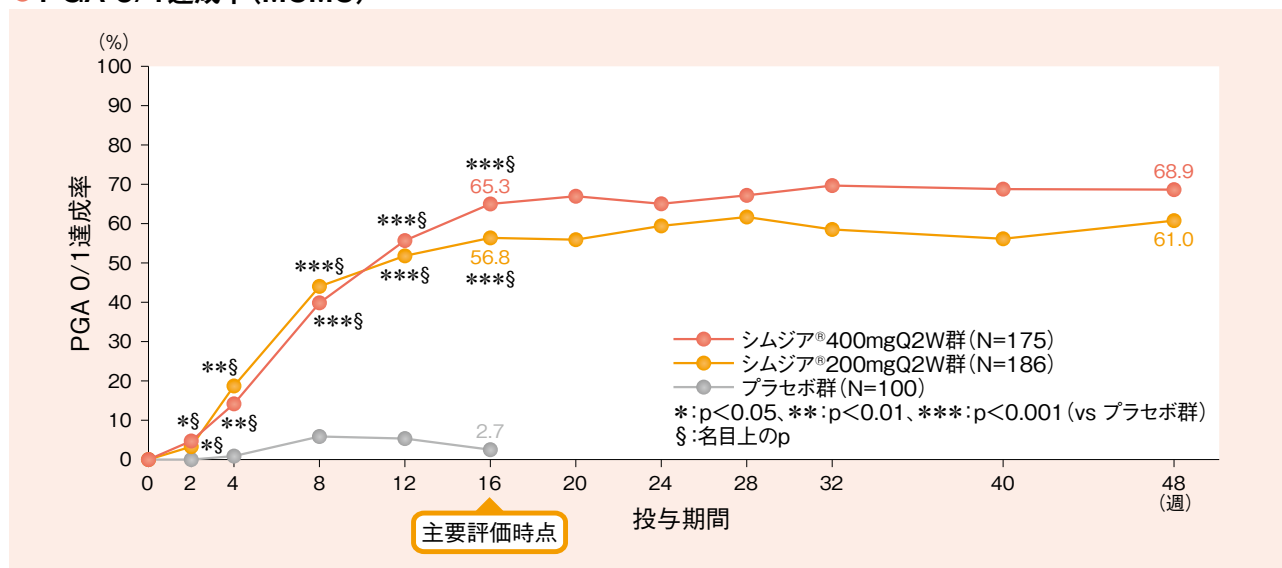
p値は投与群、併合した治験実施医療機関、過去の生物学的製剤の使用の有無、試験、試験と過去の生物学的製剤の使用の有無の交互作用項、及び試験と併合した治験実施医療機関の交互作用項を因子としたロジスティック回帰分析(有意水準:両側2.5%)を用いて算出した。

PASI:乾癬面積・重症度指標、MCMC法:マルコフ連鎖モンテカルロ法

■ PGA 0/1達成率(16週時:主要評価項目、48週時:副次評価項目、経時的推移:その他の評価項目)

16週時のPGA 0/1達成率は、シムジア®両投与群で、プラセボ群に比べ有意に高いことが示された(名目上の $p < 0.001$:ロジスティック回帰分析)。

● PGA 0/1達成率(MCMC)



MCMC法を用いて欠測値を補完した。

p値は投与群、併合した治験実施医療機関、過去の生物学的製剤の使用の有無、試験、試験と過去の生物学的製剤の使用の有無の交互作用項、及び試験と併合した治験実施医療機関の交互作用項を因子としたロジスティック回帰分析(有意水準:両側2.5%)を用いて算出した。

PGA:乾癬に対する医師の総合評価、MCMC法:マルコフ連鎖モンテカルロ法

PGA 0/1達成率は、乾癬に対する医師の総合評価が「0:消失」又は「1:ほぼ消失」(2カテゴリー以上の改善)の患者の割合とした。

■ 安全性

CIMPASI-1試験において48週までの期間に発現した副作用は、シムジア®投与群全体で226例中42例(18.6%)に認められた。主な副作用は鼻咽頭炎13例(5.8%)、上気道感染8例(3.5%)及び注射部位紅斑3例(1.3%)等であった。重篤な有害事象はシムジア®投与群全体で15例に認められ、リンパ節炎、注射部位反応及びアナフィラキシー様反応各1例等であった。投与中止に至った有害事象は5例(いずれもシムジア®400mgQ2W群)に認められ、アナフィラキシー様反応、丘疹性皮疹、潜伏結核、末梢動脈閉塞性疾患及び多発性外傷各1例であった。シムジア®400mgQ2W群で死亡が1例(多発性外傷)に認められたが、本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。プラセボ群では16週までに51例中4例(7.8%)に副作用が認められ、鼻咽頭炎2例(3.9%)、上気道感染1例(2.0%)等であった。重篤な有害事象は胆石症1例であった。16週までに投与中止及び死亡に至った有害事象は、プラセボ群で認められなかった。

CIMPASI-2試験において48週までの期間に発現した副作用は、シムジア®投与群全体で216例中51例(23.6%)に認められた。主な副作用は注射部位反応9例(4.2%)、鼻咽頭炎、そう痒症及び高血圧各4例(1.9%)等であった。重篤な有害事象はシムジア®投与群全体で14例に認められ、うっ血性心不全、乾癆性関節症及び基底細胞癌各1例等であった。投与中止に至った有害事象はシムジア®投与群全体で16例に認められ、ALT増加、AST増加及び乾癆性関節症各2例等であった。本試験において死亡に至った有害事象は認められなかった。プラセボ群では16週までに49例中4例(8.2%)に副作用が認められ、鼻咽頭炎1例(2.0%)等であった。16週までに重篤な有害事象、投与中止及び死亡に至った有害事象は、プラセボ群で認められなかった。

■ 免疫原性

48週までの抗体発現率(ELISA法)は、CIMPASI-1試験で12.8%、CIMPASI-2試験で14.4%であった。

②海外第Ⅲ相二重盲検比較試験(海外データ:尋常性乾癬患者を対象としたCIMPACT試験)⁸⁾

承認時評価資料:海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 CIMPACT試験

目的 中等度～重度の尋常性乾癬患者に対するシムジア[®]の有効性と安全性を評価する

対象 18歳以上の中等度～重度の尋常性乾癬患者 559例

- ・ 尋常性乾癬と診断されてから6ヵ月以上経過している患者
- ・ ベースラインのPASIスコア ≥ 12 、病変BSA $\geq 10\%$ 、及びPGAスコア ≥ 3 である患者
- ・ 乾癬の全身療法及び／又は光線療法及び／又は光化学療法の対象となる患者

[ただし、過去にシムジア[®]の臨床試験に参加した又は臨床試験以外でシムジア[®]を使用した患者、乾癬性紅皮症、滴状乾癬又は全身性膿疱性乾癬と診断された患者、乾癬又は乾癬性関節炎の治療のために、2種類以上の生物学的製剤(TNF阻害薬を含む)をベースラインの来院前に使用した患者、及び過去に乾癬の治療のためにエタネルセプトを使用した患者を除く]

デザイン 多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較

投与方法 シムジア[®] 400mgQ2W群、シムジア[®] 200mgQ2W群、エタネルセプト50mgBiW群又はプラセボ群のいずれかに3:3:3:1の割合で無作為に割り付け、16週時までの用法及び用量は、以下のとおりとした。

- ・ シムジア[®] 400mgQ2W群:シムジア[®] 400mgを2週間隔で14週時まで皮下投与
- ・ シムジア[®] 200mgQ2W群:シムジア[®] 400mgを0、2及び4週時に皮下投与後、シムジア[®] 200mgを2週間隔で14週時まで皮下投与
- ・ プラセボ群:プラセボを2週間隔で14週時まで皮下投与
- ・ エタネルセプト50mgBiW群:エタネルセプト50mgを11.5週時まで週2回皮下投与

16～48週の用法及び用量は、16週時にPASI75を達成した患者ではシムジア[®] 400mg、シムジア[®] 200mg、又はプラセボを2週又は4週間隔で皮下投与、48週時までにはPASI50未達成となった場合は非盲検期間に移行することとした。16週時にPASI75未達成の患者は、非盲検下でシムジア[®] 400mgを2週間隔で皮下投与し、32週以降にPASI50未達成となった場合は試験を中止した。

評価項目 主要評価項目(検証的な解析項目):12週時のPASI75反応率

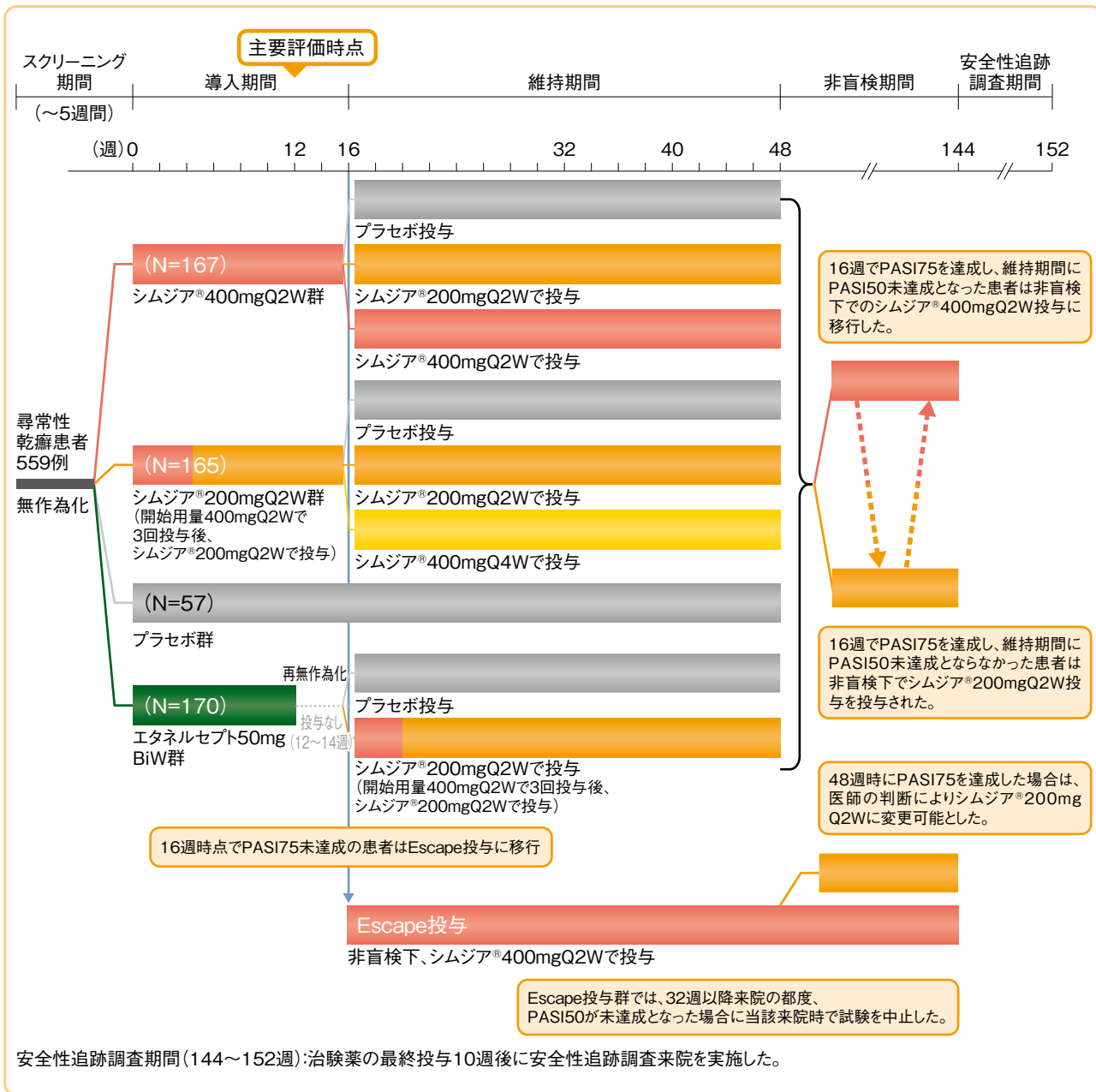
その他の評価項目:導入期間でシムジア[®] 400mgQ2W群に割り付けられ、16週時にPASI75を達成した患者における48週時のPASI75反応率

安全性の評価項目:有害事象、臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)、バイタルサイン(血圧、体重) 等

解析計画 主要評価項目及び主な副次評価項目の統計解析は多重性を考慮し、固定順検定法を用いた。主要評価項目の主解析は無作為化解析対象集団とした。シムジア[®]の各投与群とプラセボ群との比較は、投与群、地域及び過去の生物学的製剤の使用の有無を因子としたロジスティック回帰分析を用いて解析し、オッズ比、信頼区間及びp値で示した。

PASI75反応率に対して部分集団解析を実施した。なお、部分集団解析は事前に規定されていた。欠測値の補完は、マルコフ連鎖モンテカルロ(MCMC)法による多重代入法を用いた。

■試験デザイン



病変BSA: 体表面積 (BSA) に対する乾癬の病変面積の割合

PASI50/75反応率: PASIスコアのベースラインから50%以上又は75%以上の減少(改善)を示した患者の割合

PASI: 乾癬面積・重症度指標、Q2W: 2週間隔、Q4W: 4週間隔、BiW: 週2回、TNF: 腫瘍壊死因子

エタネルセプトは、本邦において乾癬の適応を取得していない。

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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400mgを2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200mgを2週間の間隔、又は1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

臨床成績

● 患者背景 (RS)

	プラセボ群 (N=57)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=165)	シムジア® 400mgQ2W群 (N=167)
年齢 (歳)			
平均値 (SD)	46.5 (12.5)	46.7 (13.5)	45.4 (12.4)
中央値	49.0	48.0	45.0
最小値, 最大値	20, 69	19, 80	18, 75
年齢カテゴリー、n (%)			
<40歳	15 (26.3)	51 (30.9)	53 (31.7)
40~<65歳	38 (66.7)	102 (61.8)	103 (61.7)
≥65歳	4 (7.0)	12 (7.3)	11 (6.6)
性別、n (%)			
男性	34 (59.6)	113 (68.5)	107 (64.1)
女性	23 (40.4)	52 (31.5)	60 (35.9)
人種、n (%)			
アジア人	0	3 (1.8)	3 (1.8)
黒人	0	2 (1.2)	2 (1.2)
白人	57 (100)	158 (95.8)	162 (97.0)
その他/混血	0	2 (1.2)	0
民族、n (%)			
ヒスパニック又はラテン系	2 (3.5)	6 (3.6)	12 (7.2)
ヒスパニック又はラテン系以外	55 (96.5)	159 (96.4)	155 (92.8)
身長 (cm)			
平均値 (SD)	172.73 (8.94)	173.27 (9.94)	172.51 (10.14)
中央値	173.00	174.00	173.00
最小値, 最大値	157.0, 194.0	140.0, 196.0	147.0, 196.0

	プラセボ群 (N=57)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=165)	シムジア® 400mgQ2W群 (N=167)
体重 (kg)			
n	57	165	166
平均値 (SD)	93.74 (29.71)	89.71 (20.62)	86.27 (20.04)
中央値	89.90	86.00	83.15
最小値, 最大値	55.0, 198.5	49.0, 171.1	41.8, 152.0
体重カテゴリー (kg)、n (%)			
41.8~72.6	14 (24.6)	29 (17.6)	38 (22.8)
>72.6~81.5	6 (10.5)	36 (21.8)	40 (24.0)
>81.5~90.0	9 (15.8)	34 (20.6)	33 (19.8)
>90.0~104.0	12 (21.1)	30 (18.2)	27 (16.2)
>104.0~198.5	16 (28.1)	36 (21.8)	28 (16.8)
欠測	0	0	1 (0.6)
BMI (kg/m²)			
n	57	165	166
平均値 (SD)	31.17 (8.55)	29.81 (6.06)	28.94 (5.92)
中央値	29.84	28.73	28.64
最小値, 最大値	19.6, 57.4	18.3, 53.0	15.4, 45.1
BMIカテゴリー (kg/m²)、n (%)			
15.42~24.96	13 (22.8)	31 (18.8)	38 (22.8)
>24.96~27.46	7 (12.3)	37 (22.4)	32 (19.2)
>27.46~29.75	8 (14.0)	30 (18.2)	34 (20.4)
>29.75~33.90	14 (24.6)	29 (17.6)	30 (18.0)
>33.90~64.60	15 (26.3)	38 (23.0)	32 (19.2)
欠測	0	0	1 (0.6)

● ベースライン時の疾患特性 (RS)

	プラセボ群 (N=57)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=165)	シムジア® 400mgQ2W群 (N=167)
罹病期間 (年)			
平均値 (SD)	18.94 (12.89)	19.47 (13.20)	17.82 (11.48)
中央値	18.23	15.86	16.78
最小値, 最大値	0.8, 54.6	0.5, 63.7	0.5, 56.9
罹病期間 ^{a)} , n (%)			
≤中央値 (15.94年)	25 (43.9)	84 (50.9)	82 (49.1)
>中央値 (15.94年)	32 (56.1)	81 (49.1)	85 (50.9)
病変BSA (%)			
平均値 (SD)	24.3 (13.8)	28.1 (16.7)	27.6 (15.3)
中央値	20.0	23.0	24.0
最小値, 最大値	10, 74	10, 84	10, 89
病変BSA ^{a)} , n (%)			
≤中央値 (23.0%)	32 (56.1)	83 (50.3)	83 (49.7)
>中央値 (23.0%)	25 (43.9)	82 (49.7)	84 (50.3)
PASIスコア			
平均値 (SD)	19.13 (7.10)	21.43 (8.79)	20.79 (7.69)
中央値	16.80	18.50	18.80
最小値, 最大値	12.0, 43.1	12.0, 55.5	12.0, 58.5
PASIスコア ^{a)} , n (%)			
≤中央値 (18.40)	37 (64.9)	82 (49.7)	77 (46.1)
>中央値 (18.40)	20 (35.1)	83 (50.3)	90 (53.9)
PGAスコア, n (%)			
3	40 (70.2)	114 (69.1)	113 (67.7)
4	17 (29.8)	51 (30.9)	54 (32.3)
DLQIスコア			
n	57	164	167
平均値 (SD)	13.2 (7.6)	12.8 (7.0)	15.3 (7.3)
中央値	12.0	12.0	14.0
最小値, 最大値	1, 30	1, 30	1, 30

	プラセボ群 (N=57)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=165)	シムジア® 400mgQ2W群 (N=167)
過去の生物学的製剤の使用, n (%)			
経験なし	46 (80.7)	121 (73.3)	119 (71.3)
経験あり	11 (19.3)	44 (26.7)	48 (28.7)
1種類	7 (12.3)	38 (23.0)	37 (22.2)
2種類	4 (7.0)	6 (3.6)	11 (6.6)
非生物学的製剤による全身療法の経験, n (%)			
経験なし	35 (61.4)	102 (61.8)	92 (55.1)
経験あり	22 (38.6)	63 (38.2)	75 (44.9)
1種類	16 (28.1)	46 (27.9)	57 (34.1)
2種類	5 (8.8)	13 (7.9)	15 (9.0)
≥3種類	1 (1.8)	4 (2.4)	3 (1.8)
光線療法又は光化学療法の経験, n (%)			
あり	28 (49.1)	88 (53.3)	84 (50.3)
なし	29 (50.9)	77 (46.7)	83 (49.7)
乾癬に対する全身療法の経験, n (%)			
あり	39 (68.4)	118 (71.5)	123 (73.7)
なし	18 (31.6)	47 (28.5)	44 (26.3)
過去のTNF阻害薬の使用, n (%)			
あり	5 (8.8)	4 (2.4)	4 (2.4)
なし	52 (91.2)	161 (97.6)	163 (97.6)
光線療法、MTX、シクロスポリンのうち2種類以上の全身療法の経験 ^{b)} , n (%)			
あり	15 (26.3)	49 (29.7)	60 (35.9)
なし	42 (73.7)	116 (70.3)	107 (64.1)
乾癬性関節炎の合併, n (%)			
あり	12 (21.1)	27 (16.4)	24 (14.4)
なし	45 (78.9)	138 (83.6)	143 (85.6)

a) 中央値の数値は、総例数 (プラセボ群、シムジア® 200mgQ2W群、シムジア® 400mgQ2W群及びエタネルセプト50mgBiW群) の中央値

b) 生物学的製剤の使用経験がない状態

RS: 無作為化解析対象集団、MTX: メトトレキサート

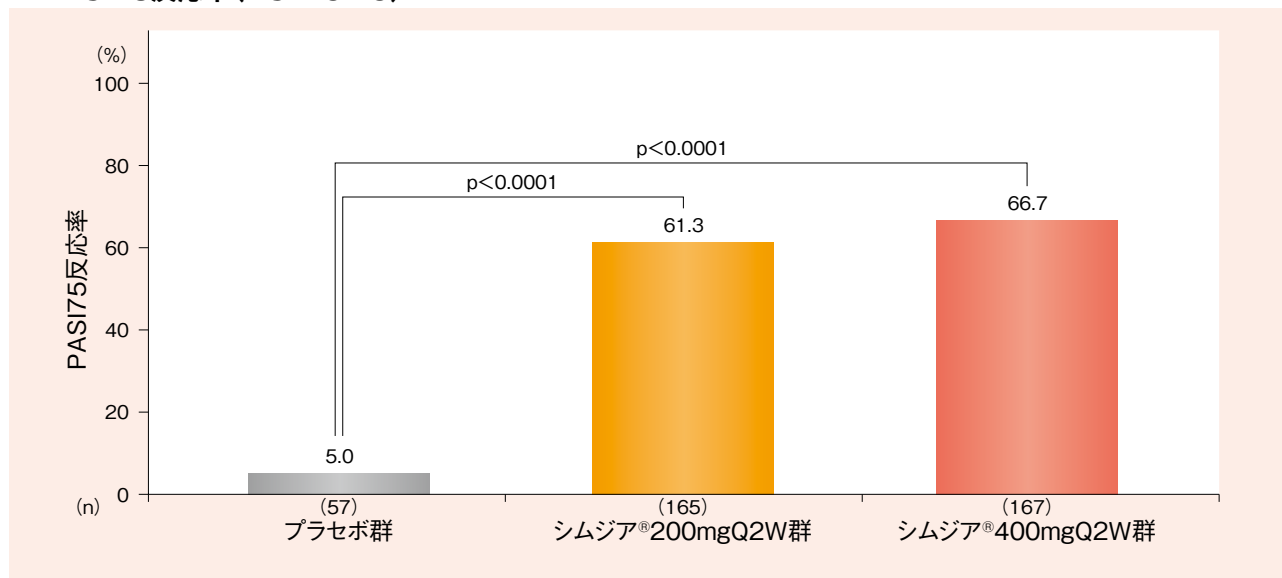
エタネルセプトについては、本邦において乾癬の適応がないため、削除した。

臨床成績

■ PASI75反応率(12週時:主要評価項目(検証的な解析項目))

12週時のPASI75反応率は、シムジア®両投与群で、プラセボ群に比べ有意に高いことが検証された(いずれも $p<0.0001$:ロジスティック回帰分析)。

● PASI75反応率(RS-MCMC)



MCMC法を用いて欠測値を補完した。

p値は投与群、地域及び過去の生物学的製剤の使用の有無を因子としたロジスティック回帰分析を用いて算出した。

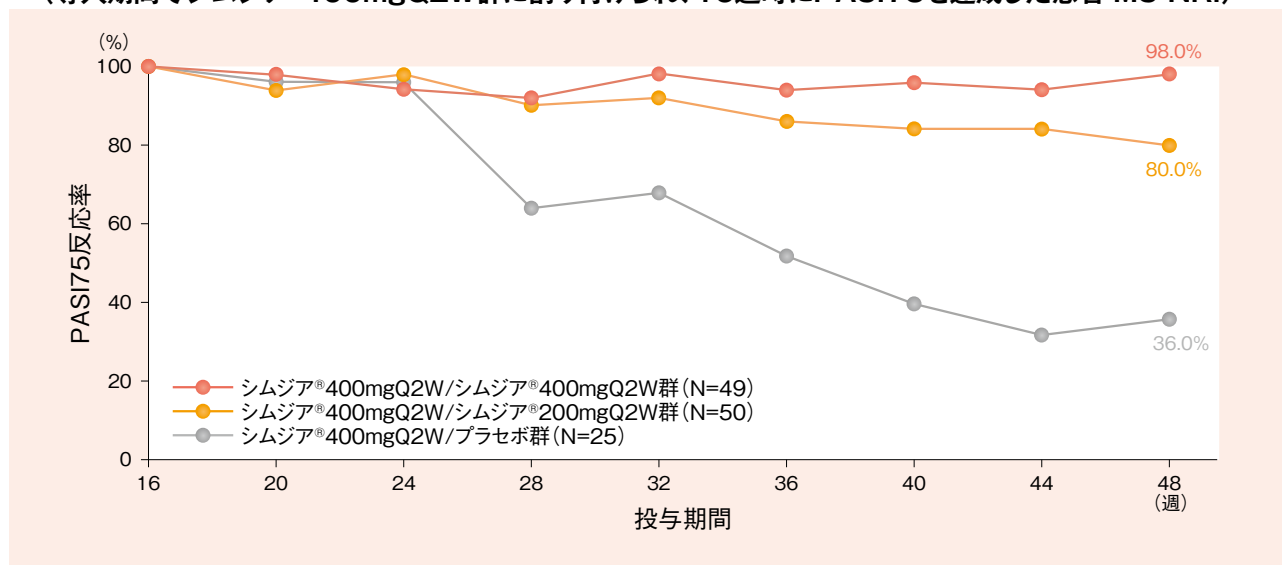
PASI:乾癬面積・重症度指標、RS:無作為化解析対象集団、MCMC法:マルコフ連鎖モンテカルロ法

エタネルセプトについては、本邦において乾癬の適応がないため、削除した。

■ PASI75反応率(導入期間でシムジア®400mgQ2W群に割り付けられ、16週時にPASI75を達成した患者:MS-NRI)(その他の評価項目)〔部分集団解析〕

導入期間でシムジア®400mgQ2W群に割り付けられた患者の48週時におけるPASI75反応率は、シムジア®400mgQ2W/シムジア®400mgQ2W群で98.0%であった。

● PASI75反応率 (導入期間でシムジア®400mgQ2W群に割り付けられ、16週時にPASI75を達成した患者:MS-NRI)



NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI:乾癬面積・重症度指標、MS:維持期間解析対象集団、NRI:Non-responder imputation

■ 安全性

48週までの期間に発現した副作用は、シムジア®投与群全体で520例中92例(17.7%)に認められた。主な副作用はシムジア®投与群全体で上気道感染13例(2.5%)、鼻咽頭炎7例(1.3%)等であった。重篤な有害事象は、シムジア®投与群全体で35例に認められ、肺炎、肋骨骨折、変形性関節症、片頭痛各2例等であった。投与中止に至った有害事象は、シムジア®投与群全体で15例に認められ、敗血症2例等であった。本試験において死亡に至った有害事象は認められなかった。

プラセボ群では12週までに57例中7例(12.3%)に副作用が認められ、上気道感染、そう痒症各1例(1.8%)等であった。重篤な有害事象は、5例に認められ、兎径ヘルニア、肝酵素上昇各1例等であった。12週までに投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は、プラセボ群で認められなかった。

■ 免疫原性

本試験において、48週までの抗体発現率(ELISA法)は、全症例で12.7%であった。

③海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（海外データ：乾癬性関節炎患者を対象としたRAPID-PsA試験）^{9,10)}

承認時評価資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 RAPID-PsA試験
van der Heijde D. et al.: RMD Open. 4: e000582, 2018
本論文の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

目的 活動性乾癬性関節炎を有する成人患者の乾癬性関節炎の徴候及び症状、並びに関節の構造的損傷の進行抑制に対するシムジア[®]の有効性を評価する

対象 18歳以上の乾癬性関節炎患者 409例

- ・乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）に基づき、成人発症の乾癬性関節炎と診断され、6ヵ月以上経過した患者
- ・活動性乾癬性皮膚病変を有する患者、又は乾癬の既往を有する患者
- ・スクリーニング及びベースラインの圧痛関節数 ≥ 3 かつ腫脹関節数 ≥ 3 で、スクリーニング期間に赤血球沈降速度 $\geq 28\text{mm/h}$ 又はCRP $>$ 基準値上限のすべてを満たす活動性関節炎を有する患者
- ・1種類以上のDMARDが無効な患者

デザイン 多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較

投与方法 シムジア[®] 200mgQ2W群、シムジア[®] 400mgQ4W群又はプラセボ群のいずれかに1:1:1の割合で無作為に割り付け、24週時までの用法及び用量は、以下のとおりとした。

- ・シムジア[®] 200mgQ2W群：シムジア[®] 400mgを0、2及び4週時に皮下投与後、シムジア[®] 200mgを2週間隔で22週時まで皮下投与
- ・シムジア[®] 400mgQ4W群：シムジア[®] 400mgを0、2及び4週時に皮下投与後、シムジア[®] 400mgを4週間隔で22週時まで皮下投与
- ・プラセボ群：プラセボを2週間隔で22週時まで皮下投与

なお、プラセボ群で14及び16週時に圧痛関節数及び腫脹関節痛数について、いずれも10%以上減少しなかった患者は、16週時にEscape投与に移行した。

24～48週の用法及び用量は、二重盲検期間にシムジア[®] が投与された患者では同一の用法及び用量を継続、プラセボが投与された患者ではシムジア[®] 400mgを24、26及び28週時に皮下投与後、シムジア[®] 200mgを2週間隔又はシムジア[®] 400mgを4週間隔で皮下投与することとした。48週以降の用法及び用量は、用量盲検期間と同一の用法及び用量を継続することとした。

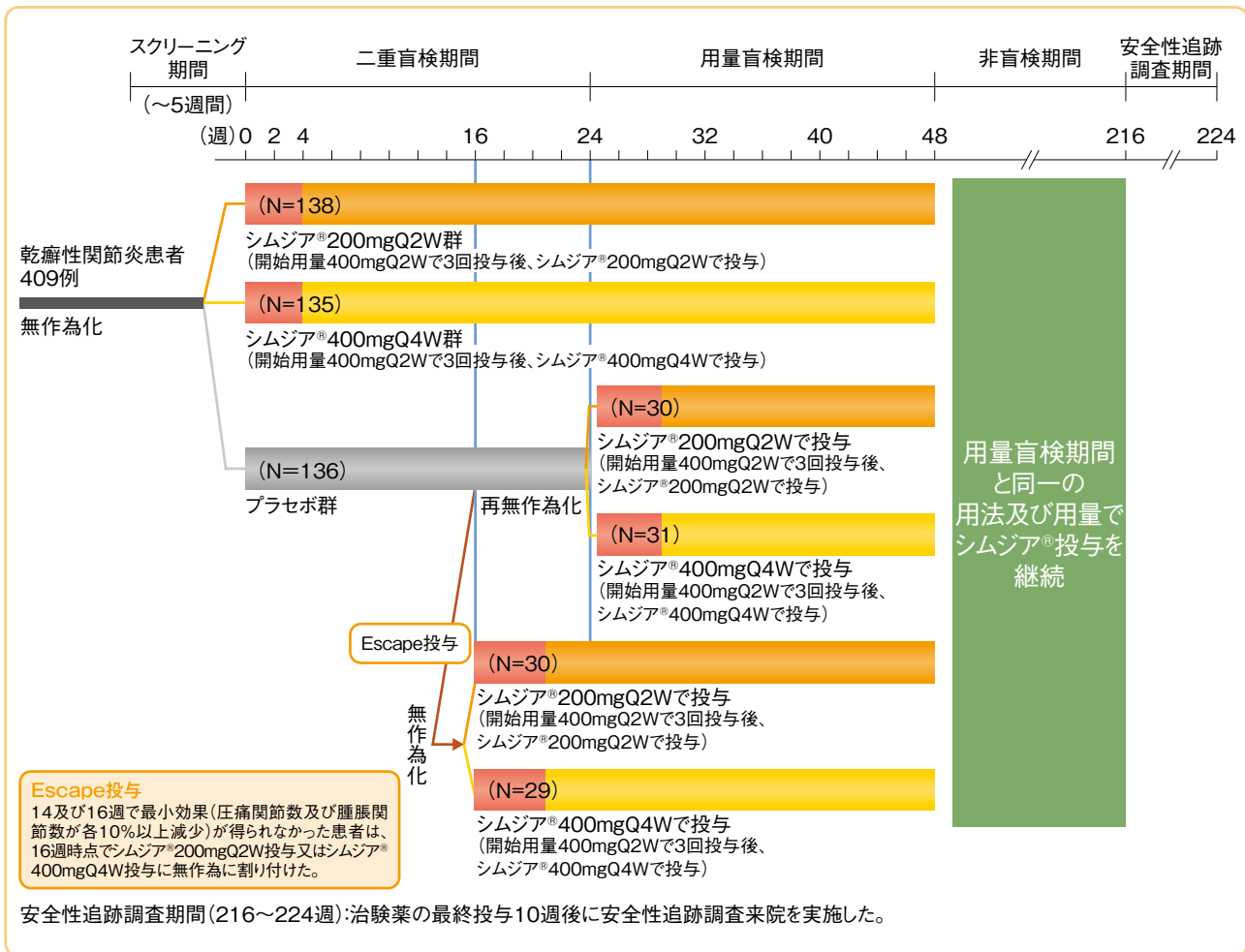
評価項目 主要評価項目（検証的な解析項目）：12週時のACR20反応率、24週時のmTSSのベースラインからの変化量
副次評価項目：48週時のmTSSのベースラインからの変化量、24週時のHAQ-DIスコアのベースラインからの変化量 等

その他の評価項目：ACR20/50/70反応率の経時的推移、HAQ-DIスコアのベースラインからの変化量の経時的推移、mTSSのベースラインからの変化量の経時的推移、構造的関節破壊の進展抑制率、付着部炎（LEIスコア）、指炎（LDIスコア）、爪病変（mNAPSIスコア）の改善 等
安全性の評価項目：有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温） 等

解析計画 主要評価項目の主要解析は、無作為化解析対象集団を対象とし、欠測値の補完にnon-responder imputation（NRI）法を用いた。

主要評価項目では、多重性を考慮した解析を実施した。シムジア[®] の複数の投与群及び評価項目に対して全体の有意水準を確保するために、固定順検定法を適用した。予め規定した順序で仮説検定（シムジア[®] の各投与群とプラセボ群との比較を有意水準両側5%で検定）を実施した。12週時のACR20反応率では、シムジア[®] 群とプラセボ群との比較はWald漸近検定（有意水準両側5%）を用い、差の95%信頼区間は漸近標準誤差（漸近Wald信頼限界）を用いて算出した。Wald漸近検定及び信頼区間の算出には、連続修正を用いなかった。また、24週時のmTSSのベースラインからの変化量では、シムジア[®] 群とプラセボ群との比較は投与群、地域及び過去のTNF阻害薬の使用の有無を因子とし、ベースラインのmTSSを共変量としたANCOVAを用いた。

■試験デザイン



臨床成績

病変BSA: 体表面積 (BSA) に対する乾癬の病変面積の割合

ACR20反応率: ACR改善基準コアセット (圧痛関節数と腫脹関節数と他の5項目のうち3項目以上) すべてが20%以上の改善 (減少) が認められた患者の割合

CRP: C反応性蛋白、ACR: 米国リウマチ学会、mTSS: modified Total Sharp Score、HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index、LDI: Leeds Dactylitis Index、LEI: Leeds Enthesitis Index、mNAPSI: 修正爪乾癬重症度指数、Q2W: 2週間隔、Q4W: 4週間隔

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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400mgを2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200mgを2週間の間隔、又は1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

臨床成績

● 患者背景 (RS)

	プラセボ群 (N=136)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=138)	シムジア® 400mgQ4W群 (N=135)
年齢 (歳)			
平均値 (SD)	47.3 (11.1)	48.2 (12.3)	47.1 (10.8)
中央値	47.0	50.0	48.0
最小値, 最大値	22, 75	19, 73	22, 70
年齢カテゴリー、n (%)			
≤18歳	0	0	0
19~24歳	3 (2.2)	4 (2.9)	3 (2.2)
25~34歳	15 (11.0)	15 (10.9)	15 (11.1)
35~44歳	38 (27.9)	36 (26.1)	34 (25.2)
45~54歳	39 (28.7)	37 (26.8)	48 (35.6)
55~64歳	34 (25.0)	34 (24.6)	28 (20.7)
65~74歳	6 (4.4)	12 (8.7)	7 (5.2)
≥75歳	1 (0.7)	0	0
性別、n (%)			
男性	57 (41.9)	64 (46.4)	62 (45.9)
女性	79 (58.1)	74 (53.6)	73 (54.1)
人種、n (%)			
アメリカ先住民/ アラスカ先住民	1 (0.7)	1 (0.7)	0
アジア人	1 (0.7)	0	0
黒人	0	1 (0.7)	1 (0.7)
白人	132 (97.1)	135 (97.8)	133 (98.5)
その他/混血	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)
民族、n (%)			
ヒスパニック又は ラテン系	24 (17.6)	24 (17.4)	22 (16.3)
ヒスパニック又は ラテン系以外	112 (82.4)	114 (82.6)	113 (83.7)

	プラセボ群 (N=136)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=138)	シムジア® 400mgQ4W群 (N=135)
身長 (cm)			
n	135	138	135
平均値 (SD)	168.18 (10.24)	167.91 (9.98)	169.56 (8.48)
中央値	168.00	168.00	169.00
最小値, 最大値	141.0, 195.0	148.0, 193.0	150.0, 188.0
体重 (kg)			
n	135	138	135
平均値 (SD)	82.63 (19.94)	85.80 (17.65)	84.83 (18.68)
中央値	82.00	85.20	82.00
最小値, 最大値	31.1, 151.6	51.4, 146.0	54.0, 144.7
BMI (kg/m ²)			
n	135	138	135
平均値 (SD)	29.18 (6.72)	30.50 (6.19)	29.56 (6.55)
中央値	28.09	29.61	28.08
最小値, 最大値	15.6, 63.7	17.9, 51.1	19.0, 54.3
BMIカテゴリー (kg/m ²)、n (%)			
<18.5	3 (2.2)	1 (0.7)	0
18.5~<25	32 (23.5)	24 (17.4)	34 (25.2)
25~<30	49 (36.0)	48 (34.8)	52 (38.5)
≥30	51 (37.5)	65 (47.1)	49 (36.3)
欠測	1 (0.7)	0	0

● ベースライン時の疾患特性 (RS)

	プラセボ群 (N=136)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=138)	シムジア® 400mgQ4W群 (N=135)
罹病期間 (年)			
平均値 (SD)	7.91 (7.67)	9.62 (8.50)	8.11 (8.30)
中央値	5.64	7.68	5.17
最小値, 最大値	0.2, 44.1	0.3, 49.2	0.2, 40.9
罹病期間、n (%)			
5年未満	63 (46.3)	50 (36.2)	66 (48.9)
5年以上	73 (53.7)	88 (63.8)	69 (51.1)
CRP (mg/L)			
平均値 (SD)	18.56 (25.46)	15.36 (27.78)	13.71 (14.33)
中央値	9.00	7.00	8.70
最小値, 最大値	0.2, 131.0	0.2, 238.0	0.1, 87.0
赤血球沈降速度 (mm/h)			
n	135	138	135
平均値 (SD)	41.5 (19.7)	41.7 (19.7)	38.5 (20.1)
中央値	34.0	35.0	33.0
最小値, 最大値	6, 125	5, 125	4, 120
HLA-B27、n (%)			
陰性	112 (82.4)	114 (82.6)	110 (81.5)
陽性	21 (15.4)	21 (15.2)	20 (14.8)
欠測	3 (2.2)	3 (2.2)	5 (3.7)
病変BSA、n (%)			
3%未満	48 (35.3)	45 (32.6)	55 (40.7)
3%以上	86 (63.2)	90 (65.2)	76 (56.3)
欠測	2 (1.5)	3 (2.2)	4 (3.0)

	プラセボ群 (N=136)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=138)	シムジア® 400mgQ4W群 (N=135)
爪乾癬あり、n (%)	103 (75.7)	92 (66.7)	105 (77.8)
付着部炎あり ^{a)} 、 n (%)	91 (66.9)	88 (63.8)	84 (62.2)
指炎あり ^{b)} 、n (%)	45 (33.1)	47 (34.1)	47 (34.8)
脊椎病変疑い あり ^{c)} 、n (%)	105 (77.2)	116 (84.1)	97 (71.9)
過去にTNF阻害 薬の使用あり、 n (%)	26 (19.1)	31 (22.5)	23 (17.0)
過去のsDMARD薬剤数、n (%)			
0剤	2 (1.5)	3 (2.2)	3 (2.2)
1剤	71 (52.2)	61 (44.2)	68 (50.4)
2剤以上	63 (46.3)	74 (53.6)	64 (47.4)
ベースライン時のDMARD薬剤数、n (%)			
0剤	47 (34.6)	39 (28.3)	35 (25.9)
1剤	85 (62.5)	95 (68.8)	93 (68.9)
2剤	4 (2.9)	4 (2.9)	7 (5.2)

a) 「付着部炎あり」は、ベースラインのLEIスコアが0を超える場合とした。

b) 「指炎あり」は、指炎と評価された指が1本以上ある場合とした。

c) 「脊椎病変疑いあり」は、ベースラインのBASDAIの質問2のスコアが4を超える場合とした。

RS: 無作為化解析対象集団

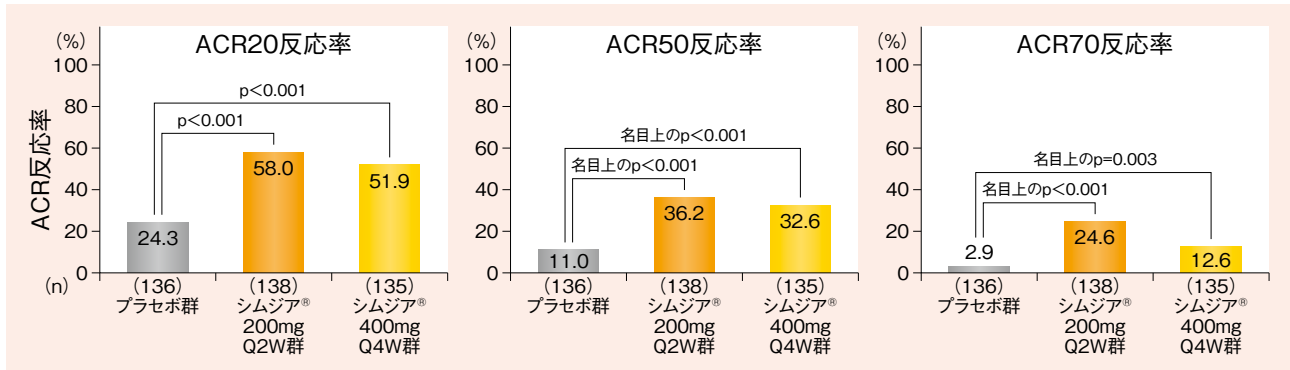
本試験ではメトトレキサート (≤25mg/週)、サラゾスルファピリジン (≤3g/日) 及びレフルノミド (≤20mg/日) が併用可能とされ、48週までは不耐性以外の理由では投与量の変更は認められなかった。また、メトトレキサートの投与経路の変更についても48週までは認められなかった。

なお、サラゾスルファピリジン及びレフルノミドは本邦において乾癬の適応は有していない。

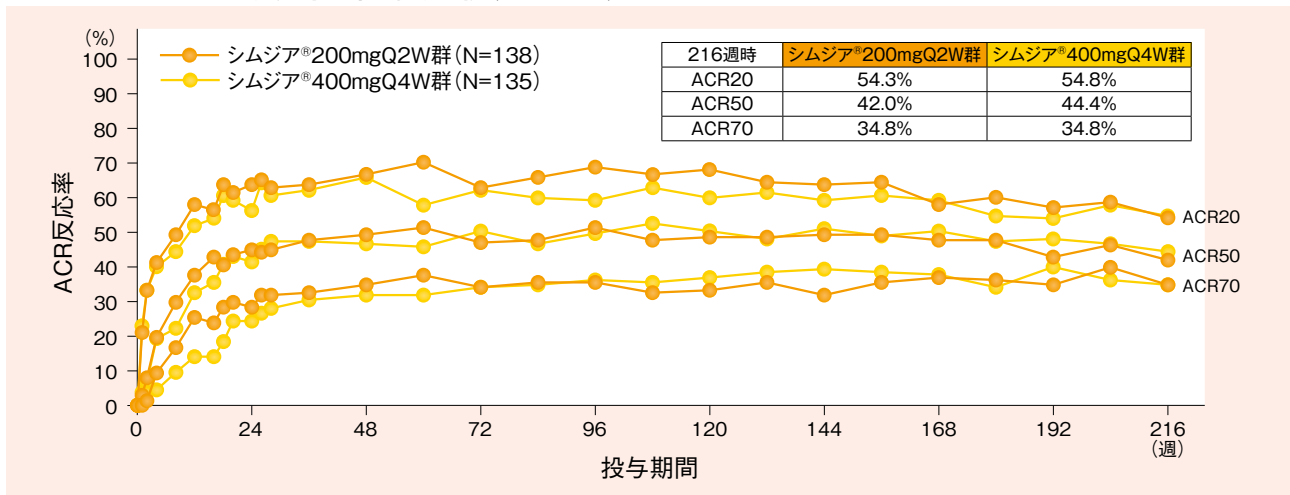
■ ACR20/50/70反応率(12週時のACR20反応率:主要評価項目(検証的な解析項目)、ACR50/70、経時的推移:その他の評価項目)

12週時のACR20反応率は、シムジア®両投与群で、プラセボ群に比べ有意に高いことが検証された($p<0.001$:Wald漸近検定)。

● 12週時のACR20/50/70反応率(RS-NRI)



● ACR20/50/70反応率の経時的推移(RS-NRI)



NRI法を用いて欠測値を補完した。

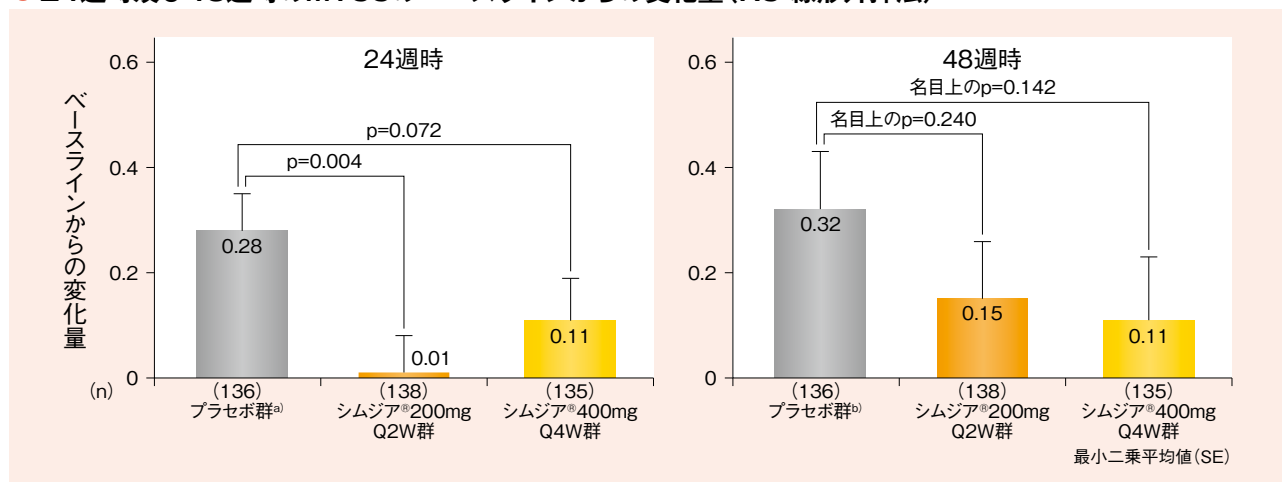
p値はWald漸近検定(有意水準両側5%)を用いて算出した。

ACR:米国リウマチ学会、RS:無作為化解析対象集団、NRI:Non-responder imputation

臨床成績

■ mTSSのベースラインからの変化量(24週時:主要評価項目(検証的な解析項目)、48週時:副次評価項目)
 シムジア®200mgQ2W群及び400mgQ4W群のmTSSのベースラインからの変化量は、24週時でそれぞれ0.01及び0.11、48週時でそれぞれ0.15及び0.11であった*。

● 24週時及び48週時のmTSSのベースラインからの変化量(RS-線形外挿法)



	24週時			48週時		
	プラセボ群 (N=136)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=138)	シムジア® 400mgQ4W群 (N=135)	プラセボ群 (N=136)	シムジア® 200mgQ2W群 (N=138)	シムジア® 400mgQ4W群 (N=135)
関節破壊の進行が認められなかった患者割合(mTSS変化量≤0)	34.6%	83.3%	76.3%	89.7%	89.9	86.7%

線形外挿法を用いて欠測値を補完した。

a) 線形外挿法はEscape投与へ移行した患者に対して適用した。

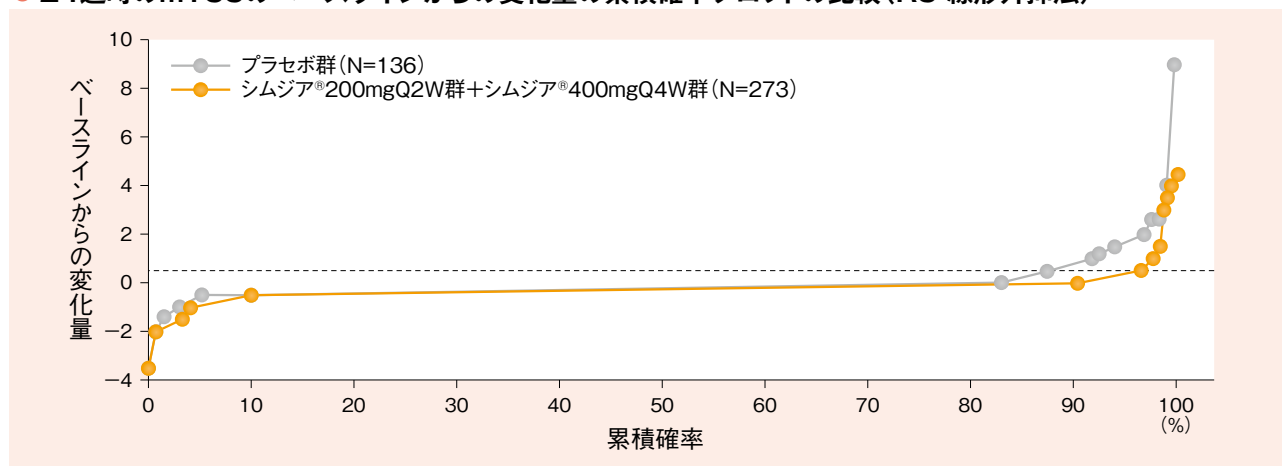
b) 線形外挿法は「シムジア®への切替え日+14日」より前の2つの最終データを基にして48週のmTSSを予測するために用いた。

p値は投与群、地域及び過去のTNF阻害薬の使用の有無を因子とし、ベースライン値を共変量としたANCOVAを用いて算出した。

※:当初の解析計画書で規定した欠測値補完ルールを用いた解析結果では、臨床的に考えにくい値となったことから、補完ルールが適切ではない可能性が示唆された。X線検査間の許容期間を最小8週間とする等の変更を加えた新たな欠測値補完ルールを適用した事後解析を実施した。

mTSS:modified Total Sharp Score, RS:無作為化解析対象集団

● 24週時のmTSSのベースラインからの変化量の累積確率プロットの比較(RS-線形外挿法)



欠測値の補完は線形外挿法を用いた。

本データは事後解析結果であるが、評価資料として、承認時に評価された。

当初の解析計画書で規定した欠測値補完ルールを用いた解析結果では、臨床的に考えにくい値となったことから、補完ルールが適切ではない可能性が示唆された。X線検査間の許容期間を最小8週間とする等の変更を加えた新たな欠測値補完ルールを適用した事後解析を実施した。

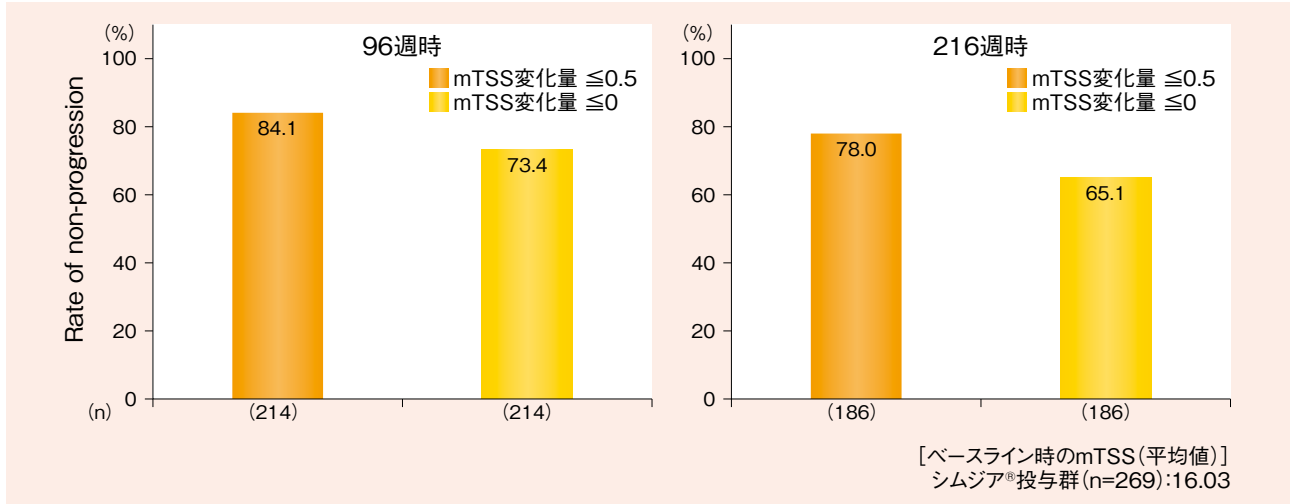
試験を中止した患者、24週時のデータが欠測の患者又はEscape投与へ移行したプラセボ群の患者では、試験中止前、24週時前又はシムジア®投与開始前の2つの最終データを線形的に外挿した。

なお、24週時の補完ルールは事後に規定した(X線検査の結果が0又は1つの場合、試験集団の24週時のベースラインからの変化量の中央値0を用いた)。

■ 構造的関節破壊の進展抑制率(その他の評価項目)

シムジア®投与(200mgQ2Wと400mgQ4Wを併合)により、216週時にmTSSのベースラインからの変化量が0.5以下又は0以下であった患者割合は、それぞれ78.0%及び65.1%であった。

● 96週及び216週時の構造的関節破壊の進展抑制



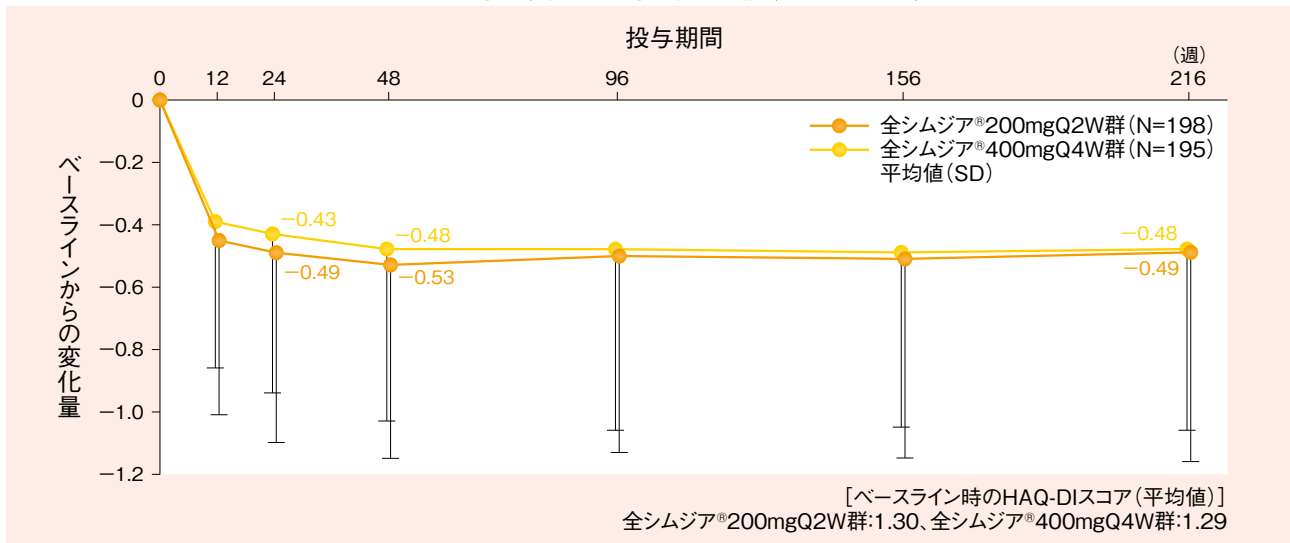
mTSS:modified Total Sharp Score

画像的評価による構造的関節破壊の進行抑制を、mTSSのベースラインからの変化量が0.5以下又は0以下と定義した。

■ HAQ-DIスコアのベースラインからの変化量(24週時:副次評価項目、経時的推移:その他の評価項目)

24週時におけるHAQ-DIスコアのベースラインからの変化量は、シムジア®200mgQ2W群で-0.49、シムジア®400mgQ4W群で-0.43であった。

● HAQ-DIスコアのベースラインからの平均変化量の経時的推移(RS-LOCF)



LOCF法を用いて欠測値を補完した。

16週でEscape投与へ移行又は24週でシムジア®群に再割付けされたプラセボ群の患者の場合、シムジア®データのみを用いた。

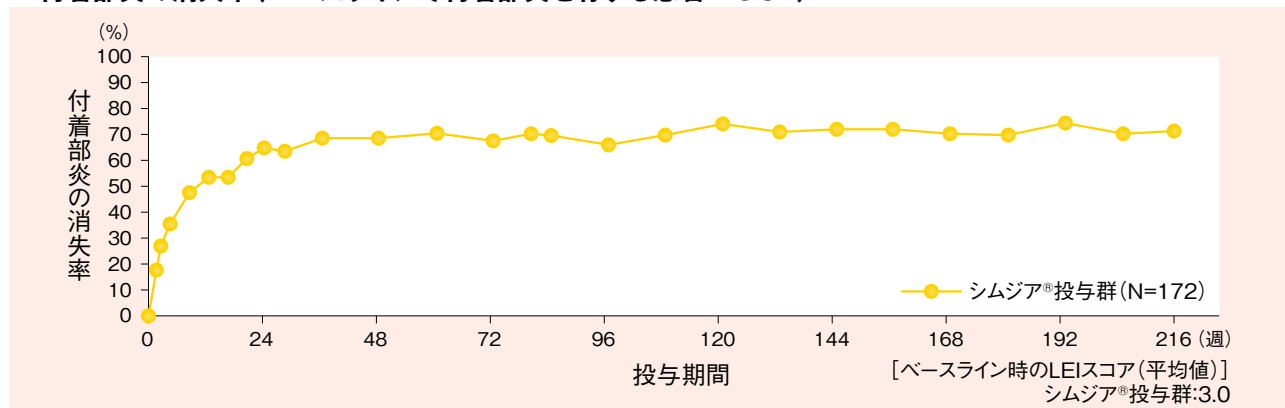
HAQ-DI:Health Assessment Questionnaire-Disability Index, RS:無作為化解析対象集団、LOCF:last observation carried forward

臨床成績

■ 付着部炎、指炎、爪病変の改善(その他の評価項目)

シムジア®投与(200mgQ2Wと400mgQ4Wを併合)により、付着部炎／指炎／爪病変が消失した患者の割合は、216週時でそれぞれ70.9%、80.8%、64.5%であった。

● 付着部炎の消失率(ベースラインで付着部炎を有する患者-LOCF)

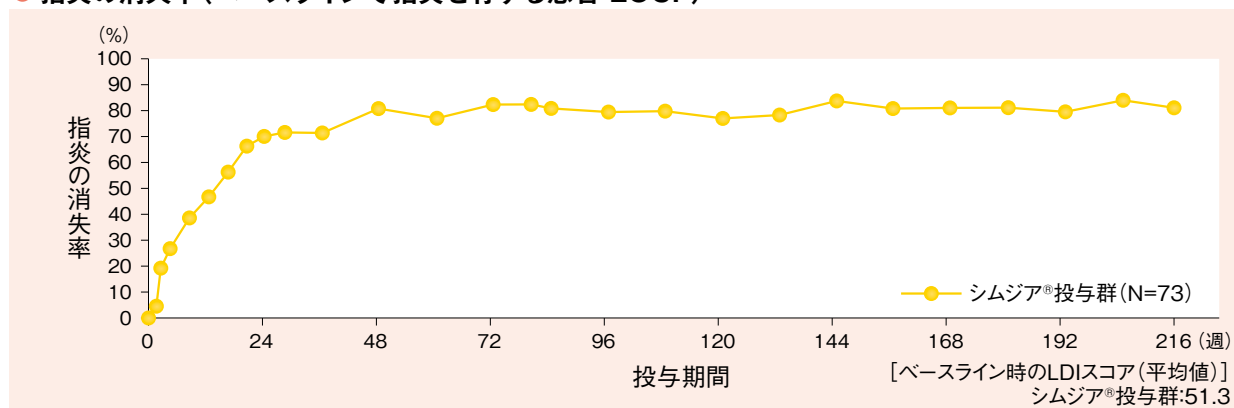


ベースラインのLEIスコアが0を超える患者を対象とした。

LEI:Leeds Enthesitis Index、LOCF:last observation carried forward

付着部炎は、両側の上腕骨外側上顆(肘)、大腿骨内側上顆(膝)及びアキレス腱(踵)を触診することで評価され、0(痛みなし)又は1(痛みあり)でスコア化された。

● 指炎の消失率(ベースラインで指炎を有する患者-LOCF)

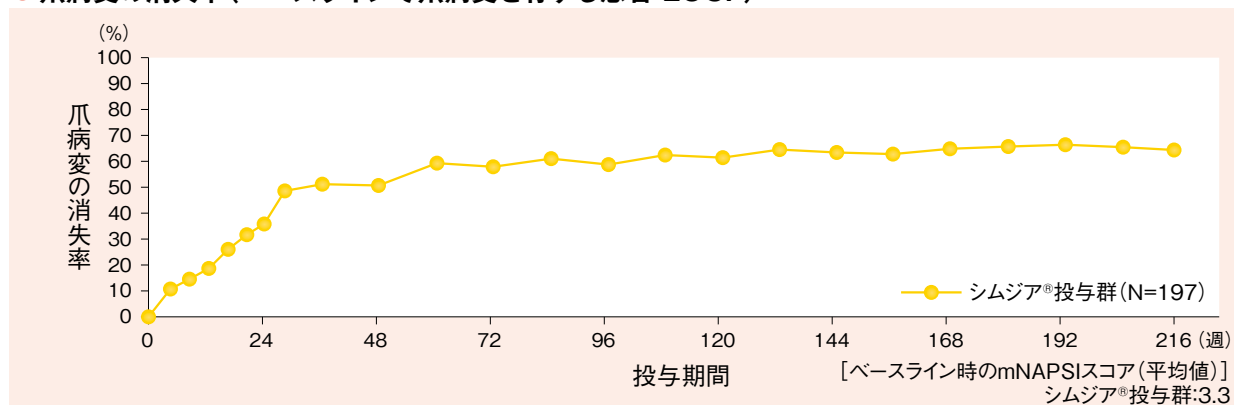


指炎と評価されかつ反対の指との周囲径の差が10%以上の指を1本以上有する患者を対象とした。

LDI:Leeds Dactylitis Index、LOCF:last observation carried forward

指炎の有無の判定は、LDI basic(反対の指との周囲径の差が10%以上で評価)と治験責任医師による指炎の評価によって行われた。

● 爪病変の消失率(ベースラインで爪病変を有する患者-LOCF)



ベースラインのmNAPSI>0の患者を対象とした。

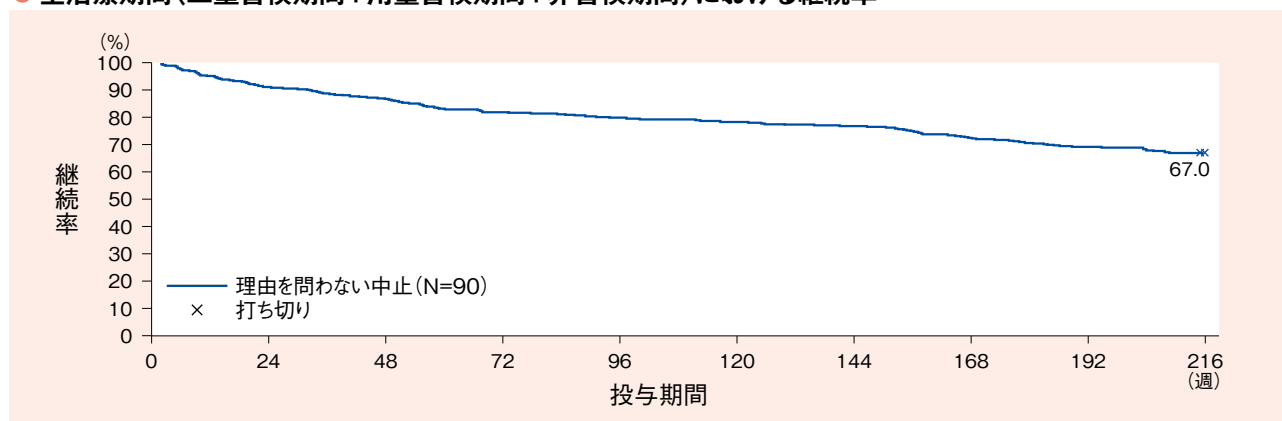
mNAPSI:修正爪乾癬重症度指数、LOCF:last observation carried forward

mNAPSIはベースライン来院時に最も病変の重い爪を選択し、その後の来院でも同じ爪を評価した。選択した爪について、爪甲剥離／油滴状変色、爪甲の崩壊及び点状陥凹をそれぞれ0～3でスコア化し、また、爪甲白濁、線状出血、爪床角質増殖及び爪半月の紅色斑点をそれぞれ0又は1でスコア化した。

■ 216週までの脱落率(試験への参加継続率)

全投与期間216週終了までにシムジア®投与を中止した脱落例は、0週時にシムジア®投与群に割り付けられた273例中90例(33.0%)であり、その主な内訳は、有害事象による中止が36例(13.2%)及び効果不十分による中止が9例(3.3%)であった。

● 全治療期間(二重盲検期間+用量盲検期間+非盲検期間)における継続率



打ち切り例は、効果不十分又は有害事象以外の理由で脱落した患者及び追跡不能となった患者

■ 安全性

24週までの期間に発現した副作用は、シムジア®投与群全体で332例中86例(25.9%)、プラセボ群で136例中37例(27.2%)に認められた。主な副作用はシムジア®投与群全体で上気道感染及びALT増加各7例(2.1%)等、プラセボ群で上気道感染3例(2.2%)、ALT増加2例(1.5%)等であった。重篤な有害事象は、シムジア®投与群全体で22例、プラセボ群で6例、投与中止に至った有害事象は、シムジア®投与群全体で10例、プラセボ群で2例であった。死亡に至った有害事象は、シムジア®投与群全体で2例(心停止及び突然死)に認められたが、本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。

216週までの期間に発現した副作用は、シムジア®投与群全体で393例中199例(50.6%)に認められた。主な副作用はシムジア®投与群全体で上気道感染31例(7.9%)、鼻咽頭炎29例(7.4%)、咽頭炎25例(6.4%)及び気管支炎23例(5.9%)等であった。

高度の有害事象は、シムジア®投与群全体で71例に認められ、乾癬性関節症5例、肺炎4例等であった。

重篤な有害事象は、シムジア®投与群全体で100例に認められ、乾癬性関節症8例、変形性関節症、肺炎及び皮膚潰瘍各4例等であった。投与中止に至った有害事象は、シムジア®投与群全体で54例に認められ、潜伏結核6例、ツベルクリン反応陽性4例、ALT増加、AST増加及び乾癬性関節症が各3例等であった。死亡に至った有害事象は24週までの2例以外に、4例(乳癌、肺炎及び敗血症、心筋梗塞、リンパ腫)に認められ、本剤との因果関係は、乳癌及び心筋梗塞で「おそらく関連なし」、リンパ腫で「関連あるかもしれない」、肺炎及び敗血症で「関連あり」と判断された。

■ 免疫原性

本試験における216週までの抗体発現率(ELISA法)は、全症例で17.3%であった。

安全性

① 副作用

〈国内臨床試験〉

国内の乾癬における臨床試験において、安全性解析対象症例144例中48例(33.3%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は乾癬6例(4.2%)、鼻咽頭炎5例(3.5%)、潜伏結核4例(2.8%)等であった。

国内臨床試験における副作用発現状況

	乾癬+関節リウマチ	乾癬	関節リウマチ
安全性評価対象例数	831例	144例	687例
副作用発現症例数	463例	48例	415例
副作用発現率	55.7%	33.3%	60.4%

副作用の種類	発現例数(発現率%)		
	乾癬+関節リウマチ	乾癬	関節リウマチ
感染症および寄生虫症	309(37.2)	24(16.7)	285(41.5)
鼻咽頭炎	107(12.9)	5(3.5)	102(14.8)
上気道感染	43(5.2)	0(0.0)	43(6.3)
咽頭炎	36(4.3)	2(1.4)	34(4.9)
気管支炎	25(3.0)	1(0.7)	24(3.5)
帯状疱疹	21(2.5)	2(1.4)	19(2.8)
膀胱炎	16(1.9)	0(0.0)	16(2.3)
口腔ヘルペス	16(1.9)	1(0.7)	15(2.2)
足部白癬	16(1.9)	2(1.4)	14(2.0)
胃腸炎	15(1.8)	0(0.0)	15(2.2)
副鼻腔炎	15(1.8)	1(0.7)	14(2.0)
肺炎	12(1.4)	1(0.7)	11(1.6)
インフルエンザ	9(1.1)	1(0.7)	8(1.2)
爪囲炎	8(1.0)	0(0.0)	8(1.2)
毛包炎	7(0.8)	3(2.1)	4(0.6)
蜂巣炎	6(0.7)	0(0.0)	6(0.9)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	6(0.7)	0(0.0)	6(0.9)
単純ヘルペス	5(0.6)	1(0.7)	4(0.6)
細菌性肺炎	5(0.6)	0(0.0)	5(0.7)
白癬感染	5(0.6)	0(0.0)	5(0.7)
扁桃炎	5(0.6)	0(0.0)	5(0.7)
感染性腸炎	4(0.5)	0(0.0)	4(0.6)
潜伏結核	4(0.5)	4(2.8)	0(0.0)
外耳炎	4(0.5)	1(0.7)	3(0.4)
中耳炎	4(0.5)	0(0.0)	4(0.6)
皮下組織膿瘍	4(0.5)	0(0.0)	4(0.6)
体部白癬	3(0.4)	2(1.4)	1(0.1)
慢性副鼻腔炎	3(0.4)	0(0.0)	3(0.4)
麦粒腫	3(0.4)	0(0.0)	3(0.4)
爪真菌症	3(0.4)	0(0.0)	3(0.4)
鼻炎	3(0.4)	0(0.0)	3(0.4)
口角口唇炎	2(0.2)	2(1.4)	0(0.0)
感染性湿疹	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)

副作用の種類	発現例数(発現率%)		
	乾癬+関節リウマチ	乾癬	関節リウマチ
ウイルス性腸炎	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
ウイルス性胃腸炎	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
膿痂疹	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
感染性皮膚嚢腫	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
伝染性軟属腫	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
食道カンジダ症	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
百日咳	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
術後創感染	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
歯髄炎	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
腎盂腎炎	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
尿路感染	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
細菌性腔炎	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
急性副鼻腔炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
歯槽骨炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
細菌性関節炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
アスペルギルス感染	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
結膜炎	1(0.1)	1(0.7)	0(0.0)
涙嚢炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
感染性皮膚炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
爪の皮膚糸状菌症	1(0.1)	1(0.7)	0(0.0)
感染性下痢	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
蓄膿	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
エプスタイン・バーウイルス感染	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
真菌感染	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
せつ	1(0.1)	1(0.7)	0(0.0)
ノロウイルス性胃腸炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
ヘルペスウイルス感染	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
感染性腱鞘炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
限局性感染	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
真菌性髄膜炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
爪床感染	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
口腔カンジダ症	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
口腔真菌感染	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
急性中耳炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
慢性中耳炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
歯周炎	1(0.1)	1(0.7)	0(0.0)
肺炎球菌性肺炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
化膿	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
膿皮症	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
化膿性筋炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
敗血症性ショック	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
皮膚感染	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
歯感染	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
尿路性敗血症	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
ウイルス感染	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
創傷感染	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
胃腸障害	80(9.6)	0(0.0)	80(11.6)
口内炎	11(1.3)	0(0.0)	11(1.6)
悪心	10(1.2)	0(0.0)	10(1.5)

臨床成績

副作用の種類	発現例数(発現率%)		
	乾癬+関節リウマチ	乾癬	関節リウマチ
歯周炎	9(1.1)	0(0.0)	9(1.3)
胃炎	8(1.0)	0(0.0)	8(1.2)
腹部不快感	7(0.8)	0(0.0)	7(1.0)
便秘	6(0.7)	0(0.0)	6(0.9)
腸炎	6(0.7)	0(0.0)	6(0.9)
齦歯	5(0.6)	0(0.0)	5(0.7)
下痢	5(0.6)	0(0.0)	5(0.7)
歯肉炎	5(0.6)	0(0.0)	5(0.7)
上腹部痛	3(0.4)	0(0.0)	3(0.4)
口唇炎	3(0.4)	0(0.0)	3(0.4)
消化不良	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
舌炎	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
歯周病	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
腹部膨満	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
下腹部痛	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
クローン病	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
小腸炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
びらん性食道炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
機能性胃腸障害	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
胃ポリープ	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
胃腸障害	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
歯肉腫脹	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
過敏性腸症候群	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
大腸ポリープ	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
口唇水疱	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
口腔障害	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
嘔吐	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	78(9.4)	15(10.4)	63(9.2)
発疹	19(2.3)	0(0.0)	19(2.8)
湿疹	13(1.6)	0(0.0)	13(1.9)
乾癬	6(0.7)	6(4.2)	0(0.0)
脱毛症	4(0.5)	1(0.7)	3(0.4)
薬疹	4(0.5)	0(0.0)	4(0.6)
紅斑	4(0.5)	0(0.0)	4(0.6)
そう痒症	4(0.5)	2(1.4)	2(0.3)
皮膚囊腫	3(0.4)	1(0.7)	2(0.3)
蕁麻疹	3(0.4)	1(0.7)	2(0.3)
ざ瘡	2(0.2)	1(0.7)	1(0.1)
アレルギー性皮膚炎	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
皮下出血	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
光線過敏性反応	2(0.2)	1(0.7)	1(0.1)
頭部枇糠疹	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
皮膚炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
アトピー性皮膚炎	1(0.1)	1(0.7)	0(0.0)
接触性皮膚炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
皮脂欠乏性湿疹	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
表皮壊死	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
多形紅斑	1(0.1)	1(0.7)	0(0.0)
ヘンツホ・シェーンライン紫斑病	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)

副作用の種類	発現例数(発現率%)		
	乾癬+関節リウマチ	乾癬	関節リウマチ
過角化	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
間擦疹	1 (0.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
青藍色状態	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
機械性蕁麻疹	1 (0.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
神経皮膚炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
爪破損	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
脂肪織炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
痒疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
丘疹性皮膚疹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚びらん	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚剥脱	1 (0.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
尋常性白斑	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝胆道系障害	53 (6.4)	2 (1.4)	51 (7.4)
肝機能異常	43 (5.2)	0 (0.0)	43 (6.3)
肝障害	8 (1.0)	2 (1.4)	6 (0.9)
脂肪肝	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
胆嚢ポリープ	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
高ビリルビン血症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (6.3)	6 (4.2)	46 (6.7)
注射部位反応	19 (2.3)	2 (1.4)	17 (2.5)
投与部位反応	11 (1.3)	0 (0.0)	11 (1.6)
注射部位紅斑	6 (0.7)	1 (0.7)	5 (0.7)
倦怠感	6 (0.7)	1 (0.7)	5 (0.7)
発熱	4 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.6)
胸痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
悪寒	1 (0.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
疲労	1 (0.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
注射部位硬結	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位腫瘍	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位腫脹	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
医療機器使用部位反応	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
浮腫	1 (0.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
臨床検査	52 (6.3)	7 (4.9)	45 (6.6)
細胞マーカー増加	25 (3.0)	2 (1.4)	23 (3.3)
白血球数減少	8 (1.0)	0 (0.0)	8 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)	2 (1.4)	1 (0.1)
肝酵素上昇	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
尿中アルブミン陽性	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)
血中β-D-グルカン増加	2 (0.2)	1 (0.7)	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)
肝機能検査異常	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)
抗核抗体増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胸部X線異常	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (0.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
DNA抗体陽性	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図QT延長	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心電図T波逆転	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

臨床成績

副作用の種類	発現例数(発現率%)		
	乾癬+関節リウマチ	乾癬	関節リウマチ
ヘモグロビン減少	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
B型肝炎DNA測定陽性	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
リンパ球数減少	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
尿中カルシウム増加	1(0.1)	1(0.7)	0(0.0)
体重減少	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
体重増加	1(0.1)	1(0.7)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29(3.5)	2(1.4)	27(3.9)
上気道の炎症	8(1.0)	0(0.0)	8(1.2)
間質性肺疾患	7(0.8)	1(0.7)	6(0.9)
咳嗽	5(0.6)	1(0.7)	4(0.6)
喘息	3(0.4)	0(0.0)	3(0.4)
器質化肺炎	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
アレルギー性鼻炎	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
肺浸潤	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
痰貯留	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
声帯の炎症	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
神経系障害	18(2.2)	3(2.1)	15(2.2)
頭痛	6(0.7)	0(0.0)	6(0.9)
浮動性めまい	3(0.4)	1(0.7)	2(0.3)
感覚鈍麻	3(0.4)	1(0.7)	2(0.3)
味覚異常	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
脳幹出血	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
体位性めまい	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
片頭痛	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
下肢静止不能症候群	1(0.1)	1(0.7)	0(0.0)
くも膜下出血	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
精神障害	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
不眠症	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
血液およびリンパ系障害	15(1.8)	3(2.1)	12(1.7)
血小板減少症	3(0.4)	1(0.7)	2(0.3)
鉄欠乏性貧血	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
リンパ節症	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)
好中球減少症	2(0.2)	2(1.4)	0(0.0)
貧血	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
骨髓機能不全	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
顆粒球減少症	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
免疫性血小板減少性紫斑病	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
白血球減少症	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
リンパ節炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
眼障害	14(1.7)	2(1.4)	12(1.7)
霰粒腫	3(0.4)	0(0.0)	3(0.4)
アレルギー性結膜炎	3(0.4)	0(0.0)	3(0.4)
角膜炎	2(0.2)	1(0.7)	1(0.1)
眼瞼炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
結膜炎	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
角膜障害	1(0.1)	1(0.7)	0(0.0)
網膜色素上皮剥離	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
眼乾燥	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)
眼瞼湿疹	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)

副作用の種類	発現例数(発現率%)		
	乾癬+関節リウマチ	乾癬	関節リウマチ
眼充血	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
ぶどう膜炎	1 (0.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
眼球乾燥症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
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)	14 (1.7)	1 (0.7)	13 (1.9)
皮膚乳頭腫	4 (0.5)	1 (0.7)	3 (0.4)
肛門直腸の良性新生物	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
肺の良性新生物	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
子宮頸部癌	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
結膜新生物	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
非ホジキンリンパ腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔の良性新生物	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
卵巣胚細胞良性奇形腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
咽頭の良性新生物	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
脂漏性角化症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
子宮平滑筋腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	13 (1.6)	0 (0.0)	13 (1.9)
関節リウマチ	5 (0.6)	0 (0.0)	5 (0.7)
滑液包炎	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)
筋痙縮	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)
関節痛	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
関節滲出液	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
骨炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
リウマトイド結節	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害	13 (1.6)	1 (0.7)	12 (1.7)
高血圧	11 (1.3)	0 (0.0)	11 (1.6)
本態性高血圧症	1 (0.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
血管炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	9 (1.1)	0 (0.0)	9 (1.3)
高コレステロール血症	4 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.6)
糖尿病	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)
高脂血症	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)
脂質異常症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	8 (1.0)	0 (0.0)	8 (1.2)
性器出血	4 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.6)
良性前立腺肥大症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
子宮内膜症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
出血性卵巣嚢胞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
不規則月経	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
女性外陰部潰瘍	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害	6 (0.7)	1 (0.7)	5 (0.7)
心房細動	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)
急性心筋梗塞	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
上室性期外収縮	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	4 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.6)
軟骨膜炎	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
突発性難聴	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳鳴	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

臨床成績

副作用の種類	発現例数(発現率%)		
	乾癬+関節リウマチ	乾癬	関節リウマチ
回転性めまい	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
内分泌障害	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)
甲状腺腫	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.2)	1 (0.7)	1 (0.1)
節足動物刺傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射に伴う反応	1 (0.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
免疫系障害	2 (0.2)	1 (0.7)	1 (0.1)
ベーチェット症候群	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
サルコイドーシス	1 (0.1)	1 (0.7)	0 (0.0)

②悪性腫瘍発現頻度(海外データ)^{4,5)}

海外におけるクローン病及びその他の疾患を対象とした比較対照試験及び非盲検試験では、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生率(95%信頼区間)は、本剤投与群の患者4,650例で100人年あたり0.5(0.4, 0.7)に対し、プラセボ投与群の患者1,319例で100人年あたり0.6(0.1, 1.7)であった。関節リウマチ患者では、2,367例で合計3例のリンパ腫が認められた。これは母集団で予測される値の約2倍に相当する。また、クローン病及びその他の比較対照臨床試験で、本剤投与群の患者2,657例でリンパ腫1例、プラセボ投与群の患者1,319例でホジキンリンパ腫1例が発現した。海外における乾癬を対象とした臨床試験では、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生率(95%信頼区間)は、本剤投与群の患者995例で100人年あたり0.45(0.22, 0.82)であった。

4. 効能又は効果

○関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

6. 用法及び用量

〈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400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mg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400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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400mgを2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200mgを2週間の間隔、又は1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.2 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫、白血病等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[電子添文1.1、8.1、15.1.5参照]

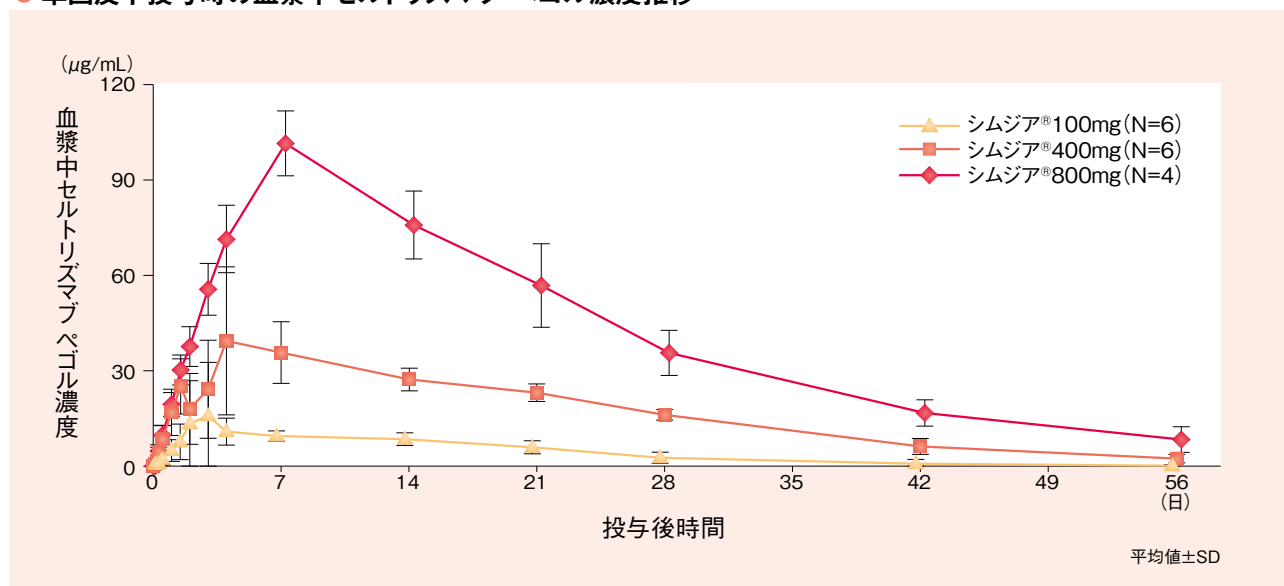
血漿中濃度

① 単回投与〔関節リウマチと共通〕¹⁾

1) 単回投与(健康成人)

健康成人にシムジア®100、400又は800mgを単回皮下投与したところ、血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度と C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 等は以下の結果であった。また、 $t_{1/2}$ は約11から13日であった。

● 単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移



単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴルの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (日)	AUC_{0-t} (µg・日/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)
100	18.4±15.8 (n=6)	5.4±4.6 (n=6)	229±81 (n=6)	295±81 (n=5)	11.1±3.7 (n=5)
400	46.3±13.1 (n=6)	4.8±1.7 (n=6)	949±121 (n=6)	991±116 (n=6)	10.7±3.1 (n=6)
800	102.3±10.3 (n=4)	7.1±0.0 (n=4)	2,398±280 (n=4)	2,569±360 (n=4)	13.2±3.0 (n=4)

平均値±SD

2) 単回投与(健康成人:外国人データ)

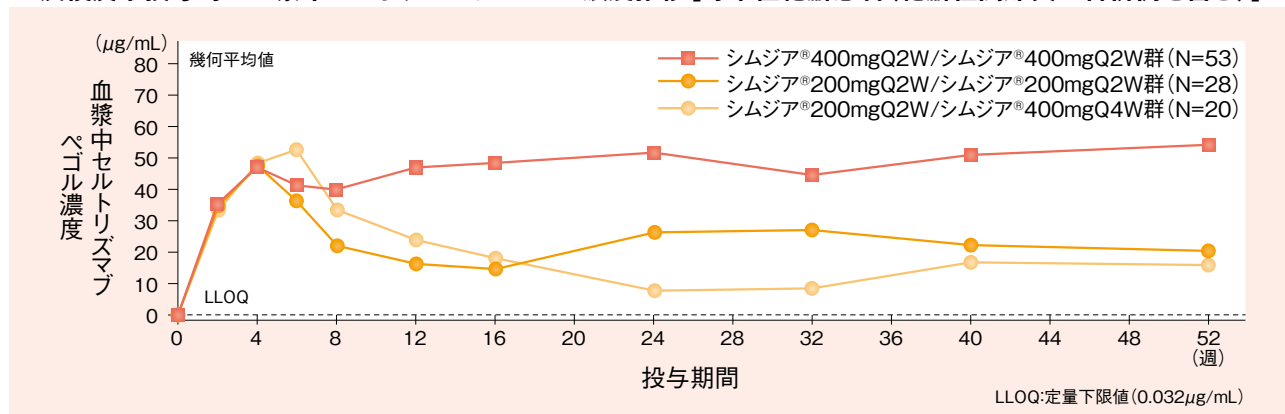
健康成人6例にシムジア®400mgを単回皮下投与したところ、血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度の C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ49.5±8.2µg/mL、6.0±1.5日、1,127±160µg・日/mL、1,198±175µg・日/mL及び13.0±2.6日であり、日本人と外国人におけるセルトリズマブ ペゴルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは同程度であった。

②反復投与

1) 反復投与〔尋常性乾癬患者(乾癬性関節炎の合併例を含む)〕⁶⁾

尋常性乾癬患者(乾癬性関節炎の合併例を含む)にシムジア® 400mgを0、2、4週時、その後200mgを2週間隔、及び400mgを2週間隔で反復皮下投与した時、16週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ16 μ g/mL及び48 μ g/mLであった。16週以降、200mg投与群において200mgを2週間隔、あるいは400mgを4週間隔で、400mg投与群において400mgを2週間隔で反復皮下投与した時、52週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ20 μ g/mL、16 μ g/mL及び54 μ g/mLであった。

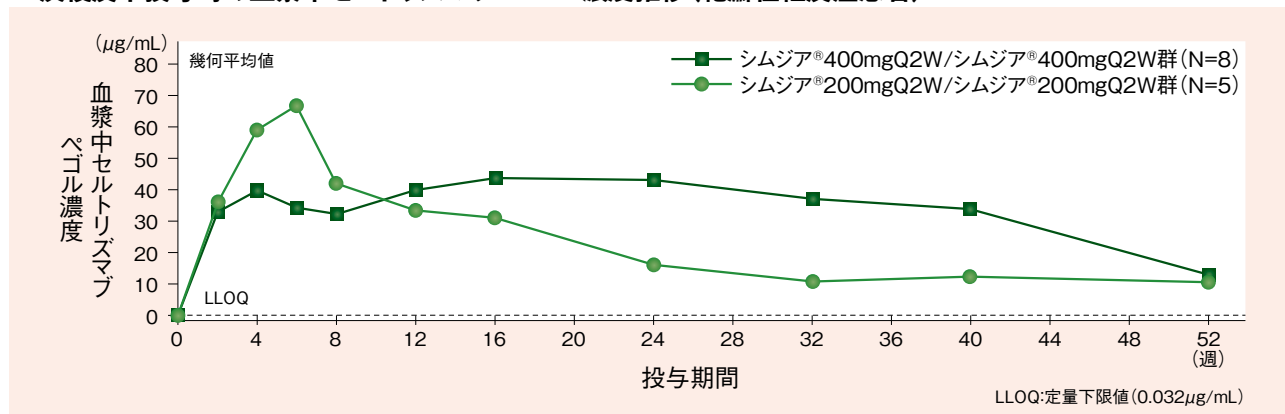
● 反復皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移〔尋常性乾癬患者(乾癬性関節炎の合併例を含む)〕



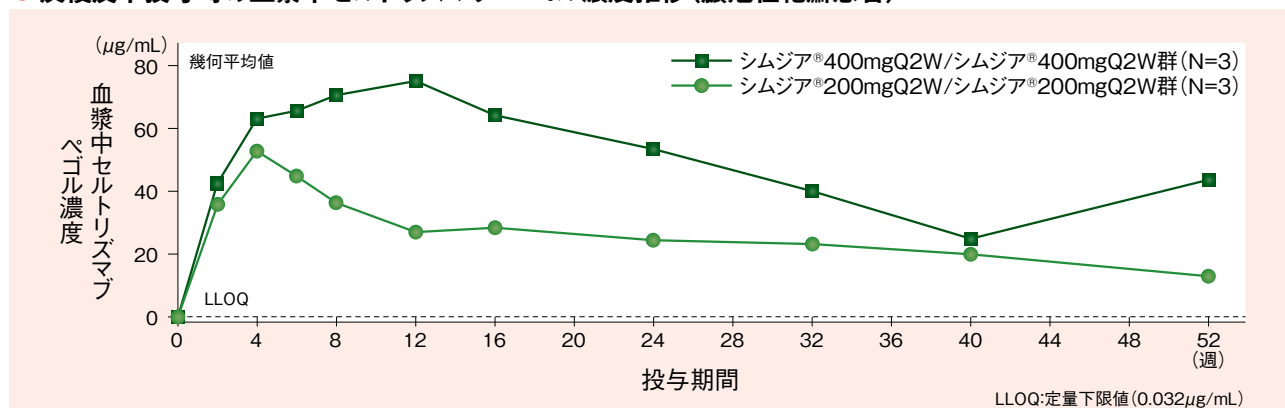
2) 反復投与(乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者)⁶⁾

乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者にシムジア® 400mgを0、2、4週時、その後200mgを2週間隔、及び400mgを2週間隔で反復皮下投与したところ、52週時における血漿中トラフ濃度は、乾癬性紅皮症患者でそれぞれ10.7 μ g/mL及び13.2 μ g/mL、膿疱性乾癬患者でそれぞれ13.1 μ g/mL及び43.8 μ g/mLであった。

● 反復皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移(乾癬性紅皮症患者)



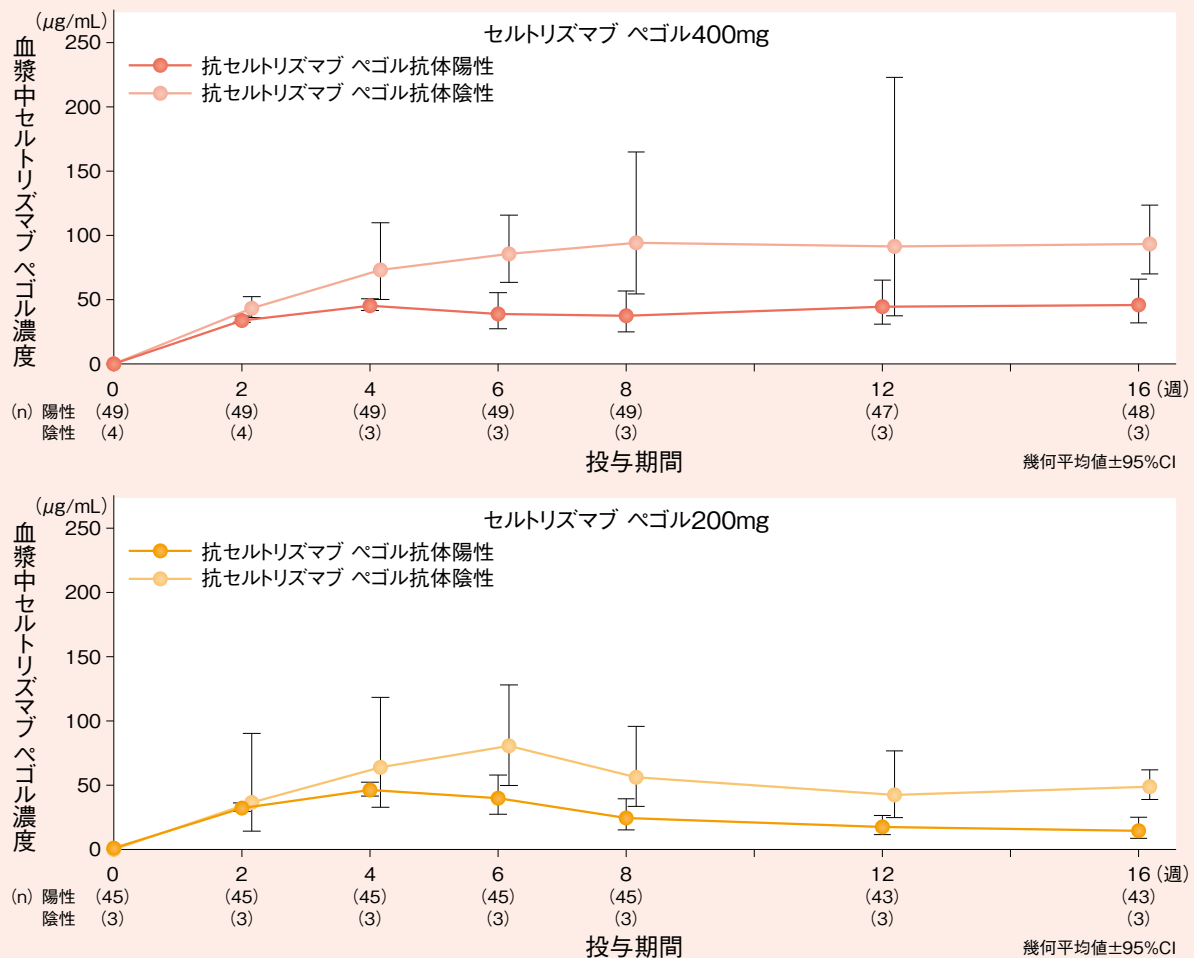
● 反復皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移(膿疱性乾癬患者)



③抗体の有無による血漿中濃度への影響〔尋常性乾癬患者(乾癬性関節炎の合併例を含む)〕⁶⁾

尋常性乾癬患者(乾癬性関節炎の合併例を含む)を対象とした国内臨床試験において、16週時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度の幾何平均値は、200mgQ2W投与(陽性:43例、陰性:3例)でそれぞれ14.8 μ g/mL及び49.6 μ g/mL、400mgQ2W投与(陽性:48例、陰性:3例)でそれぞれ46.4 μ g/mL及び93.1 μ g/mLであった。

●抗セルトリズマブ ペゴル抗体の陽性・陰性別の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度 〔尋常性乾癬患者(乾癬性関節炎の合併例を含む)〕



6. 用法及び用量(抜粋)

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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400mgを2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200mgを2週間の間隔、又は1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

吸収(健康成人:外国人データ)〔関節リウマチと共通〕¹²⁾

健康成人男性12例にセルトリズマブ ペゴル60及び200mgを単回皮下投与した時の絶対的生物学的利用率(バイオアベイラビリティ)は、それぞれ88及び76%であった。

分布〔関節リウマチと共通〕

①分布(健康成人:外国人データ)¹³⁾

健康成人男性12例にセルトリズマブ ペゴル0.3、1、3、10mg/kgを単回静脈内投与したところ、分布容積の平均値は61.5から104mL/kgの範囲内であった。

②胎盤通過性(外国人データ)³⁾

関節リウマチ又はクローン病等の妊娠後期の妊婦16例にセルトリズマブ ペゴル200mgを2週間隔又は400mgを4週間隔で反復投与したところ、分娩時の血漿中濃度は母親で4.96～49.4 μ g/mL、臍帯血で定量下限(0.032 μ g/mL)未満～0.048 μ g/mLであった。新生児の出生時の血漿中濃度は、15例中13例で定量下限未満及び1例で0.0422 μ g/mL(新生児/母親比:0.09%)、1例で0.485 μ g/mL(新生児/母親比:4.49%)であった。

3) Mariette X. et al.: Ann Rheum Dis. 77: 228-233, 2018
本論文の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

③乳汁中移行(外国人データ)¹⁴⁾

関節リウマチ又はクローン病等の授乳婦17例にセルトリズマブ ペゴル200mgを2週間隔又は400mgを4週間隔で反復投与し、投与前及び投与2～14日(4週間隔では28日)後に測定した母乳中濃度は定量下限(0.032 μ g/mL)未満～0.0758 μ g/mLであった。乳児の平均母乳摂取量を150mL/kg/日と仮定すると、乳児の平均1日摂取量は0～0.0104mg/kg/日、母親の投与量に対する乳児の摂取量の比は0.04～0.30%と推定された。

14) Clowse MEB. et al.: Ann Rheum Dis. 76: 1890-1896, 2017
本論文の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

④炎症部位への移行(マウス)¹⁵⁾

正常又はコラーゲン誘発性関節炎を発症したマウスにセルトリズマブ ペゴル2mg/kgを静脈内投与したところ、関節炎を発症した後足のセルトリズマブ ペゴル濃度は、正常と比較し3.8倍高く、炎症組織に分布した。また、セルトリズマブ ペゴルの炎症組織への高い集積比(炎症対正常比)は長時間持続した。

15) Palframan R. et al.: J Immunol Methods. 348: 36-41, 2009
本論文の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

代謝・排泄(健康成人、関節リウマチ患者:外国人データ)

健康成人男性45例にセルトリズマブ ペゴル400mgを単回皮下投与し、うち6例から採尿したところ、尿中にはセルトリズマブ ペゴルから遊離したPEGが検出され、未変化体は検出されなかった¹⁶⁾。このことから、遊離したPEGはその先の代謝を受けず、血漿中から速やかに尿中に排泄されると考えられる。

関節リウマチ患者を対象とした母集団薬物動態解析から、セルトリズマブ ペゴルのクリアランスは体重70kgに比べて体重40kgでは約30%減少、体重120kgでは約40%増加し、抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性例*では陰性例*に比べてクリアランスは約3倍増加し、定常状態におけるAUC₀₋₂₄は約60%、C_{max}は約50%、トラフ濃度は約80%減少すると予測された¹⁷⁾。

なお、セルトリズマブ ペゴルの抗原結合フラグメント(Fab')はタンパク質から成り、タンパク質分解によってペプチド及びアミノ酸に代謝されると推定される。

※抗薬物抗体の測定はELISA法を用いた。

作用機序

乾癬の皮膚病変の発現にはTNF α を上流とする一連の免疫反応の連鎖による炎症が関与している。皮膚組織で環境要因等の刺激を受けたマクロファージからTNF α が産生され、樹状細胞を活性化する。活性化された樹状細胞は増殖因子であるIL-23を放出し、このIL-23がTh17細胞の活性化とIL-17産生を促進する。皮下で分泌されたIL-17によりケラチノサイトの過増殖が促進され、乾癬の皮膚病変が形成される。

乾癬の病態発現や増悪には上記の皮膚の炎症だけでなく、身体の中の炎症が影響している。肥満の患者では、マクロファージや脂肪組織の活性化を介してTNF α が産生されており、乾癬の皮膚病変との関連が示唆されている¹⁸⁾。このようにTNF α は、乾癬の病態形成に、身体の奥深くから関与するサイトカインといえる。

セルトリズマブ ペゴルは、ヒトTNF α に対して結合親和性を示し¹⁹⁾、その生物活性を選択的に中和することで¹⁹⁾、乾癬の疾患コントロールに寄与することが期待されている。



監修並びに写真提供:帝京大学医学部皮膚科学講座 教授 多田弥生 先生

参考文献

- 20) Aldredge LM, Young MS: J Dermatol Nurses Assoc. 8: 14-26, 2016
- 21) Sajja AP. et al.: Front Immunol. 9: 1234, 2018
- 22) Budu-Aggrey A. et al.: PLoS Med. 16: e1002739, 2019
- 23) Caiazzo G. et al.: Front Immunol. 9: 1668, 2018.

4. 効能又は効果

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

6. 用法及び用量

〈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400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mg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400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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400mgを2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200mgを2週間の間隔、又は1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与した患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた。〔電子添文16.3.1参照〕

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行が報告されている。〔電子添文16.3.2参照〕

非臨床試験〔関節リウマチと共通〕

① TNF α に対する結合親和性 (*in vitro*)¹⁹⁾

セルトリズマブ ペゴルの遺伝子組換えヒトTNF α (rhTNF α) に対する解離定数 (Kd) は90.2pM (4回実施の範囲：71.6～102pM) であった。

rhTNF α に対する結合親和性

抗TNF α 薬	Kd (pM) ^{a)}
セルトリズマブ ペゴル	90.2 (14.3)
インフリキシマブ	228.7 (39.1)
アダリムマブ	158.3 (23.1)

a) Kd (解離定数) はセルトリズマブ ペゴルは4回、他の抗TNF α 抗体製剤は3回の試験の平均値 (SD) を示す。

試験方法 表面プラズモン共鳴を測定原理とするBiacore分析システムを用い、抗TNF α 薬 (セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト) を固定化したヤギ抗ヒトIgG-F (ab')₂ に捕捉させた後、各濃度のrhTNF α を注入し、抗TNF α 薬と反応させた。解離試験では、rhTNF α を含まない緩衝液を注入し、得られたセンサーグラムから抗TNF α 薬とrhTNF α の結合反応速度パラメータを算出した。エタネルセプトについては、本邦において乾癬の適応がないため、削除した。

② TNF α の生物活性に対する中和作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

L929マウス線維芽細胞を用いて、セルトリズマブ ペゴルのTNF α 中和作用をrhTNF α によって誘発される細胞傷害を指標として検討した。セルトリズマブ ペゴルはrhTNF α によるL929細胞の細胞傷害活性に対して阻害作用を示し (IC₉₀=3ng/mL)、rhTNF α の生物活性に対する中和作用が認められた。

rhTNF α の細胞傷害作用に対する阻害作用

抗TNF α 薬	rhTNF α の細胞傷害作用に対する阻害作用 [IC ₉₀ (ng/mL)]
セルトリズマブ ペゴル	3
インフリキシマブ	9
アダリムマブ	9

IC₉₀値は4回の試験の平均用量作用曲線から求めた。

試験方法 L929マウス線維芽細胞にrhTNF α を処置し、各濃度の抗TNF α 薬 (セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト) を添加して37℃、16時間培養した。培養液の除去後、生細胞をクリスタルバイオレットで染色し、プレートリーダーで吸光度 (570nm) を測定して生細胞数を求めた。

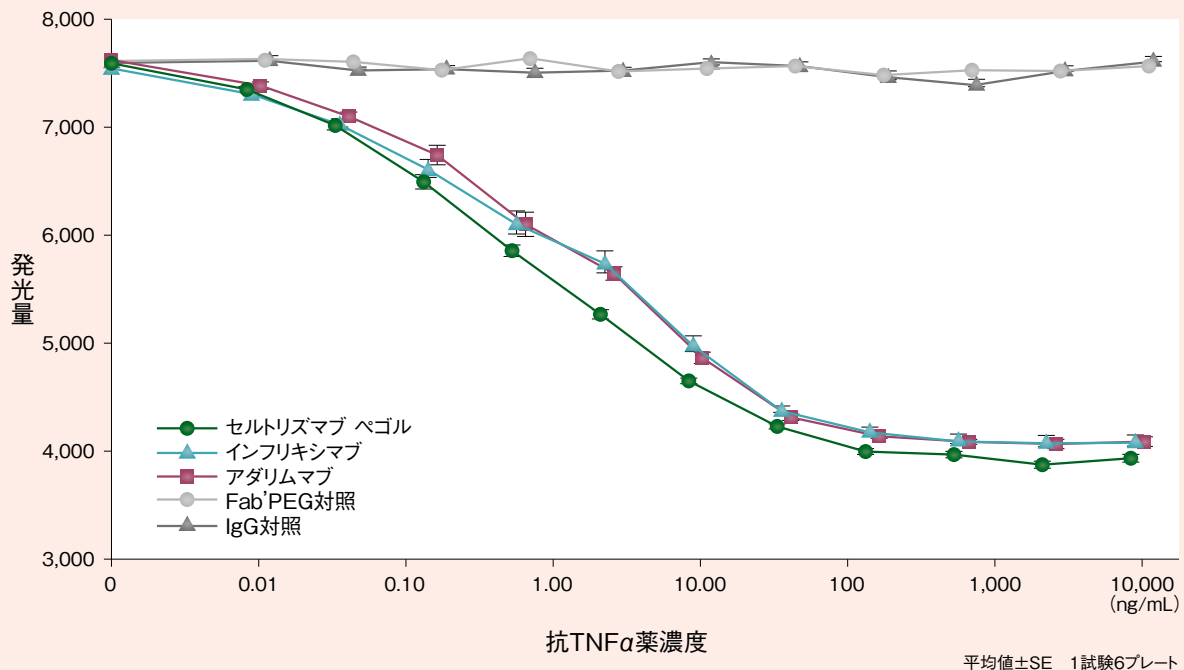
エタネルセプトについては、本邦において乾癬の適応がないため、削除した。

③膜結合型TNF α との結合活性及び中和作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

細胞表面に膜結合型ヒトTNF α (mTNF α)を発現しているマウスTNF6.5細胞を用いて、セルトリズマブ ペゴルのmTNF α に対する結合活性を検討した。セルトリズマブ ペゴルはmTNF α に対する濃度依存的 (2.3~5,000ng/mLの範囲) な結合活性を示した。

また、TNF α 発現/応答細胞を用いて、セルトリズマブ ペゴルのmTNF α 活性に対する中和作用をルシフェラーゼ活性 (発光量) を指標として検討した。セルトリズマブ ペゴルは濃度依存的にmTNF α 活性を低下させ、mTNF α の生物活性に対する中和作用を示した。

● 膜結合型TNF α に対する中和作用



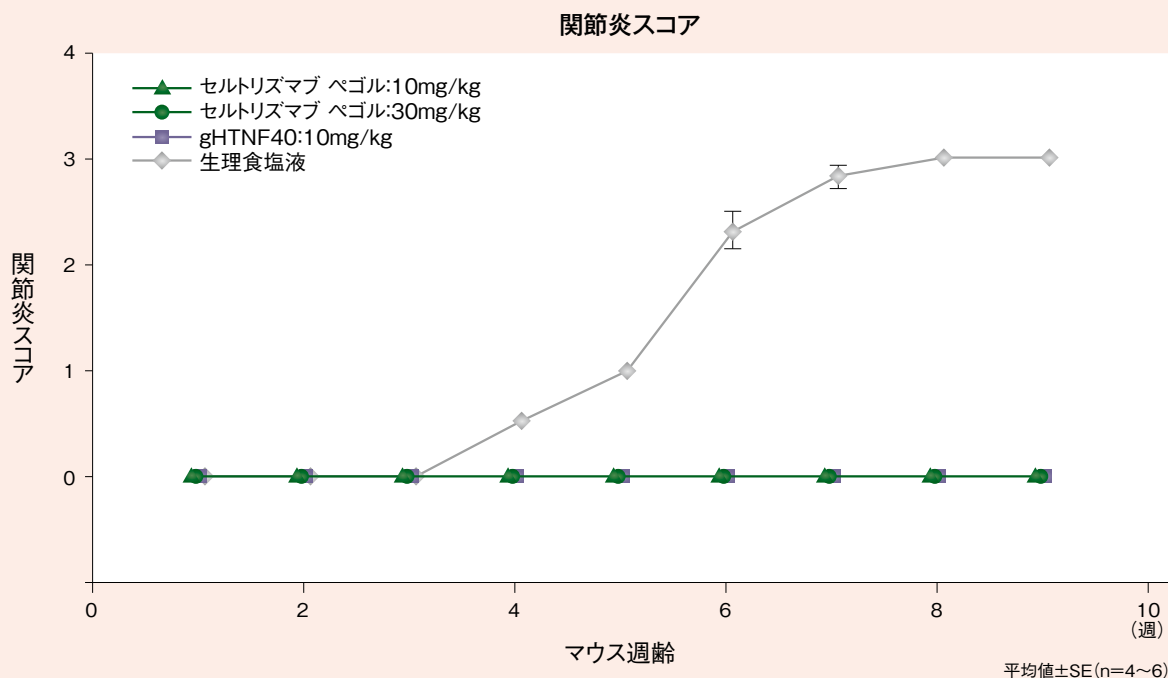
試験方法 A549-Luc TNF α 応答細胞を一晩培養してコンフレント単層を形成させた後、TNF α 発現細胞 (NS0クローン23) と各濃度 (0.01~10,000ng/mL) の抗TNF α 薬 (セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト) 又は対照抗体 (IgG対照 (ヒトIgG1 κ) 及びFab'PEG対照 (A33 Fab'PEG)) を添加して37°C、24時間培養した後、プレートリーダーを用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

エタネルセプトについては、本邦において乾癬の適応がないため、削除した。

④関節炎に対する抑制作用(マウス)²⁴⁾

多発性関節炎モデルであるヒトTNF α を発現するTg197トランスジェニックマウスを用いて、セルトリズマブ ペゴルの関節炎に対する抑制作用を検討した。セルトリズマブ ペゴルは関節炎スコアを上昇させず(平均値0)、足関節の病理組織学的スコアは1.0以下であった。

●多発性関節炎に対する作用



足関節の病理組織学的スコア

試験群	試験例数	病理組織学的スコア及び観察例数						
		0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0
生理食塩液(陰性対照)	6	0	0	0	0	0	1	5
セルトリズマブ ペゴル 10mg/kg	5 ^{a)}	1	1	3	0	0	0	0
セルトリズマブ ペゴル 30mg/kg	4 ^{b)}	1	3	0	0	0	0	0
gHTNF40 10mg/kg	6	4	2	0	0	0	0	0

a) 雌1例が3週齢で死亡(死因不明)

b) 給水ボトルからの水漏れのため、同一ケージの雄2例が6週齢で死亡

試験方法 1週齢のTg197トランスジェニックマウス(各群6例:雌雄各2~4例)に、セルトリズマブ ペゴル(10又は30mg/kg)、陰性対照(生理食塩液)及び比較対照(gHTNF40(セルトリズマブ ペゴルのヒト化IgG親分子):10mg/kg)を週2回、9週齢まで腹腔内投与した。投与開始時から週1回、肉眼的観察による関節炎のスコアリング^{*}を行い、9週齢の時点で足関節の病理組織学的検査^{**}を行った。

※:肉眼的観察による関節炎スコア

0	関節炎なし(外見及び屈曲が正常)
1	軽度の関節炎(関節の歪曲)
2	中等度の関節炎(腫脹及び関節の変形)
3	重度の関節炎(屈曲時の強直、高度の動作障害)

※※:足関節の病理組織学的スコア

0	異常なし
1	滑膜の増殖
2	重度の滑膜肥厚
3	軟骨破壊及び骨侵食

⑤ LPS刺激による炎症性サイトカイン産生に対する抑制作用 (*in vitro*)²⁵⁾

ヒト単球細胞株 (MM6細胞) 又はヒト末梢血由来単球を用いて、リポ多糖 (LPS) 刺激による炎症性サイトカイン産生に対するセルトリズマブ ペゴルの作用を検討した。

■ ヒト単球細胞株 (MM6細胞) を用いた試験

セルトリズマブ ペゴルを添加したLPS刺激によるMM6細胞からのTNF α 及びIL-1 β 産生濃度は、対照であるFab' PEG添加時は9,829.15及び3,927.52pg/mLであったのに対し、セルトリズマブ ペゴル添加時は0.00及び22.97pg/mLであった。

LPS刺激によるMM6細胞のサイトカイン産生に対する抑制作用

被験物質	適用濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	LPS処置後の培養液上清中サイトカイン濃度	
		TNF α (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)
セルトリズマブ ペゴル	100	0.00	22.97
インフリキシマブ		0.00	23.20
アダリムマブ		0.00	23.66
Fab' PEG対照		9,829.15	3,927.52
IgG対照		10,100.00	3,947.84

n=2の平均値
LPS処置濃度は100ng/mL

試験方法 MM6細胞懸濁液に各濃度 (最終濃度100 $\mu\text{g/mL}$) の抗TNF α 薬 (セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト) 又は対照抗体 (IgG対照 (ヒトIgG1 κ) 及びFab' PEG対照 (A33 Fab' PEG)) を添加して37 $^{\circ}\text{C}$ 、60分間培養した後、LPS (100ng/mL) と共に37 $^{\circ}\text{C}$ 、4時間培養した。再洗浄により余分なLPSを除去し、さらに4時間培養した後、培養液上清中の炎症性サイトカイン (TNF α 及びIL-1 β) 濃度をELISAで測定した。

エタネルセプトについては、本邦において乾癬の適応がないため、削除した。

■ ヒト末梢血由来単球を用いた試験

LPS刺激によるヒト末梢血由来単球からのTNF α 及びIL-1 β 産生に対するセルトリズマブ ペゴルのIC₅₀はそれぞれ0.10及び0.19ng/mLであった。

LPS刺激によるヒト末梢血由来単球のサイトカイン産生に対する抑制作用

被験物質	適用濃度	IC ₅₀ の平均 (2回の試験の値)	
		TNF α (ng/mL)	IL-1 β (ng/mL)
セルトリズマブ ペゴル	0.1ng/mL~100 $\mu\text{g/mL}$	0.10 (0.07, 0.12)	0.19 (0.17, 0.20)
インフリキシマブ		32.5 (28.3, 36.7)	41.3 (39.0, 43.5)
アダリムマブ		12.5 (11.7, 13.3)	16.5 (15.5, 17.5)

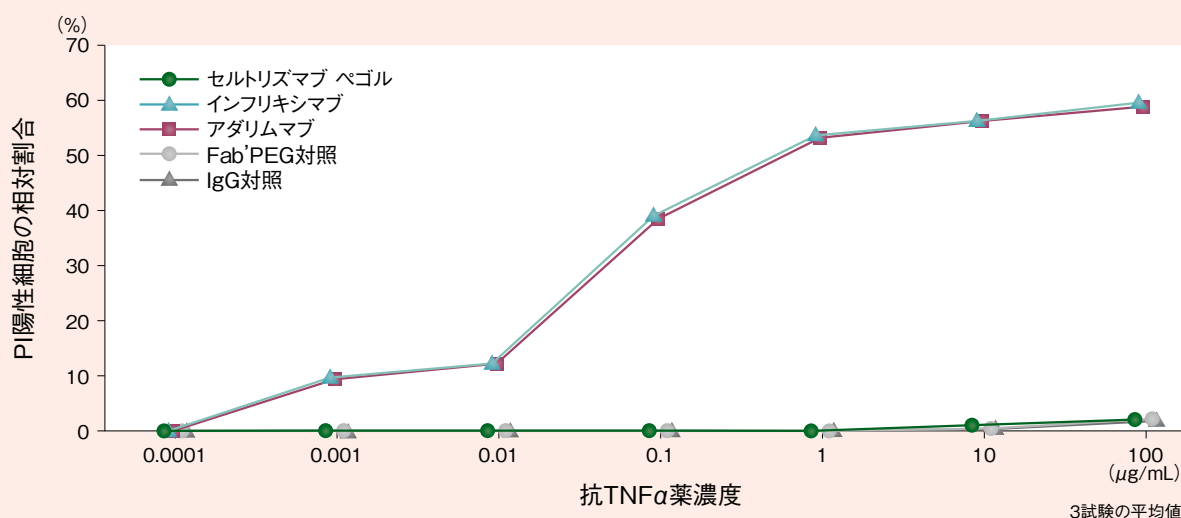
LPS処置濃度は100ng/mL

試験方法 健康成人の静脈血から単離した単球の懸濁液 (5 $\times 10^6$ 個/mL) に、各濃度 (0.1ng/mL~100 $\mu\text{g/mL}$) の抗TNF α 薬 (セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ又はアダリムマブ) を添加して37 $^{\circ}\text{C}$ 、60分間培養した。単球を洗浄し、LPS (100ng/mL) を添加してさらに37 $^{\circ}\text{C}$ 、4時間培養した後、培養液上清中の炎症性サイトカイン (TNF α 及びIL-1 β) 濃度をELISAで測定した。

⑥補体依存性細胞傷害及び抗体依存性細胞傷害への影響 (*in vitro*)²⁶⁾

ヒトTNF α を高頻度に発現するTNF6.5細胞を用いて、セルトリズマブ ペゴルの補体依存性細胞傷害(CDC)活性及び抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性をPI(propidium iodide)を細胞毒性の指標として検討した。セルトリズマブ ペゴルは、CDC及びADCCに基づく細胞毒性を惹起しないことが認められた。これは、セルトリズマブ ペゴルがFc領域を有さないためと考えられた。

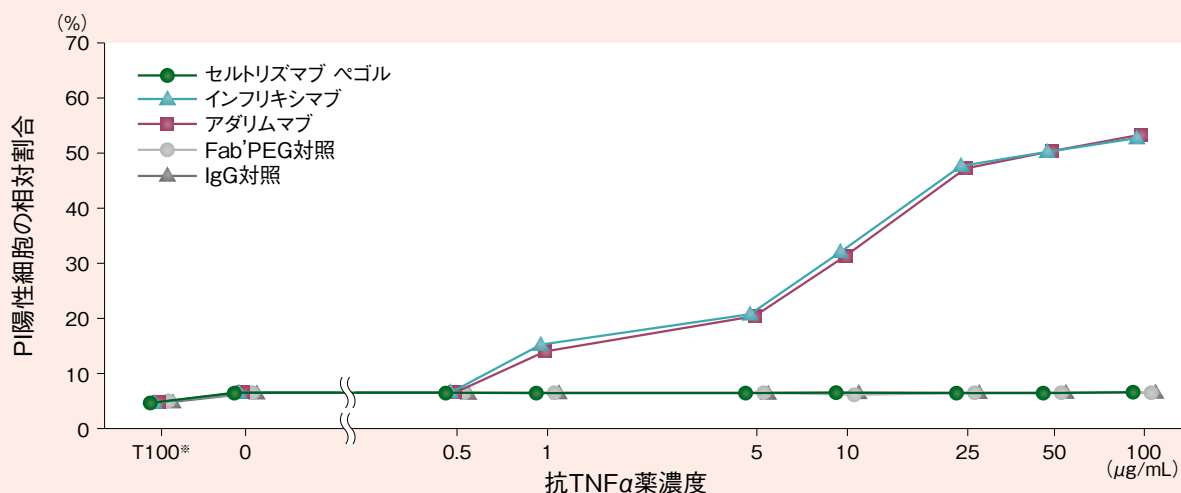
● CDC



試験方法 各濃度(0.0001~100μg/mL)の抗TNF α 薬(セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト)又は対照抗体(IgG対照(ヒトIgG1 κ)及びFab'PEG対照(A33 Fab'PEG))にTNF6.5細胞及びウサギ補体の混合液(100μL/well)を添加して、37℃、4時間培養した。その後、PIにて染色し、PI陽性細胞をフローサイトメトリー(FACS)により測定した。

エタネルセプトについては、本邦において乾癬の適応がないため、削除した。

● ADCC



※:標的細胞(TNF6.5細胞)のみに抗TNF α 薬(100μg/mL)を添加

試験方法 各濃度(0.5~100μg/mL)の抗TNF α 薬(セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト)又は対照抗体(IgG対照(ヒトIgG1 κ)、Fab'PEG対照(A33 Fab'PEG))にTNF6.5細胞及びエフェクター細胞であるヒト末梢血由来リンパ球(CD14陰性単核細胞)を添加して37℃、4時間培養した。その後、PIにて染色し、PI陽性細胞をフローサイトメトリー(FACS)により測定した。

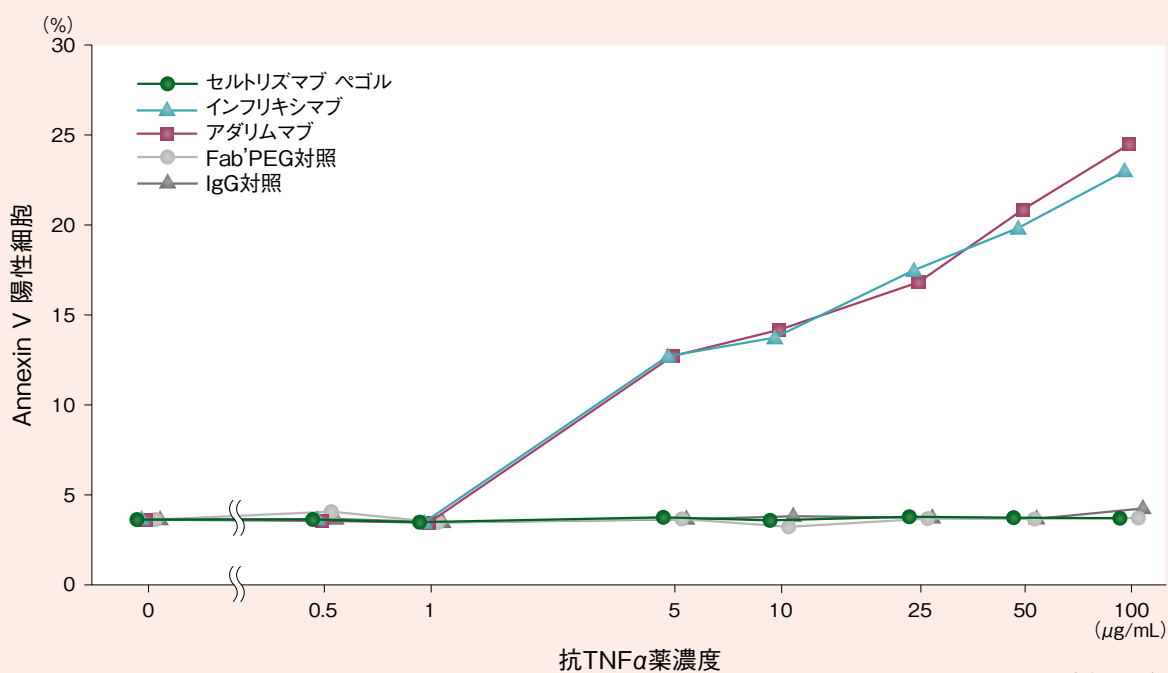
エタネルセプトについては、本邦において乾癬の適応がないため、削除した。

⑦ヒト末梢血由来リンパ球及び単球におけるアポトーシス誘発作用 (*in vitro*)^{27,28)}

セルトリズマブ ペゴルのアポトーシス誘発作用をAnnexin V陽性細胞を指標として検討した。セルトリズマブ ペゴルのヒト末梢血由来リンパ球におけるAnnexin V陽性率は以下の通りであった²⁷⁾。また、ヒト末梢血由来単球を用いた試験においても、同様の結果が得られた²⁸⁾。

28) Nesbitt A. et al.: Inflamm Bowel Dis. 13: 1323-1332, 2007
本論文の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

● ヒト末梢血由来リンパ球におけるAnnexin V陽性率



3試験の平均値

試験方法 健康成人の静脈血からリンパ球を単離し、抗CD3及び抗CD28抗体の存在下で48時間培養し活性化させた後、各濃度 (0.5~100μg/mL) の抗TNFα薬 (セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト) 又は対照抗体 (IgG対照 (ヒトIgG1κ) 及びFab'PEG対照 (A33 Fab'PEG)) を添加して24時間反応させた。Annexin V-FITCを用い、染色されるアポトーシス細胞をフローサイトメトリー (FACS) により定量した。

エタネルセプトについては、本邦において乾癬の適応がないため、削除した。

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験〔関節リウマチと共通〕²⁹⁾

セルトリズマブ ペゴルは、ラット、マウスなどの一般的な実験動物種のTNF α との交差反応性を有さないことから、これらの動物種での安全性薬理試験を実施していない。

しかし、カニクイザルTNF α とは交差反応性を有することから、カニクイザルを用いて、中枢神経系（一般状態）、心血管系（血圧、心拍数、心電図波形及びQT間隔を含む心電図パラメータ）及び呼吸器系に対する影響の有無について評価を行ったところ、セルトリズマブ ペゴルの50、100、400mg/kg/週の28日間反復静脈内投与、並びに10及び100mg/kg/週の13及び26週間反復皮下投与に関連した影響は認められなかった。これらの試験の最高用量群における血漿中セルトリズマブ ペゴルの最高濃度は、28日間反復静脈内投与毒性試験では9,814 μ g/mL、13及び26週間反復皮下投与毒性試験では2,600及び2,210 μ g/mLであった。

また、正常ヒト組織切片との交差反応試験において、セルトリズマブ ペゴルは、3及び10 μ g/mLの濃度で、37種の正常ヒト組織のいずれとも特異的な反応性を示さなかった。ヒト血液適合性試験においては、ヒト全血に対して、333 μ g/mLで弱い赤血球凝集がみられたものの、33,330 μ g/mLで溶血はみられず、3,333 μ g/mL以下で血漿及び血清の白濁化を惹起しなかった。

毒性試験〔関節リウマチと共通〕³⁰⁻³⁷⁾

試験の種類		動物種他	投与経路(処置)・投与期間	投与量又は処置濃度	試験結果	
単回投与毒性 ³⁰⁾		カニクイザル	静脈内・単回	50、100、400mg/kg	概略の致死量	雌雄:400mg/kg以上
反復投与毒性 ³⁰⁾		カニクイザル	静脈内・28日間(週1回)	0、50、100、400mg/kg/週	無毒性量	雌雄:400mg/kg/週
			皮下・13及び26週間(週1回)	0、10、100mg/kg/週	無毒性量	雌雄:10mg/kg/週
			皮下・52週間(週1回)	0、50、100mg/kg/週	無毒性量	一般毒性:50mg/kg/週未満 免疫毒性:100mg/kg/週
生殖発生毒性 ³¹⁾	受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット	静脈内 ^{a)}	cTN3PF ^{d)} 0、20、100mg/kg(週2回投与)	無毒性量	親一般毒性(雌雄): 100mg/kg(週2回投与) 親生殖能及び初期胚発生: 100mg/kg(週2回投与)
	胚・胎児発生	ラット	静脈内 ^{b)}	cTN3PF ^{d)} 0、20、100mg/kg(2~4回投与)	無毒性量	母一般毒性、生殖能: 100mg/kg(2~4回投与) 胚・胎児: 100mg/kg(2~4回投与)
	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	ラット	静脈内 ^{c)}	cTN3PF ^{d)} 0、30、100mg/kg(週2回投与)	無毒性量	母一般毒性、生殖能: 100mg/kg(週2回投与) 出生児: 100mg/kg(週2回投与)
遺伝毒性 ³²⁾	復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> <i>E.coli</i>	代謝活性化なし又はあり	0、312.3、624.6、1249、2498、4997 μ g/plate	陰性	
	染色体異常	ヒト末梢血リンパ球	代謝活性化なし又はあり	0、2813、3751、5001 μ g/mL	陰性	
	小核	マウス	静脈内・2日間	0、104.1、208.2、416.4mg/kg	陰性	

a) 雄:交配前4週間、交配期間、及び交配期間終了後4週間、雌:交配前2週間、交配期間、妊娠1及び4日(週2回)

b) 妊娠1及び4日、又は妊娠6、9、13、及び16日(1日1回)

c) 妊娠6日~授乳20日(週2回)

d) PEG化抗マウスTNF α Fab' (セルトリズマブ ペゴルの相同分子)、ラットTNF α に対する交差反応性を有する。

試験の種類		動物種他	投与経路(処置)・ 投与期間	投与量又は処置濃度	試験結果	
局所刺激性 ³³⁾		ラット	皮下・単回 (旧液剤)	0、160、800mg/kg (0.1、0.5mL)	ごく軽度又は軽度の刺激性	
		ラット	皮下・単回 (凍結乾燥製剤)	0、200mg/mL (0.5mL)	軽度の刺激性	
		ラット	皮下・単回 (申請液剤)	0、200mg/mL (0.5mL)	ごく軽度又は軽度の刺激性	
免疫毒性 ³⁰⁾		カニクイザル	皮下・52週間 (週1回)	0、50、100mg/ kg/週	明らかな免疫毒性は認められなかった	
毒性発現の機序に関する試験	セルトリズマブ ペ ゴルの細胞内取り 込み ³⁴⁾	ヒトマクロファージ	<i>in vitro</i>	0.1mg/mL	セルトリズマブ ペゴルの細胞内取り込み における膜結合型TNF α との結合を介し た取り込みの寄与は小さかった	
	細胞表面の結合 の飽和 ³⁴⁾	ヒト及び カニクイザル血液	<i>in vitro</i>	0.1~100 μ g/mL	セルトリズマブ ペゴルによる膜結合型 TNF α への結合は約10 μ g/mLの濃度で 飽和された	
	PEG又はFab' PEGの細胞活性 化への影響 ³⁴⁾	マウス及び ヒト単球/ マクロファージ	<i>in vitro</i>	0.01~10mg/mL (PEG又は Fab'PEG)	PEG又はFab'PEGはIL-1 β 及びTNF α の 分泌を誘導せず、CD54発現レベルにも 変化を及ぼさなかった PEG又はFab'PEGを取り込んだマクロ ファージはLPS刺激に対する反応性を維 持していた	
	PEG又はFab' PEGの貪食作用 への影響 ³⁴⁾	マウス及び ヒトマクロファージ	<i>in vitro</i>	0.01~10mg/mL (PEG又は Fab'PEG)	PEG又はFab'PEGは顕微鏡観察下で <i>E.coli</i> 又は <i>S.cerevisiae</i> に対する貪食 作用に明らかな影響を及ぼさなかった	
	PEG又はFab' PEGのT細胞活 性化への影響 ³⁴⁾	マウス脾細胞、 ヒト末梢血単球	<i>in vitro</i>	0.01~10mg/mL (PEG又は Fab'PEG)	PEG又はFab'PEGはタンパク質抗原の 取り込み、プロセッシング、及び表面提示に 影響を及ぼさなかった	
	aPTTに対する影 響 ³⁵⁾	カニクイザル 血漿	<i>in vitro</i>	0、200、600、 2000 μ g/mL	セルトリズマブ ペゴルはaPTTを延長さ せた	
		ヒト血漿	<i>in vitro</i>	0~1000 μ g/mL (6.2~200 μ g/mLで 詳細検討)	セルトリズマブ ペゴル及びPEGは、8種類 のaPTT測定キットのうち3種類で、aPTT 延長作用を示した	
	空胞化組織の電 子顕微鏡による組 織学的検討 ³⁶⁾	カニクイザル (脳及び 下顎リンパ節組織)	皮下・13、26、 52週間 (週1回)	0、10、50、100mg/ kg/週	セルトリズマブ ペゴルによる組織の空胞 化はリン脂質症で報告されている空胞の 性質とは異なっていた セルトリズマブ ペゴルによる空胞化が細 胞傷害を示唆する結果は得られなかった	
その他の試験 ³⁷⁾	単回投与毒性	ラット	静脈内・単回	0、100、200、400、 1000mg/kg	概略の 致死量	1000mg/kg以上
	反復投与毒性	ラット	静脈内・5日間 (1日1回)	0、50、100、400 (追試0、44、88、 352mg/kg)	無毒性量	400mg/kg/日又は 352mg/kg/日

有効成分に関する理化学的知見／製剤学的事項／ 取扱い上の注意

有効成分に関する理化学的知見〔関節リウマチと共通〕

一般名：セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）（JAN）

Certolizumab Pegol (Genetical Recombination) (JAN)

本 質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体のFab'断片の誘導体であり、マウス抗ヒトTNF α モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒトIgG1に由来する定常部とフレームワーク部からなり、H鎖227番目のCys残基にメキシポリエチレングリコール（平均分子量：約20,000）が2分子結合したリジンを含むマレイミド誘導体が共有結合している。セルトリズマブ ペゴルは、214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）1分子と229個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）断片1分子からなる修飾タンパク質。

分子式：H鎖 C₁₀₈₁H₁₆₆₂N₂₈₄O₃₃₈S₁₀

L鎖 C₁₀₃₆H₁₅₉₆N₂₇₂O₃₃₄S₆

分子量：約90,000

製剤学的事項〔関節リウマチと共通〕

製剤の安定性

シムジア[®]皮下注200mg シリンジ／オートクリックス[®]

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	プレフィルド シリンジ	24箇月	24箇月：変化なし
加速試験	25±2℃/ 60±5%RH		6箇月	分解物の増加を認めた。 その他の項目は変化なし。
熱サイクル試験 （苛酷試験）	5℃及び30℃		5℃で3日、30℃で4日、 5℃で4日、30℃で3日、 5℃で3日、30℃で4日 の3回の温度サイクル	変化なし
光苛酷試験	白色蛍光及び総近 紫外蛍光		白色蛍光：120万lux・hr 以上及び総近紫外蛍光： 200W・hr/m ² 以上	分解物の増加を認めた。 その他の項目は変化なし。

試験項目：性状、pH、確認試験*、純度試験、無菌試験*、エンドキシン*、力価、含量
（*：光苛酷試験では未実施）

シムジア[®]皮下注200mg オートクリックス[®]

本データは採取容量試験の測定結果であり、薬剤の安定性については上記プレフィルドシリンジデータを参照のこと。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	オートクリックス	24箇月	変化なし

取扱い上の注意〔関節リウマチと共通〕

取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

規制区分 劇薬
処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

貯法 2～8℃で保存

有効期間 2年

包装／関連情報

包装

シムジア®皮下注 200mg オートクリックス®：1mL [1本]



シムジア®皮下注 200mg シリンジ：1mL [1シリンジ]



関連情報

	オートクリックス®	シリンジ
承認番号	23000AMX00796000	22400AMX01488000
承認年月	2018年8月	2012年12月
販売包装単位コード(GS1コード)	 (01)14987233105418	 (01)14987233110214
効能・効果追加承認年月	2019年12月 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	2015年5月 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む) 2019年12月 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
国際誕生年月	2007年9月	
薬価基準収載年月	2018年11月	2013年2月
販売開始年月	2018年11月	2013年3月
再審査期間満了年月	2023年12月	
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。	

Devices designed
in partnership with



GOOD GRIPS®

有効成分に関する
理化学的知見他

包装／
関連情報他

主要文献

- 1) Armstrong AW. et al.: JAMA Dermatol. 149: 1180-1185, 2013
- 2) Menter A. et al.: J Am Acad Dermatol. 65: 137-174, 2011
- 3) Mariette X. et al.: Ann Rheum Dis. 77: 228-233, 2018
- 4) 承認時評価資料：海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度
- 5) 社内資料：乾癬を対象とした海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度
- 6) 承認時評価資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験成績 PS0017試験
- 7) 承認時参考資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 CIMPASI-1試験とCIMPASI-2試験の併合解析
- 8) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 CIMPACT試験
- 9) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 RAPID-PsA試験
- 10) van der Heijde D. et al.: RMD Open. 4: e000582, 2018
- 11) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験成績 PHA-024試験
- 12) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験成績 CDP870-003試験
- 13) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験成績 CDP870-001試験
- 14) Clowse MEB. et al.: Ann Rheum Dis. 76: 1890-1896, 2017
- 15) Palframan R. et al.: J Immunol Methods. 348: 36-41, 2009
- 16) 承認時評価資料：健康成人男性を対象とした単回皮下投与時のポリエチレングリコールの体内動態の検討
- 17) 承認時評価資料：外国人関節リウマチ患者を対象としたレトロスペクティブ母集団薬物動態解析
- 18) Boehncke WH. et al.: Exp Dermatol. 20: 303-307, 2011
- 19) 承認時評価資料：TNF α に対する結合親和性及び中和作用
- 20) Aldredge LM, Young MS: J Dermatol Nurses Assoc. 8: 14-26, 2016
- 21) Sajja AP. et al.: Front Immunol. 9: 1234, 2018
- 22) Budu-Aggrey A. et al.: PLoS Med. 16: e1002739, 2019
- 23) Caiazzo G. et al.: Front Immunol. 9: 1668, 2018.
- 24) 承認時評価資料：ヒトTNF α トランスジェニックマウスの関節炎に対する抑制作用
- 25) 承認時評価資料：サイトカイン産生に対する抑制作用
- 26) 承認時評価資料：補体依存性細胞傷害及び抗体依存性細胞傷害の評価
- 27) 承認時評価資料：ヒト末梢血由来リンパ球及び単球におけるアポトーシス誘発作用
- 28) Nesbitt A. et al.: Inflamm Bowel Dis. 13: 1323-1332, 2007
- 29) 承認時評価資料：安全性薬理試験
- 30) 承認時評価資料：単回及び反復投与毒性試験
- 31) 承認時評価資料：生殖発生毒性試験
- 32) 承認時評価資料：遺伝毒性試験
- 33) 承認時評価資料：局所刺激性試験
- 34) 承認時評価資料：毒性発現の機序に関する試験
- 35) 承認時評価資料：APTTに対する影響
- 36) 承認時評価資料：反復皮下投与したカンクイザルにおける空胞化組織の電子顕微鏡による組織学的検討
- 37) 承認時評価資料：ラット単回及び反復静脈内投与毒性試験

文献請求先及び問い合わせ先

主要文献に記載の承認時評価資料につきましても下記にご請求ください。

ユーシービージャパン株式会社 ユーシービーケアーズ コンタクトセンター

〒160-0023 東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

TEL：0120-093-189

受付時間 9:00～17:30 (土日・祝日・会社休日を除く)

URL:<https://hcp.ucbcares.jp/>

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売

名称：ユーシービージャパン株式会社

住所：東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

●INRS (Itch Numeric Rating Scale)

患者が過去24時間の最も重い痒みの重症度を評価する単一項目からなる簡易ツールとして開発された。過去24時間の乾癬による痒みのうち、最も重い痒みの状態を表す数字に丸をつけることで、重症度を評価した。11ポイントのスケールを用い、0の「痒みなし」から10の「想像できる最悪の痒み」までとした。

Kimball AB. et al.: Br J Dermatol. 175(1): 157-162, 2016

●臨床全般印象改善度 (CGI-I)

乾癬所見のベースラインからの変化を4ポイントスケール(寛解、改善、変化なし、悪化)で評価した。

●ACR (American College of Rheumatology) 改善基準

下記①～③の項目すべてについてベースライン値から20%、50%、70%以上の改善が認められた患者を、ACR20、ACR50、ACR70改善例と定義する。

評価項目

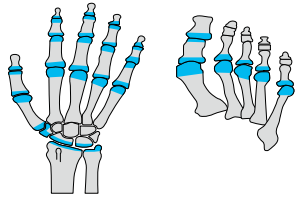
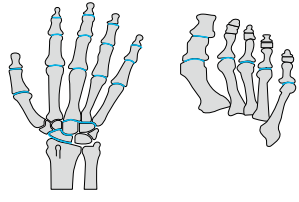
① 圧痛関節数 (68関節中)
② 腫脹関節数 (66関節中)
③ 次の5項目の測定値のうち3項目以上 ・患者による疼痛評価、・患者による疾患活動性の全般的評価*、・医師による疾患活動性の全般的評価*、 ・患者による身体機能の評価 (HAQ-DI)、・CRP値

※:患者及び医師による疾患活動性の全般的評価は、すべての試験を通じてVisual Analogue Scale (VAS)に基づき判定を行った。
Felson DT. et al.: Arthritis Rheum. 36(6): 729-740, 1993

●mTSS (modified Total Sharp Score):修正総シャープスコア

関節破壊の程度を、単純X線写真を用いてスコア化し、評価する指標。

算出法

	評価部位	判定	スコア
骨びらんスコア (Erosion)		0=びらんなし 1=分離して存在する小さなびらん 2~4=骨びらんが存在する関節面の面積に応じてスコアリング 5=完全に圧壊	・中足趾関節は0~10点 ・その他のすべての関節は0~5点 合計スコア0点~320点 [手200点(片手20カ所×5点=100点)] [足120点(片足6カ所×10点=60点)]
関節裂隙狭小化スコア (Joint space narrowing: JSN)		0=正常 1=局所のみ、わずか 2=50%以上が残存 3=50%以下が残存、亜脱臼 4=関節裂隙消失、強直、完全脱臼	・すべての関節が0~4点 合計スコア0点~208点 [手160点(片手20カ所×4点=80点)] [足48点(片足6カ所×4点=24点)]
mTSS合計スコア			最大528点

評価

mTSS	増加	関節破壊の進行
	変化なし	関節破壊が進行していない
	減少	骨びらの修復(臨床的意味の有無は不明)

van der Heijde D. et al.: Ann Rheum Dis. 64(Suppl 2): ii61-ii64, 2005

●HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire障害指数)

慢性疾患患者の身体的要素としての機能障害の程度を評価するために、患者自身が行うアンケートのことをHAQという。HAQ-DIは、機能障害の程度を評価するためにHAQの結果を点数化した機能障害指数のこと。20項目からなり、8つのドメイン(衣服の着脱と身支度、起立、食事、歩行、衛生、とどく範囲、握力、家事や雑用)に分類される。1週間に各ドメインで経験した困難度を、0「なんの困難もなくできる」から3「全くできない」の4ポイントスケールで評価した。各ドメインの最高スコアを合計し(0~24)、スコアが0~3となったドメイン数で割った数値をHAQ-DIとした。

Matsuda Y. et al.: Arthritis Rheum. 49(6): 784-788, 2003

●LDI (Leeds Dactylitis Index)

指炎(関節及び関節周囲の炎症に関連した指全体の腫脹)は、乾癬性関節炎を含む炎症性脊椎関節症の特徴である。指炎の有無の判定は、LDI basic(反対の指との周囲径の差が10%以上で評価)と治験責任医師による指炎の評価によって行われた。

Healy PJ, Helliwell PS: J Rheumatol. 34(6): 1302-1306, 2007

Helliwell PS. et al.: J Rheumatol. 32(9): 1745-1750, 2005

●LEI (Leeds Enthesitis Index)

付着部炎(腱、靱帯又は関節包の骨に付着する部分の炎症)は、乾癬性関節炎で多く認められている。LEIは、乾癬性関節炎の評価のためにデザインされた付着部炎指数である。

付着部炎は、両側の上腕骨外側上顆(肘)、大腿骨内側上顆(膝)及びアキレス腱(踵)を触診することで評価され、0(痛みなし)又は1(痛みあり)でスコア化された。

Healy PJ, Helliwell PS: Arthritis Rheum. 59(5): 686-691, 2008

●修正爪乾癬重症度指数(mNAPSI)

乾癬性爪病変を有する被験者に対して、mNAPSIの評価のために、ベースライン来院時にターゲットとなる爪病変を1つ選択した。ベースライン来院時に選択する爪は、最も病変の重い爪とし、その後の来院でも同じ爪を評価した。選択した爪について、爪甲剥離／油滴状変色、爪甲の崩壊及び点状陥凹をそれぞれ0~3でスコア化し、また、爪甲白濁、線状出血、爪床角質増殖及び爪半月の紅色斑点をそれぞれ0又は1でスコア化した。

7項目のスコアを合計してmNAPSIスコア(範囲:0~13)を算出した。0~3でスコア化する項目の1つが欠測の場合、他の2項目の平均値で補完した。0又は1でスコア化する項目の1つ又は2つが欠測の場合、他の項目の平均値で補完した。その他の場合は、mNAPSIは欠測として扱った。

Devices designed
in partnership with



GOOD GRIPS®

CIMZIA®はUCB PHARMA S.A., Belgiumの登録商標です。
OXO, GOOD GRIPSはHelen of Troy社の登録商標であり、同社よりライセンスされて使用しています。

製造販売元

ユーシービージャパン株式会社

東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

2025年4月改訂
JP-CZ-2400239_2