

## 関節リウマチ版

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命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、関節症性乾癬、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]

# Contents

● 開発の経緯	1
● 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	8
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（関節リウマチ）	11
1 第Ⅱ/Ⅲ相用量反応検証試験（MTX併用:J-RAPID試験）	11
2 長期継続投与試験（MTX併用:J-RAPID長期継続投与試験）	15
3 第Ⅲ相二重盲検比較検証試験（MTX非併用:HIKARI試験）	19
4 長期継続投与試験（MTX非併用:HIKARI長期継続投与試験）	23
5 第Ⅲ相二重盲検比較検証試験（早期RA患者対象:C-OPERA試験）	27
安全性	31
1 副作用（関節リウマチ）	31
2 悪性腫瘍発現頻度（海外データ）	40
● 薬物動態	41
血漿中濃度	41
1 単回投与	41
1) 単回投与（健康成人）	41
2) 単回投与（健康成人:外国人データ）	41
2 反復投与	42
1) 反復投与（MTX併用）	42
2) 反復投与（MTX非併用）	42
3) 反復投与（早期RA患者対象）	42
3 維持期における用法・用量の違いによる血漿中濃度への影響	43
4 抗体の有無による血漿中濃度への影響	44
吸収（健康成人:外国人データ）	46

分布	46
1 分布(健康成人:外国人データ)	46
2 胎盤通過性(外国人データ)	46
3 乳汁中移行(外国人データ)	46
4 炎症部位への移行(マウス)	46
代謝・排泄(健康成人、関節リウマチ患者:外国人データ)	46
<b>● 薬効薬理</b>	47
作用機序	47
非臨床試験	48
1 TNF $\alpha$ に対する結合親和性( <i>in vitro</i> )	48
2 TNF $\alpha$ の生物活性に対する中和作用( <i>in vitro</i> )	48
3 膜結合型TNF $\alpha$ との結合活性及び中和作用( <i>in vitro</i> )	49
4 関節炎に対する抑制作用(マウス)	50
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> )	51
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> )	52
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> )	53
<b>● 安全性薬理試験及び毒性試験</b>	54
安全性薬理試験	54
毒性試験	54
<b>● 有効成分に関する理化学的知見</b>	56
<b>● 製剤学的事項</b>	56
製剤の安定性	56
<b>● 取扱い上の注意</b>	56
<b>● 包装</b>	57
<b>● 関連情報</b>	57
<b>● 主要文献</b>	58
<b>● 製造販売業者の氏名又は名称及び住所</b>	59
<b>● 参考 臨床試験における評価基準</b>	60

# 開発の経緯

近年、関節リウマチ（以下、RA）の薬物治療は、抗リウマチ薬を早期から積極的に使う治療が主体となっており<sup>1)</sup>、特にTNF $\alpha$ 阻害薬の登場は、抗リウマチ薬の新分類として、RAに重要な治療法を加えました。TNF $\alpha$ はRAの症状の悪化、並びに進展に対する中心的な役割を果たしており、TNF $\alpha$ 阻害薬による疾患の徴候及び症状の改善、患者QOLの向上、さらには関節破壊の進行を遅らせる効果が報告されています<sup>2-5)</sup>。

シムジア<sup>®</sup>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 $\alpha$ モノクローナル抗体の抗原結合フラグメント（Fab'）にポリエチレングリコール（PEG）<sup>\*1</sup>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 $\alpha$ 阻害薬です。Fc領域<sup>\*2</sup>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、1998年よりRAに対する臨床試験が開始され、2009年5月に米国で初めて承認された後、2017年6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2008年より臨床試験を開始しており、本剤の2週間隔又は4週間隔皮下投与で、RAに対する症状及び徴候の軽減、身体機能改善、関節破壊進行抑制効果並びに安全性の確認を行いました。また、日本人及び外国人RA患者での本剤の薬物動態並びに用量反応性における類似性が明らかになったことから、ブリッジングが成立すると判断し、海外における臨床成績と併せて申請を行い、「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ました。

また、近年のRA治療は、診断が確定したら速やかに抗リウマチ薬を用いた治療を行い、臨床的寛解を目指すことが世界的に標準となりつつあり、生物学的製剤の早期導入の有効性が期待されます。

そこで、シムジア<sup>®</sup>を治療開始時から投与可能とする新規効能の取得を目指すために、発症後早期かつ予後不良因子を有するRA患者を対象とした試験（C-OPERA試験）を実施し、関節破壊の進展抑制効果などの有効性及び安全性の確認を行いました。その結果より、効能・効果から「既存治療で効果不十分な」の記載を削除し、「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」として、2015年5月に承認を取得しました。

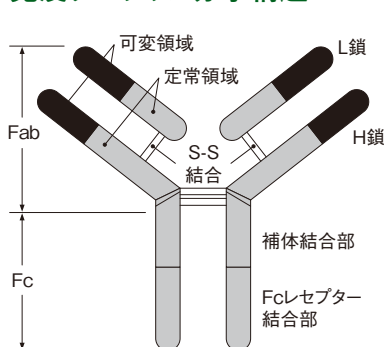
さらに、多くのプロトタイプを用いたRA患者へのテストを通して、注射時の利便性と機能性の向上を目的に新たなデバイスを開発し、オートクリックス<sup>®</sup>が製品化されました。2016年9月に欧州連合（EU）において初めて承認された後、カナダやオーストラリアでも承認されました。日本においては、2018年8月にオートクリックス<sup>®</sup>の承認を取得しました。なお、2019年12月に「乾癬<sup>\*3</sup>」に対する効能・効果を追加承認取得しました。

<sup>\*1</sup>：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。

<sup>\*2</sup>：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。

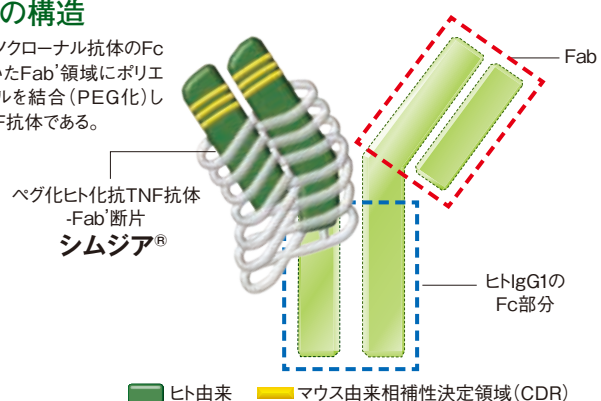
<sup>\*3</sup>：既存治療で効果不十分な下記疾患  
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

## 免疫グロブリン分子構造



## シムジア<sup>®</sup>の構造

シムジア<sup>®</sup>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)



# シムジア®の特性

- 1 Fc領域のない、初のPEG化TNF $\alpha$ 阻害薬です。 (47ページ)
- 2 12週時において優れた臨床効果が得られ、その効果は1週目から認められました。 (12, 20ページ)
- 3 国内開発試験において、メトトレキサート(以下、MTX)併用時、MTX非併用時のどちらにおいても、プラセボに対して有意な臨床症状の改善と、関節破壊抑制効果が認められています。 (12~14, 20~22ページ)
- 4 有効例において長期にわたる効果の維持が認められています。 (16, 24ページ)
- 5 症状安定後には、2週間に1回200mgを4週間に1回400mgに変更が可能です。
- 6 罹病期間1年以内で予後不良因子を有するMTX未治療早期関節リウマチ患者を対象とした国内開発試験において、本剤とMTX併用はプラセボとMTX併用に対して有意な臨床症状の改善と、関節破壊抑制効果が認められています。 (28~30ページ)
- 7 関節リウマチ患者が使い易い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。 (57ページ)
- 8 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(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)、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(14, 18, 22, 26, 30ページ)をご参照ください。  
※乾癬効能・効果追加時の集計結果より

## 5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋) (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。

## 15. その他の注意(抜粋)

### 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。

# 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- $\gamma$ 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、関節症性乾癬、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、関節症性乾癬、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、関節症性乾癬、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、関節症性乾癬、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、関節症性乾癬、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 $\alpha$ （腫瘍壊死因子 $\alpha$ ）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- $\gamma$ 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ため注意すること。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- $\gamma$ 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

定期的な問診を行うなど、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<sup>6)</sup>。〔電子添文16.3.1参照〕

# Drug Information

## 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(ニューモシステイス等)、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イス肺炎との鑑別診断( $\beta$ -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		

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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)、脳血管発作、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、急性熱性好中性性皮膚症、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)
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、龟头炎、腔分泌物、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。

# Drug Information

## 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<sup>注1</sup>）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<sup>注2</sup>）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<sup>7)</sup>。

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<sup>8)</sup>。[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2022年10月現在の電子化された添付文書に準じて作成しました。

CIM04-S01-01-N

2022年10月改訂(第4版)

効能・効果等の一部変更承認に伴う留意事項の一部改正について(保医発1220第4号 令和元年12月20日)

「使用薬剤の薬価(薬価基準)等の一部改正について」(平成25年2月22日付け保医発第0222号5号)の記の2の(3)を次のように改める。

(3)シムジア皮下注200mgシリンジ

① 関節リウマチ

本剤の効能又は効果に関連する注意に「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。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

② 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

本剤の効能又は効果に関連する注意に「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。」

と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

③ 本剤は、セルトリズマブペゴル製剤であり、本剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」の在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

④ 本剤は、針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

「使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について」(平成30年11月27日付け保医発第1127号2号)の記の3の(5)を次のように改める。

(5)シムジア皮下注200mgオートクリックス

① 関節リウマチ

本剤の効能又は効果に関連する注意に「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。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

② 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

本剤の効能又は効果に関連する注意に「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。」

と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

③ 本剤は、セルトリズマブペゴル製剤であり、本剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」の在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

④ 本剤は、針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

## 国内臨床試験（関節リウマチ）

### ① 第Ⅱ/Ⅲ相用量反応検証試験（MTX併用: J-RAPID試験）<sup>9)</sup>

**【検証試験】**

承認時評価資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験成績 CDP870-041試験（DIR120164）（CZP-12060）

**対象**

6か月以上のメトトレキサート（MTX）治療で効果不十分な活動性RA患者\* 316例

\*：米国リウマチ学会（ACR）の分類基準（1987年改訂版）で、RAと診断され、発症後6か月以上を経過した20歳以上75歳未満の患者であり、下記基準を満たす疾患活動性を有する患者

- ・ 圧痛関節数9カ所以上（評価対象68関節中）
- ・ 腫脹関節数9カ所以上（評価対象66関節中）
- ・ ESR30mm/hr以上又はCRP1.5mg/dL以上

**デザイン**

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較

**投与方法**

MTX併用下、プラセボ群又はシムジア<sup>®</sup>の3用量群（100mg群、200mg群、400mg群）のいずれかに無作為に割り付け、いずれかを2週ごとに1回、22週間（計12回）皮下投与した。

100mg群は開始用量200mgを0、2、4週に投与した後、100mgを2週ごとに投与した。200mg群及び400mg群は開始用量400mgを0、2、4週に投与した後、200mg又は400mgを2週ごとに投与した。

MTXは6～8mg/週投与を継続し、治験薬投与開始後は変更しないこととした。

**評価項目**

主要評価項目：12週時におけるACR20改善率（検証項目）

ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

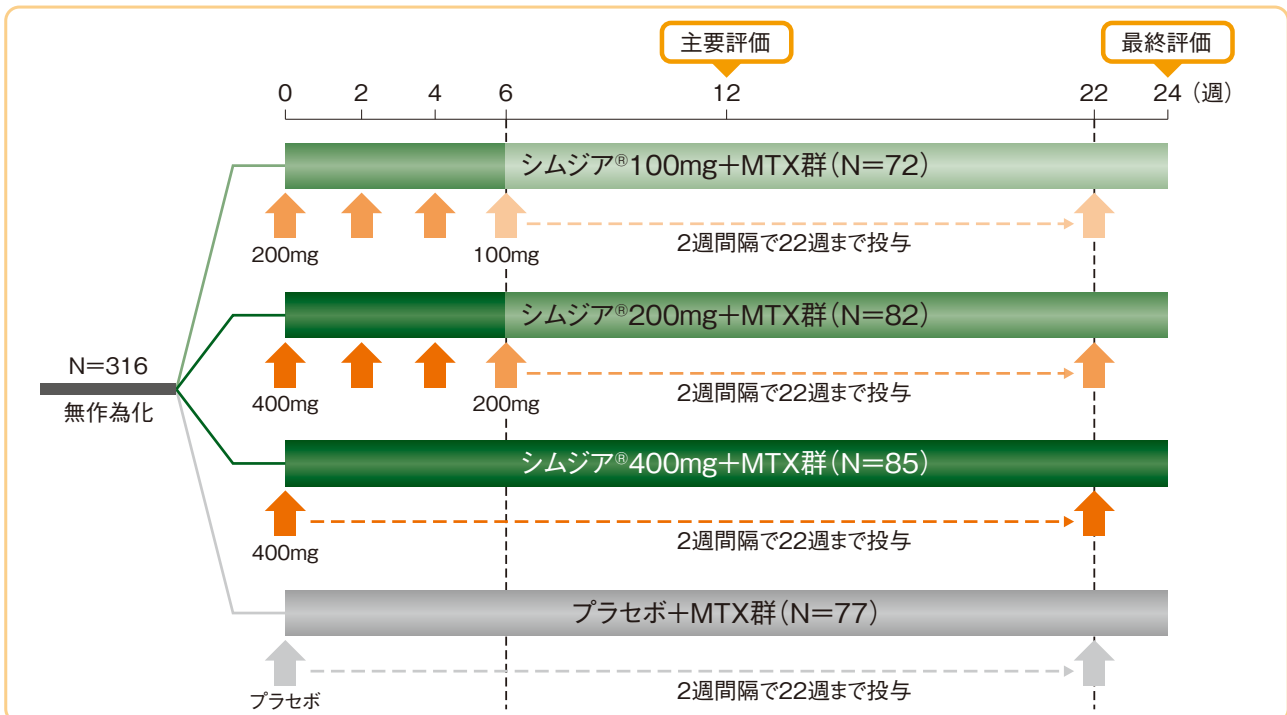
副次評価項目：24週時におけるACR20改善率

探索的評価項目：1週時のACR20/50/70改善率、12週時及び24週時のACR50/70改善率、24週時の関節破壊の進行抑制（mTSSの変化量）、ACRコアセット（HAQ-DI等）等

**解析計画**

投与群ごとに12週時にACR20を達成した患者の割合（ACR20改善率）を算出した（主要評価項目）。12週時におけるACR20改善率について、シムジア<sup>®</sup>200mg+MTX群及び400mg+MTX群とプラセボ+MTX群の群間比較を、投与群を因子としたロジスティック回帰分析を行い、オッズ比及びオッズ比の97.5%信頼区間（CI）を算出した。Bonferroniの方法に基づき、比較あたりの有意水準を両側2.5%とした。なお、主要評価項目以外の有意水準は両側5%とした。

### ■ 試験デザイン



**用量設定理由**：海外第Ⅰ相試験（PHA-024試験）<sup>10)</sup>結果では、健康な日本人と白人とでシムジア<sup>®</sup>の薬物動態を比較し、両集団のPKプロファイルはほぼ同様であることが確認された。日本人と白人の薬物動態が類似していることから、本邦においても、米国での承認内容と同じ用法・用量を検討することとした。そこで当試験は、海外第Ⅲ相試験（CDP870-050試験）<sup>11)</sup>と同じ用法・用量（MTX併用下に、開始用量400mgを0、2及び4週に投与した後、200mg又は400mgを2週間ごとに投与）を採用した。更に、より低用量での有効性及び安全性を検討するため、開始用量200mgを0、2及び4週に投与した後100mgを2週間ごとに投与する群を追加した。

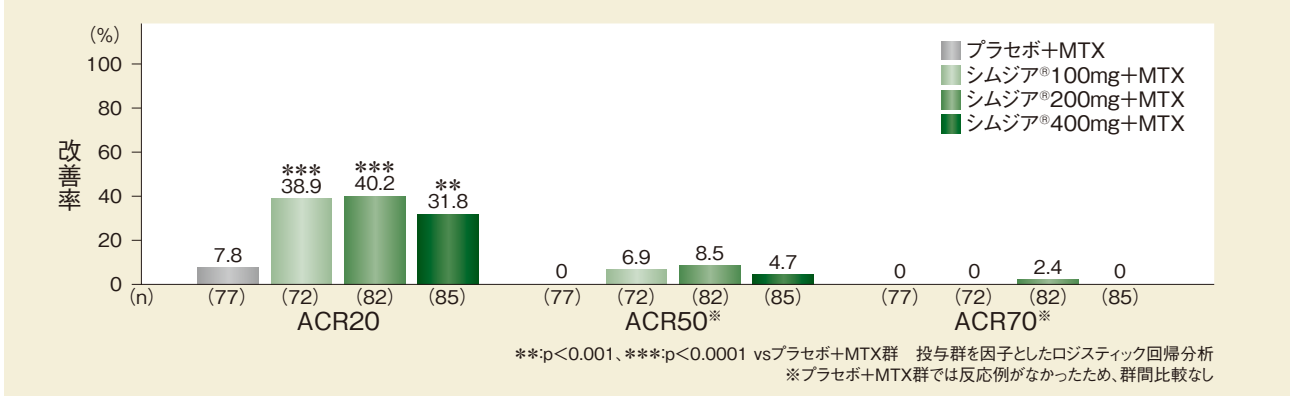
mTSS:modified Total Sharp Score

HAQ-DI:Health Assessment Questionnaire-Disability Index

## ■ 徴候及び症状改善 (ACR20/50/70改善率)

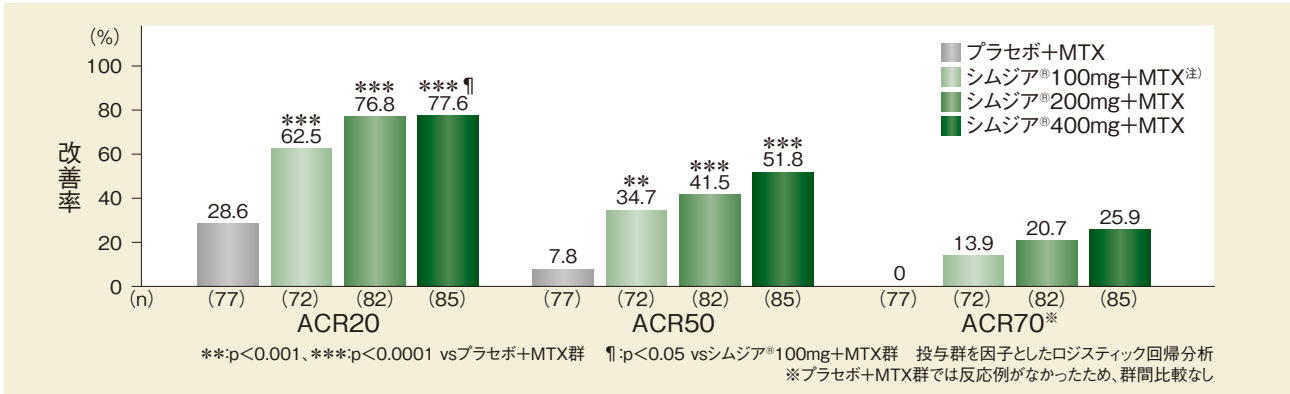
主要評価項目である12週時のACR20改善率は、シムジア®200mg+MTX群及びシムジア®400mg+MTX群において、プラセボ+MTX群に比べ有意に高いことが検証された(p<0.0001:投与群を因子としたロジスティック回帰分析)。

### ● 1週時のACR20/50/70改善率 (FAS-NRI):探索的評価項目



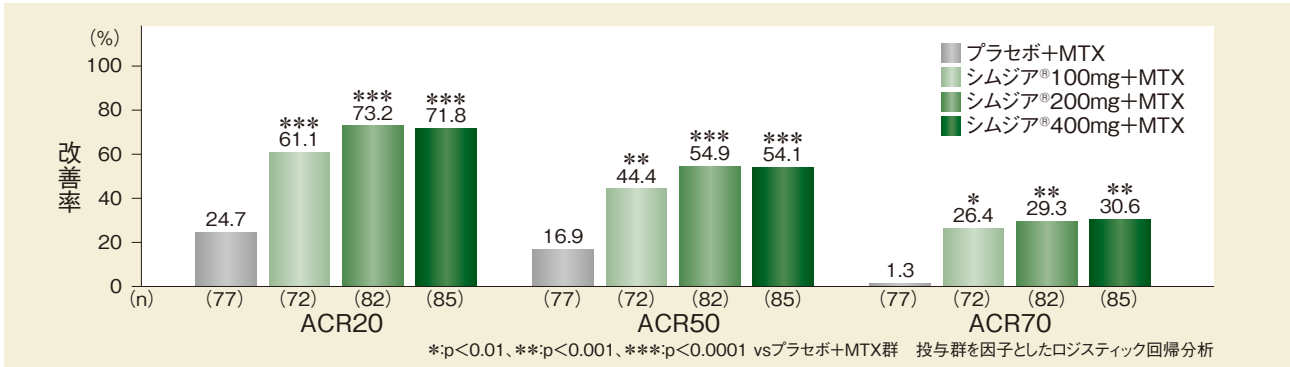
### ● 12週時のACR20改善率 (FAS-NRI):主要評価項目 (検証項目)

### ● 12週時のACR50/70改善率 (FAS-NRI):探索的評価項目



### ● 24週時のACR20改善率 (FAS-NRI):副次評価項目

### ● 24週時のACR50/70改善率 (FAS-NRI):探索的評価項目



注) 12週時のシムジア®100mg+MTX群のACR20改善率は副次解析とした。

主要評価項目は有意水準両側2.5%、その他は両側5%とした。

## 6. 用法及び用量 (抜粋)

### 〈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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

### 〈関節リウマチ〉

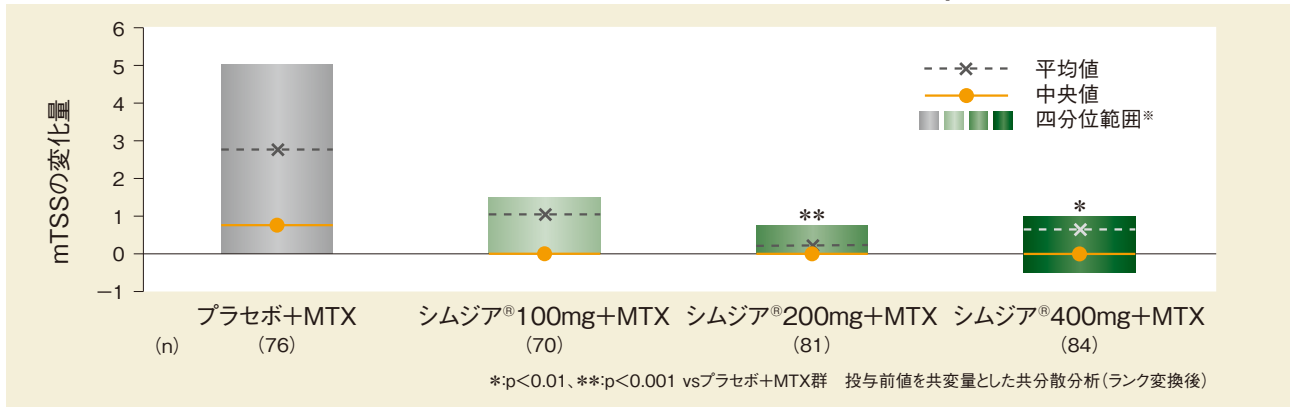
7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

# 臨床成績

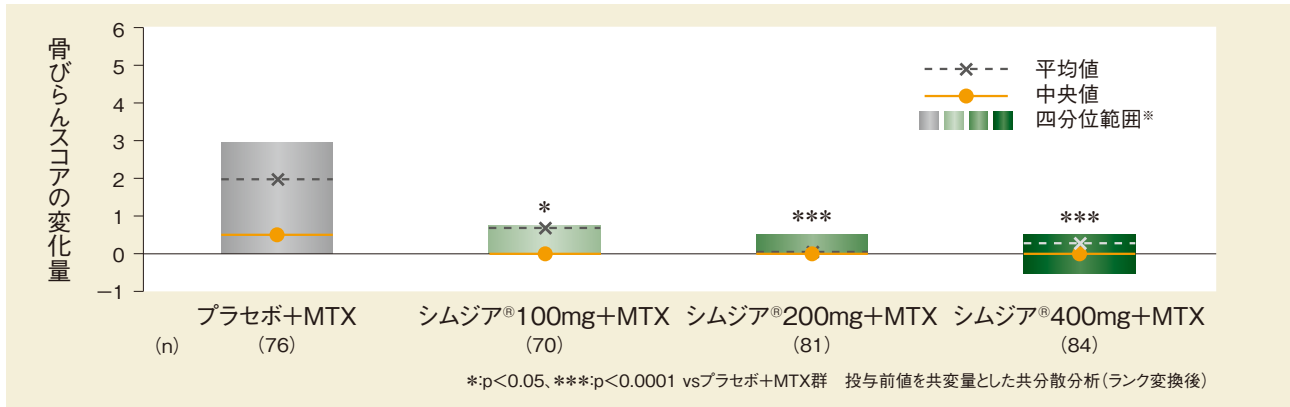
## ■ 関節破壊の進行抑制:探索的評価項目

関節破壊の程度を24週時の修正総シャープスコア (mTSS)、骨びらん及び関節裂隙狭小化スコアで評価したところ、mTSSのベースライン時からの変化量は、シムジア®200mg+MTX群及び400mg+MTX群でプラセボ+MTX群に比べ有意に小さかった[p<0.001及びp<0.01:投与前値を共変量とした共分散分析(ランク変換後)]。骨びらんスコアのベースライン時からの変化量は、すべてのシムジア®用量+MTX群でプラセボ+MTX群に比べ有意に小さかった[シムジア®100mg+MTX群;p<0.05、シムジア®200mg+MTX群;p<0.0001、シムジア®400mg+MTX群;p<0.0001:投与前値を共変量とした共分散分析(ランク変換後)]が、関節裂隙狭小化スコアにおいては、シムジア®200mg+MTX群のみ有意差が認められた[p<0.05:投与前値を共変量とした共分散分析(ランク変換後)]。さらにmTSS変化量の累積確率プロットを含めた上記結果より、シムジア®による関節破壊の進行抑制が認められた。

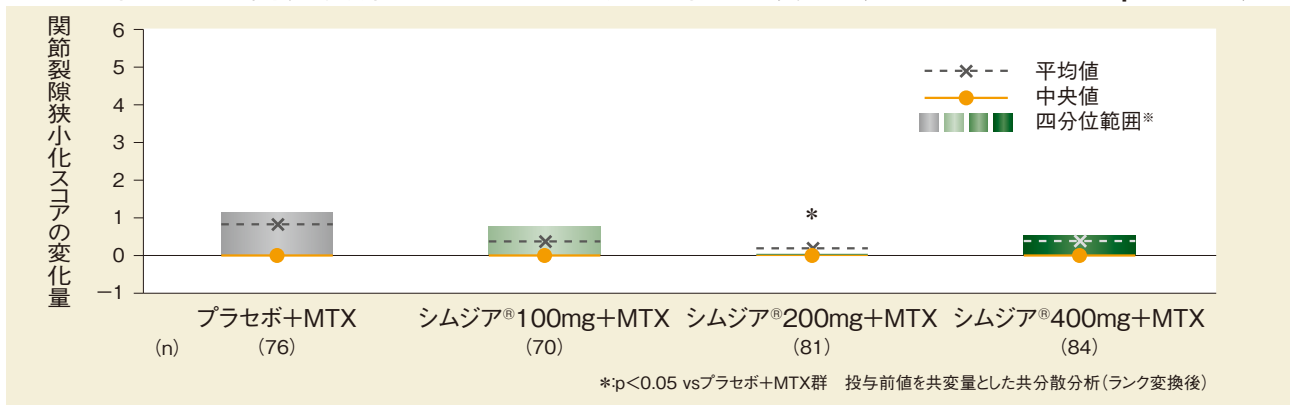
### ● 24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量 (FAS-Linear extrapolation)



### ● 24週時における骨びらんスコアのベースライン時からの変化量 (FAS-Linear extrapolation)



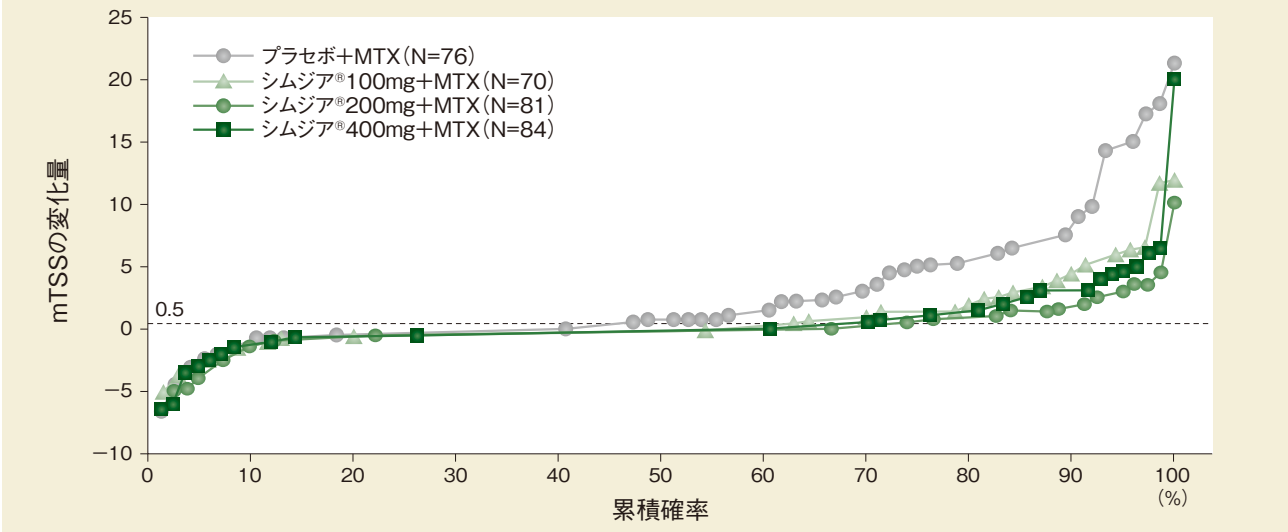
### ● 24週時における関節裂隙狭小化スコアのベースライン時からの変化量 (FAS-Linear extrapolation)



※:データを昇順に並べ、全体を大きき順に4分割した範囲。表記は第1四分位数(25%tile)~第3四分位数(75%tile)



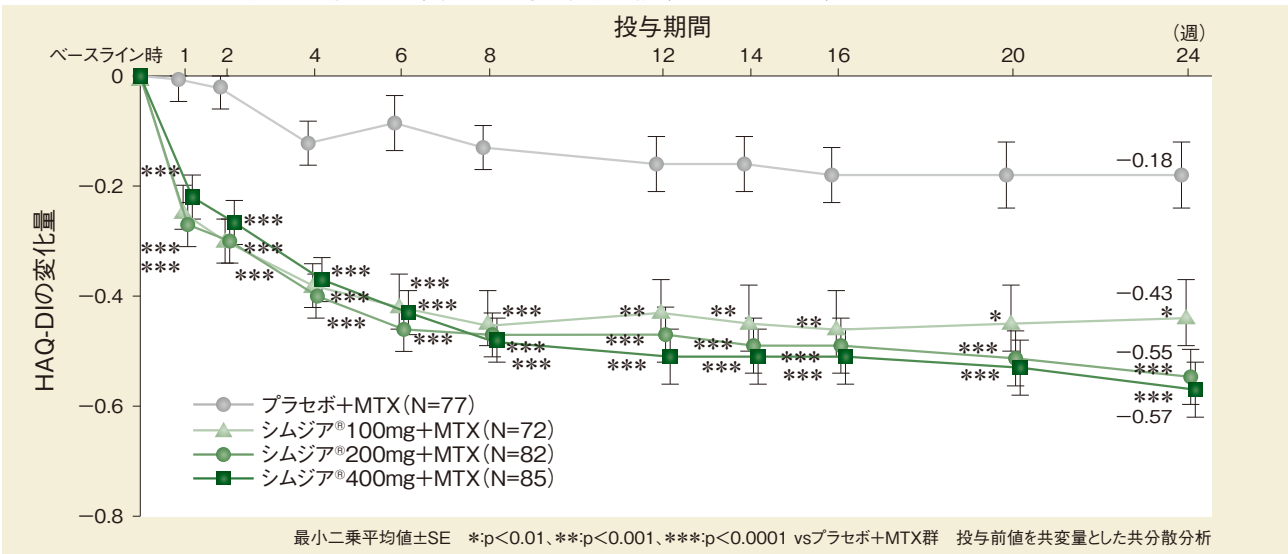
● 24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量の累積確率プロット (FAS-Linear extrapolation)



■ 身体機能評価 [ACRコアセット (HAQ-DI)]: 探索的評価項目

身体機能についてHAQ-DIを用いて評価したところ、ベースライン時からの変化量は、すべてのシムジア®用量+MTX群で、プラセボ+MTX群と比較して1週時から減少が認められ、24週時まで継続しており、身体機能の有意な改善が認められた [シムジア®100mg+MTX群;  $p < 0.01$ 、シムジア®200mg+MTX群;  $p < 0.0001$ 、シムジア®400mg+MTX群;  $p < 0.0001$ : 投与前値を共変量とした共分散分析]。

● HAQ-DIのベースライン時からの変化量の経時的推移 (FAS-LOCF)



■ 安全性

副作用は、シムジア®+MTX群で95/239例 (39.7%)、プラセボ+MTX群で21/77例 (27.3%) に認められた。主な副作用は、シムジア®+MTX群で鼻咽頭炎16例 (6.7%)、上気道感染、肝機能異常各9例 (3.8%) など、プラセボ+MTX群で鼻咽頭炎4例 (5.2%)、上気道感染3例 (3.9%) などであった。

シムジア®+MTX群では、重篤な副作用は7例10件に認められ、器質化肺炎、ウイルス性腸炎、骨髄機能不全、関節リウマチ、化膿性筋炎、腎盂腎炎、尿路性敗血症、皮下組織膿瘍、間質性肺疾患、急性心筋梗塞各1件であった。投与中止に至った副作用は9例に認められた (内訳の記載なし)。なお、死亡例は認められなかった。

プラセボ+MTX群では、重篤な副作用は痔瘻1例1件であった。投与中止に至った副作用、死亡例は認められなかった。

抗体産生が認められた (抗セルトリズマブ ペゴル抗体価  $> 2.4 \text{ units/mL}$ ) 患者は、シムジア®100mg+MTX群、200mg+MTX群、400mg+MTX群でそれぞれ9/72例 (12.5%)、1/82例 (1.2%)、1/85例 (1.2%) であった。

# 臨床成績

## ②長期継続投与試験 (MTX併用:J-RAPID長期継続投与試験)<sup>12)</sup>

承認時評価資料：国内長期継続投与試験成績 CDP870-071試験 (DIR120168) (CZP-12064)

**対象** J-RAPID試験(11ページ)<sup>9)</sup>に参加した活動性RA患者のうち16週時に早期中止した患者又は24週時まで試験完了した患者 285例

**デザイン** 多施設共同、非盲検

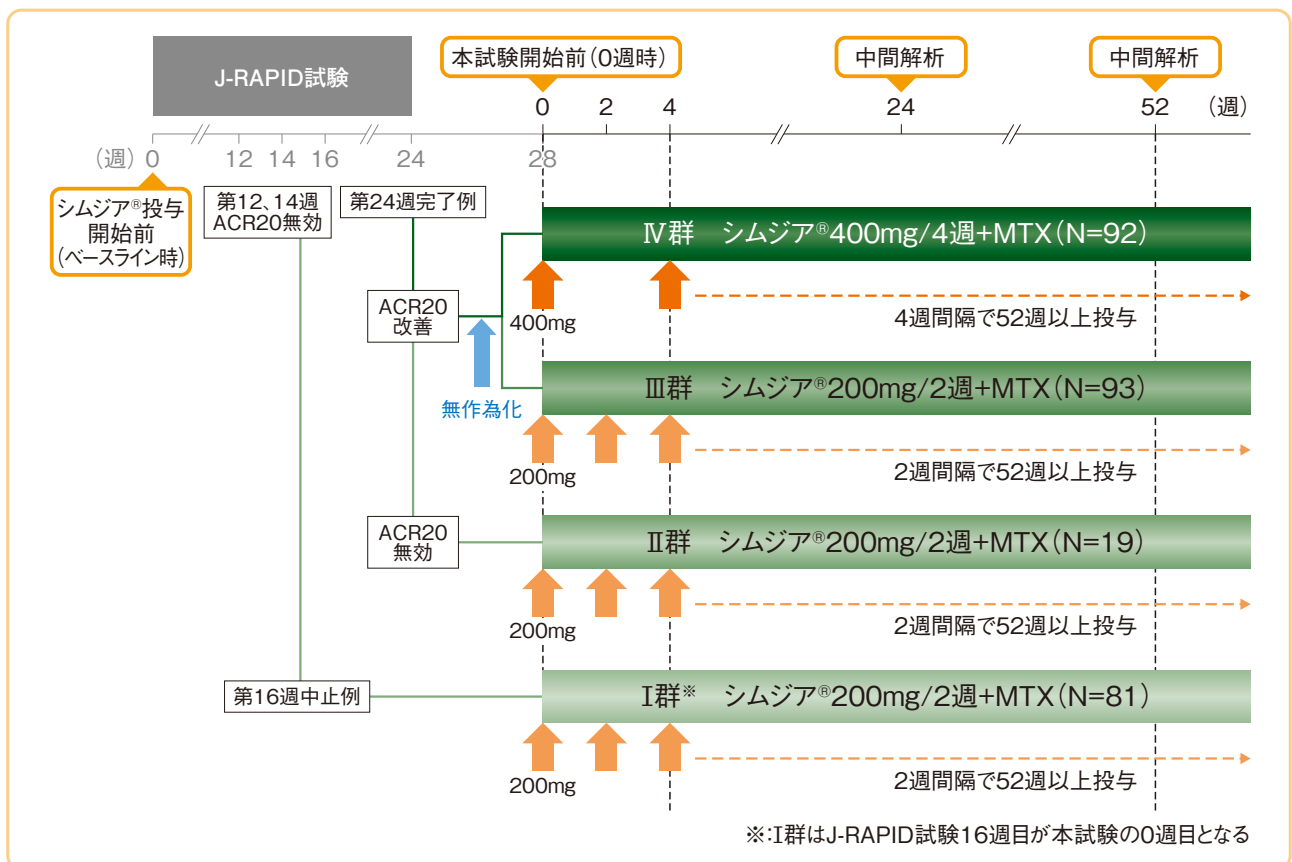
**投与方法** MTX併用下、下記4群に対し、シムジア<sup>®</sup>200mgを2週に1回又は400mgを4週に1回、52週以上皮下投与した。

投与群	対象	J-RAPID試験のACR20	投与方法	例数
I群	16週早期中止例	無効	シムジア <sup>®</sup> 200mgを2週に1回	81
II群	24週完了例	無効	シムジア <sup>®</sup> 200mgを2週に1回	19
III群	24週完了例	改善	シムジア <sup>®</sup> 200mgを2週に1回	93
IV群	24週完了例	改善	シムジア <sup>®</sup> 400mgを4週に1回	92

III群、IV群は24週時におけるACR20改善例を半数ずつ無作為に割り付けた。

**評価項目** (有効性評価) ACR20/50/70改善率、関節破壊の進行抑制(mTSSの変化量)、ACRコアセット(HAQ-DI等)等

### ■試験デザイン



#### 7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈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。

#### 15. その他の注意 (抜粋)

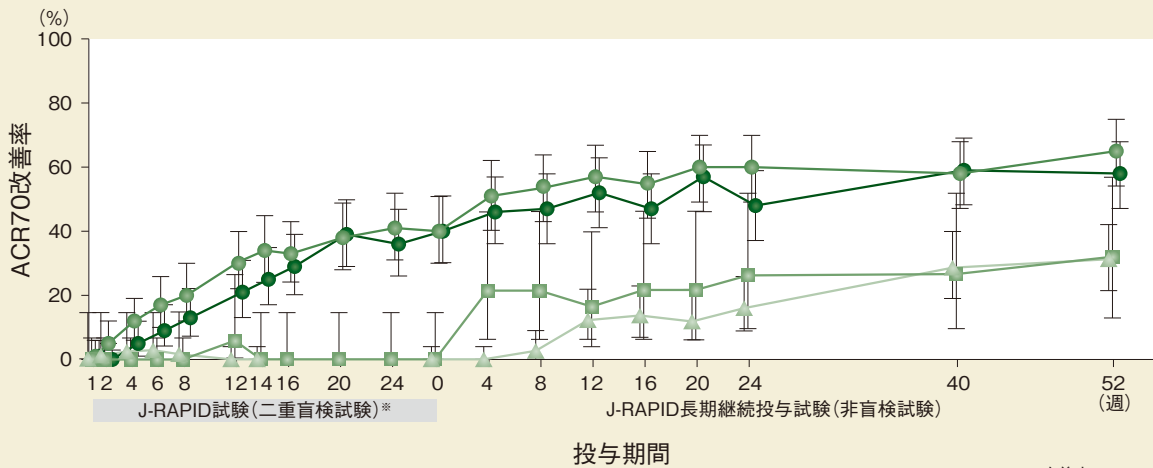
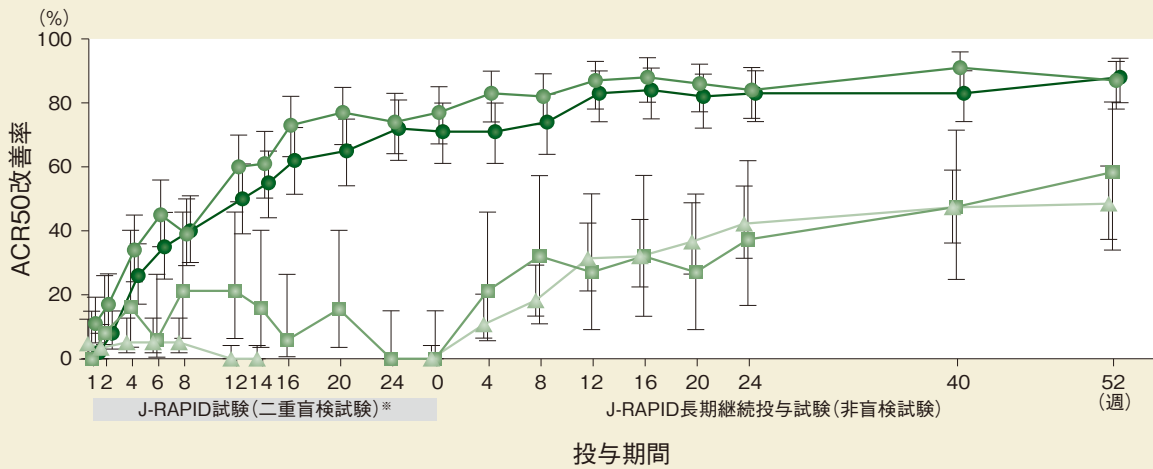
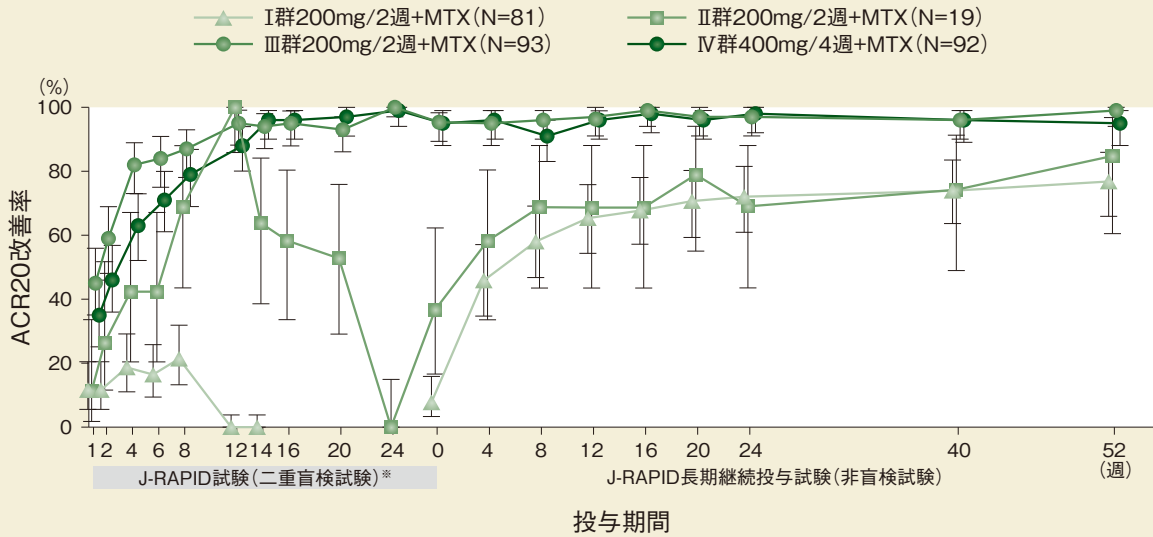
##### 15.1 臨床使用に基づく情報

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。

### ■ 徴候及び症状改善 (ACR20/50/70改善率)

本試験開始前(0週時)に改善していたACR20/50/70は、シムジア®200mg/2週+MTX群(Ⅲ群)、400mg/4週+MTX群(Ⅳ群)の両群において、52週時まで維持された。

### ● ACR20/50/70改善率の経時的推移 (FAS-LOCF)



改善率±95%CI

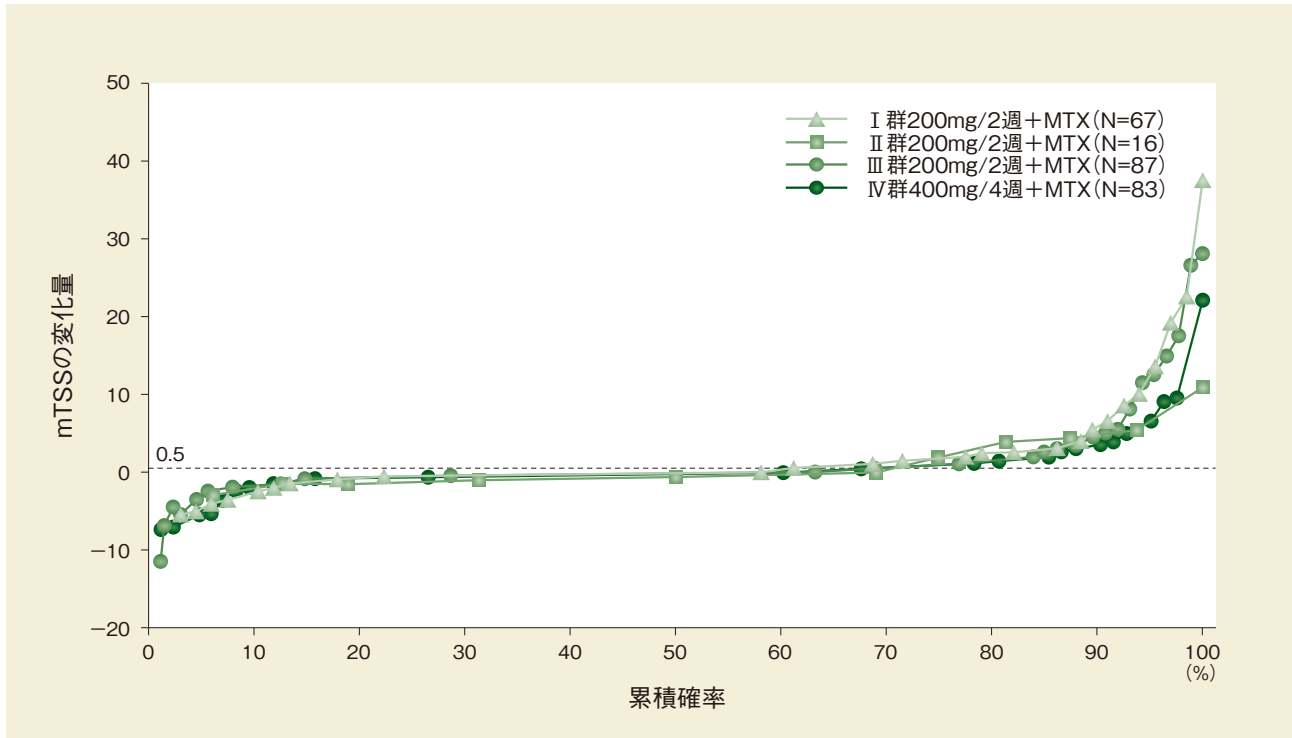
※:26週までは、プラセボ又はシムジア®の3用量(100mg、200mg、400mg)のいずれかを2週ごとに1回皮下投与

# 臨床成績

## 関節破壊の進行抑制

関節破壊の程度を修正総シャープスコア (mTSS) で評価したところ、52週時におけるmTSSの変化量が0.5以下の患者の割合は、シムジア®200mg/2週+MTX群 (Ⅲ群)、400mg/4週+MTX群 (Ⅳ群) の両群において、60%以上であった。

### ● 52週時におけるmTSSの長期継続投与試験0週時からの変化量の累積確率プロット (FAS-Linear extrapolation)

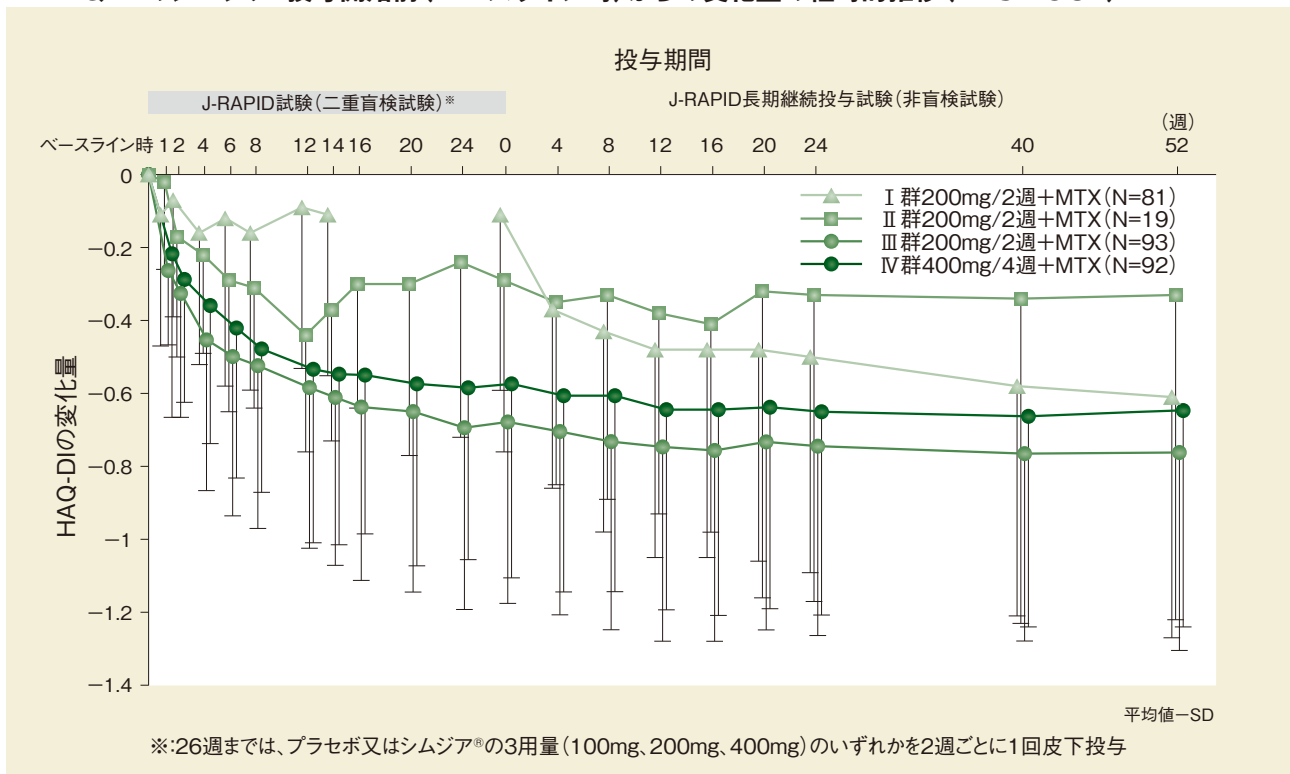




## ■ 身体機能評価 [ACRコアセット (HAQ-DI)]

身体機能についてHAQ-DIを用いて評価したところ、0週時にみられたHAQ-DIの減少が、52週時まで維持される傾向が示され、シムジア®200mg/2週+MTX群 (Ⅲ群) 又は400mg/4週+MTX群 (Ⅳ群) のいずれにおいても、身体機能の改善が維持された。

### ● HAQ-DIのシムジア®投与開始前(ベースライン時)からの変化量の経時的推移 (FAS-LOCF)



## ■ 安全性

副作用は、I群36/81例(44.4%)、II群7/19例(36.8%)、III群43/93例(46.2%)、IV群44/92例(47.8%)、全群130/285例(45.6%)に認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎35例(12.3%)、上気道感染22例(7.7%)、咽頭炎10例(3.5%)などであった。重篤な副作用は15例17件に認められ、気管支炎、肝機能異常各2件などであった。投与中止に至った副作用は7例に認められた(内訳の記載なし)。なお、死亡例は認められなかった。

抗体産生が認められた(抗セルトリズマブ ペゴル抗体価>2.4units/mL)患者は、I群7/80例(8.8%)、II群3/18例(16.7%)、III群6/91例(6.6%)、IV群7/92例(7.6%)であった。

# 臨床成績

## ③ 第三相二重盲検比較検証試験 (MTX非併用:HIKARI試験)<sup>13)</sup> [検証試験]

承認時評価資料：国内第三相二重盲検比較試験成績 RA0006試験 (DIR120165) (CZP-12061)

**対象** メトトレキサート (MTX) を投与できない活動性RA患者\* 230例

※：米国リウマチ学会 (ACR) の分類基準 (1987年改訂版) で、RAと診断され、発症後6ヵ月以上を経過した20歳以上75歳未満の患者で、過去に少なくとも1剤以上のDMARD (MTX含む) に効果不十分か抵抗性であり、下記基準を満たす疾患活動性を有する患者

- ・ 圧痛関節数6ヵ所以上 (評価対象68関節中)
- ・ 腫脹関節数6ヵ所以上 (評価対象66関節中)
- ・ ESR28mm/hr以上又はCRP2.0mg/dL以上

**デザイン** 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較

**投与方法** プラセボ群又はシムジア®群に無作為に割り付け、いずれかを2週ごとに1回、22週間 (計12回) 皮下投与した。シムジア®群は開始用量400mgを0、2、4週に投与した後、200mgを2週ごとに投与した。

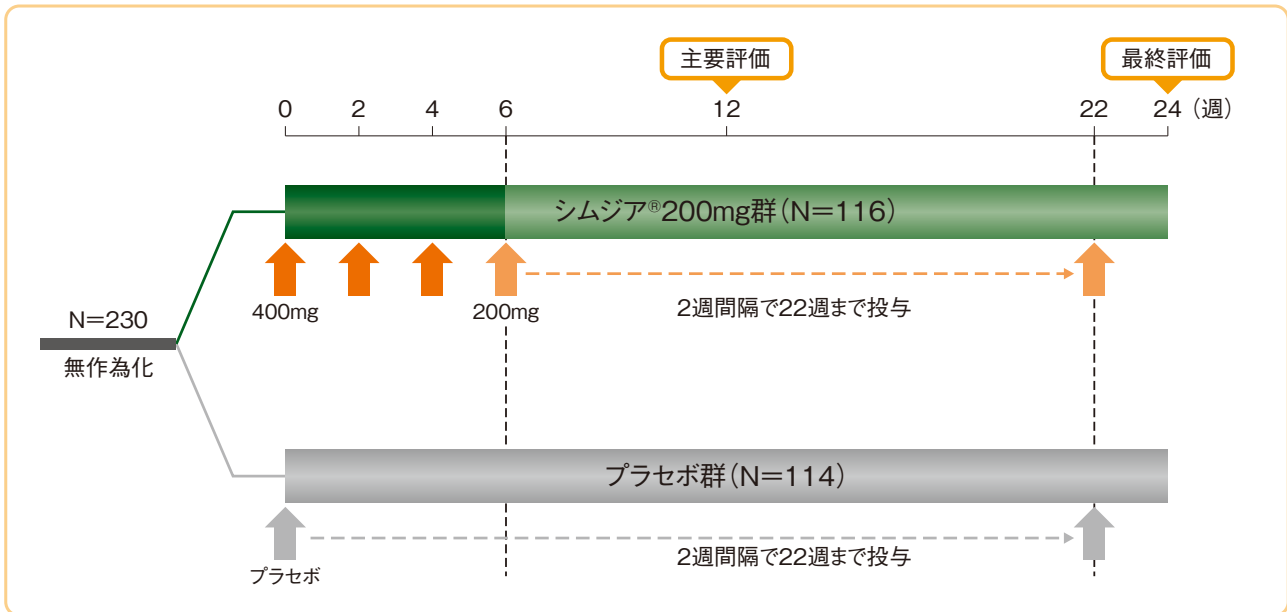
**評価項目** 主要評価項目:12週時におけるACR20改善率 (検証項目)

副次評価項目:24週時におけるACR20改善率

探索的評価項目:1週時のACR20/50/70改善率、12週時及び24週時のACR50/70改善率、24週時の関節破壊の進行抑制 (mTSSの変化量)、ACRコアセット (HAQ-DI等) 等

**解析計画** 投与群ごとに12週時にACR20を達成した患者の割合 (ACR20改善率) と両側95%CIを算出した (主要評価項目)。12週時におけるACR20改善率について、シムジア®200mg群及びプラセボ群の群間比較を、投与群を因子としたロジスティック回帰分析を行い、オッズ比及びオッズ比の95%CIを算出した (有意水準両側5%)。

### ■ 試験デザイン



#### 7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

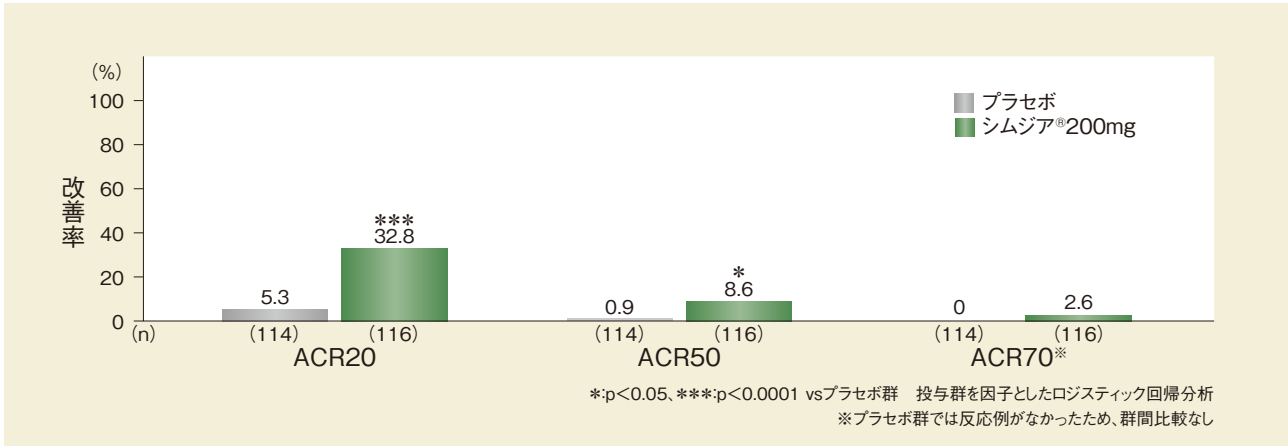
〈関節リウマチ〉

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。

## ■ 徴候及び症状改善 (ACR20/50/70改善率)

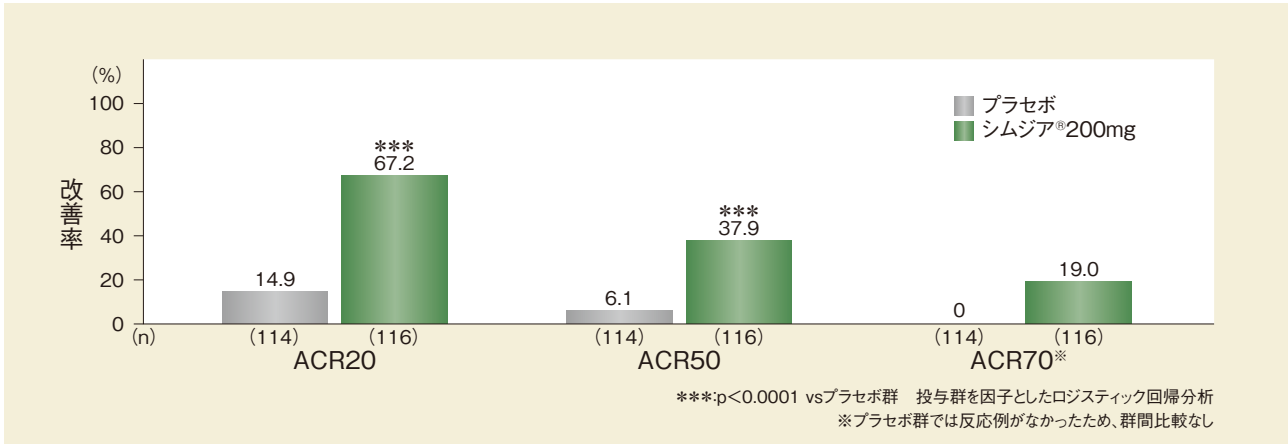
主要評価項目である12週時のACR20改善率は、シムジア®群においてプラセボ群に比べ有意に高いことが検証された ( $p < 0.0001$ : 投与群を因子としたロジスティック回帰分析)。

### ● 1週時のACR20/50/70改善率 (FAS-NRI): 探索的評価項目



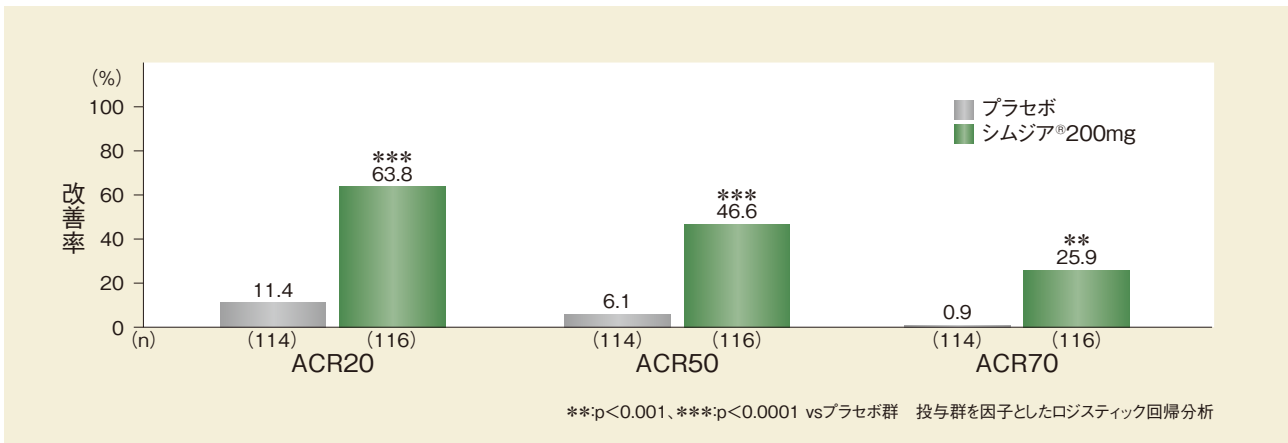
### ● 12週時のACR20改善率 (FAS-NRI): 主要評価項目 (検証項目)

### ● 12週時のACR50/70改善率 (FAS-NRI): 探索的評価項目



### ● 24週時のACR20改善率 (FAS-NRI): 副次評価項目

### ● 24週時のACR50/70改善率 (FAS-NRI): 探索的評価項目

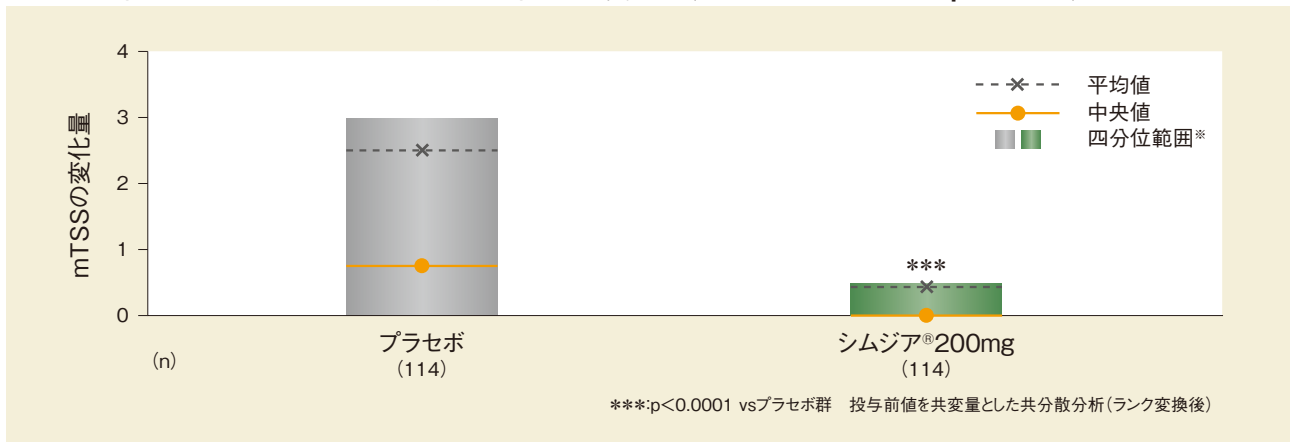


# 臨床成績

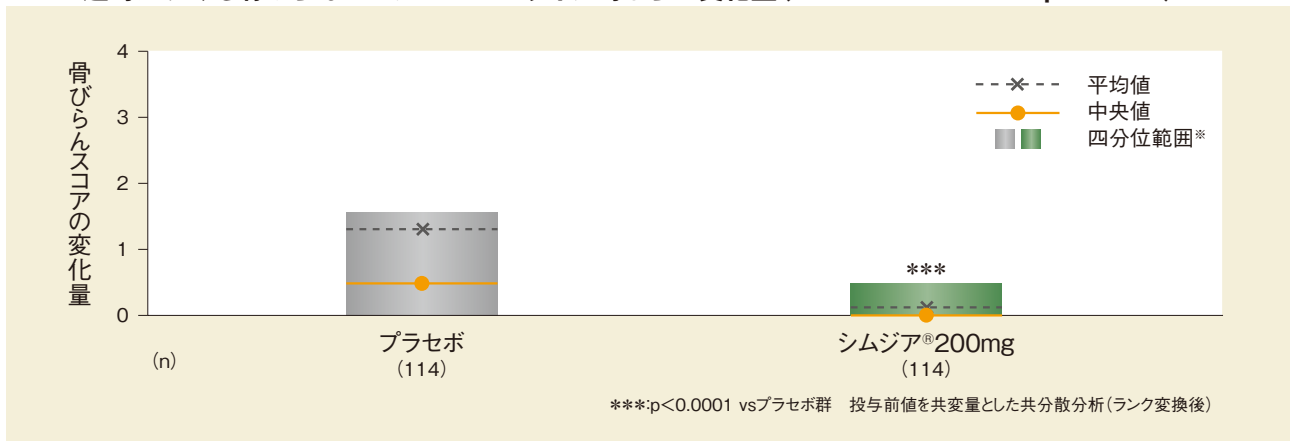
## ■ 関節破壊の進行抑制:探索的評価項目

関節破壊の程度を24週時の修正総シャープスコア (mTSS)、骨びらん及び関節裂隙狭小化スコアで評価したところ、mTSSのベースライン時からの変化量は、シムジア®群でプラセボ群に比べ有意に小さかった [p<0.0001: 投与前値を共変量とした共分散分析(ランク変換後)]。骨びらん及び関節裂隙狭小化スコアのベースライン時からの変化量も、シムジア®群でプラセボ群に比べ有意に小さかった [骨びらんスコア;p<0.0001、関節裂隙狭小化スコア;p<0.05:投与前値を共変量とした共分散分析(ランク変換後)]。さらにmTSS変化量の累積確率プロットを含めた上記結果より、シムジア®による関節破壊の進行抑制が認められた。

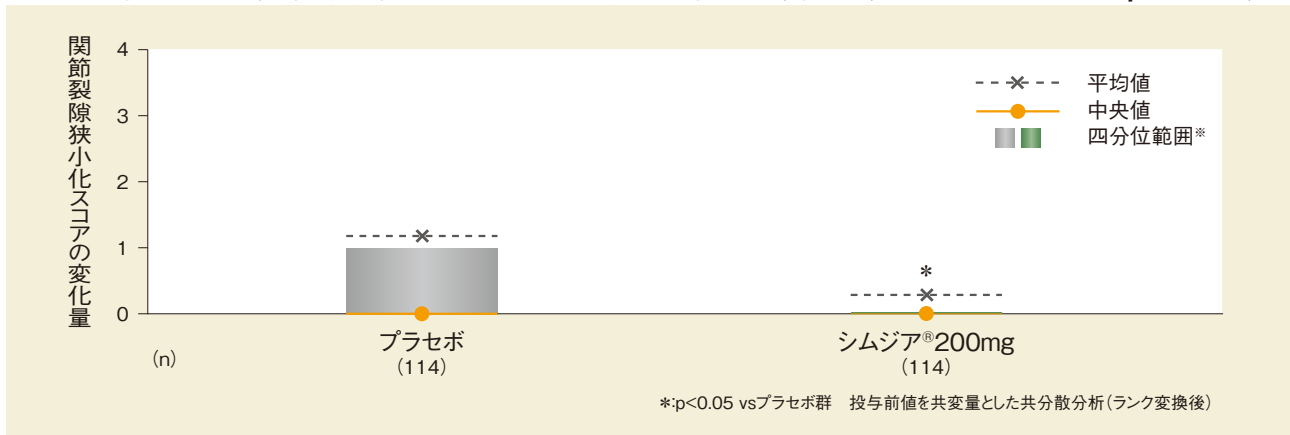
### ● 24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量 (FAS-Linear extrapolation)



### ● 24週時における骨びらんスコアのベースライン時からの変化量 (FAS-Linear extrapolation)



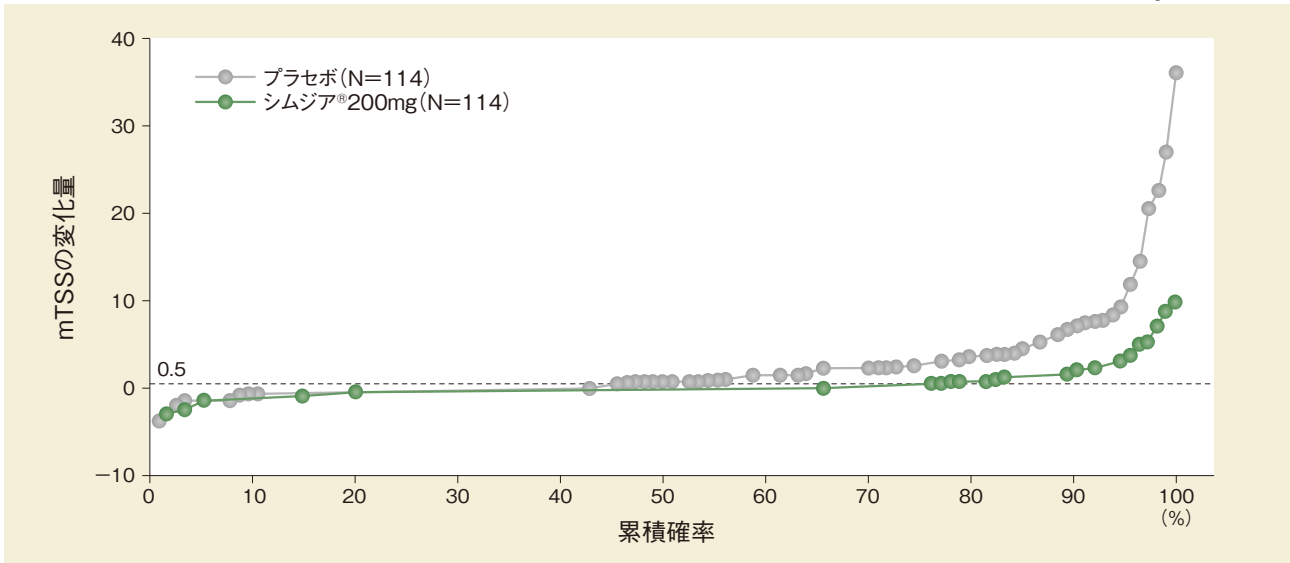
### ● 24週時における関節裂隙狭小化スコアのベースライン時からの変化量 (FAS-Linear extrapolation)



※:データを昇順に並べ、全体を大きさ順に4分割した範囲。表記は第1四分位数(25%tile)~第3四分位数(75%tile)



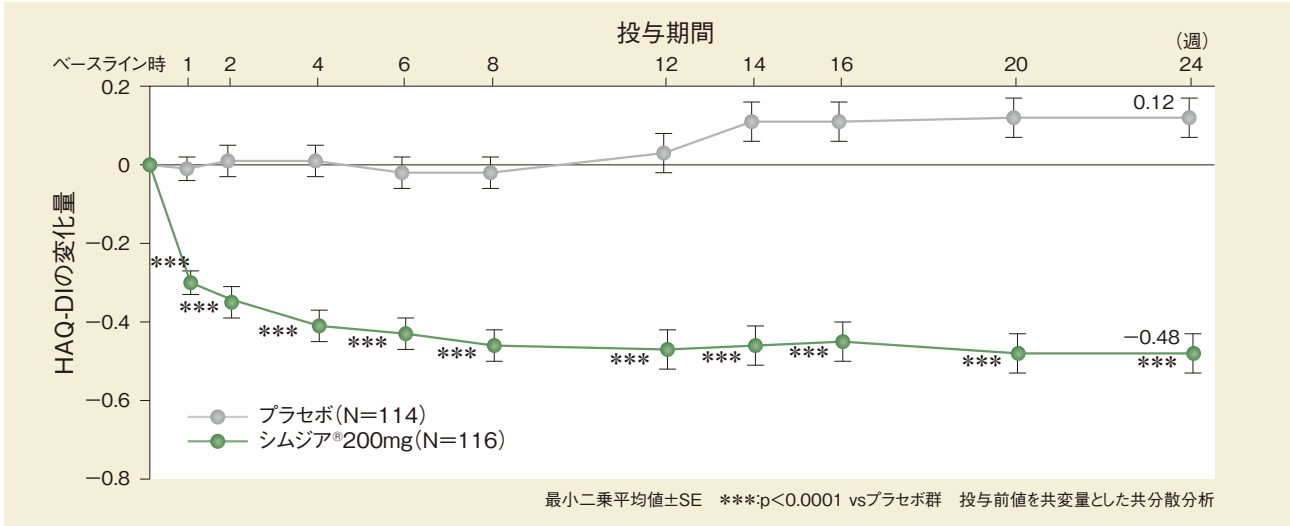
● 24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量の累積確率プロット (FAS-Linear extrapolation)



■ 身体機能評価 [ACRコアセット (HAQ-DI)]: 探索的評価項目

身体機能についてHAQ-DIを用いて評価したところ、ベースライン時からの変化量は、シムジア®群で、プラセボ群と比較して1週時から減少が認められ、24週時まで継続しており、身体機能の有意な改善が認められた (p<0.0001: 投与前値を共変量とした共分散分析)。

● HAQ-DIのベースライン時からの変化量の経時的推移 (FAS-LOCF)



■ 安全性

副作用は、シムジア®群で44/116例 (37.9%)、プラセボ群で24/114例 (21.1%) に認められた。主な副作用は、シムジア®群で鼻咽頭炎7例 (6.0%)、発疹4例 (3.4%)、咽頭炎、注射部位紅斑、注射部位反応各3例 (2.6%) など、プラセボ群で鼻咽頭炎5例 (4.4%)、上気道感染4例 (3.5%)、関節リウマチ3例 (2.6%) などであった。シムジア®群では、投与中止に至った副作用は4例に認められた (内訳の記載なし)。死亡が1例に認められたが、本剤との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。重篤な副作用は7例7件に認められ、肺炎球菌性肺炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、回腸炎、帯状疱疹、血小板減少症、細菌性関節炎各1例であった。

プラセボ群では、重篤な副作用は1例2件に認められ、白血球減少症、蜂巣炎各1件であった。投与中止に至った副作用、死亡例は認められなかった。

抗体産生が認められた (抗セルトリズマブ ペゴル抗体価>2.4units/mL) 患者は、18/116例 (15.5%) であった。

# 臨床成績

## ④ 長期継続投与試験 (MTX非併用:HIKARI長期継続投与試験)<sup>14)</sup>

承認時評価資料：国内長期継続投与試験成績 RA0007試験 (DIR120169) (CZP-12065)

**対象** HIKARI試験 (19ページ)<sup>13)</sup>に参加した活動性RA患者のうち16週時に早期中止した患者又は24週時まで試験完了した患者 208例

**デザイン** 多施設共同、非盲検

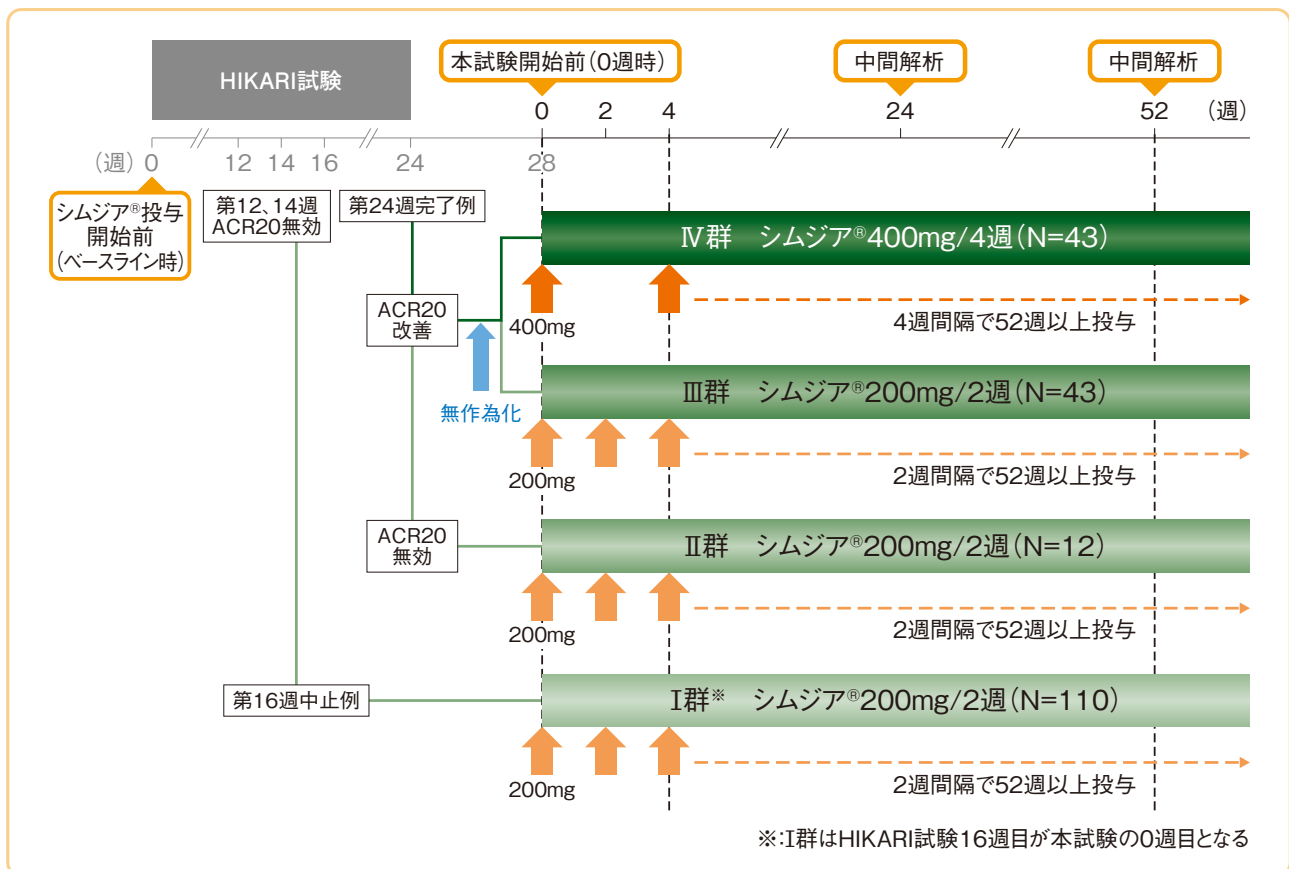
**投与方法** 下記4群に対し、シムジア<sup>®</sup>200mgを2週に1回又は400mgを4週に1回、52週以上皮下投与した (MTX非併用)。

投与群	対象	HIKARI試験のACR20	投与方法	例数
I群	16週早期中止例	無効	シムジア <sup>®</sup> 200mgを2週に1回	110
II群	24週完了例	無効	シムジア <sup>®</sup> 200mgを2週に1回	12
III群	24週完了例	改善	シムジア <sup>®</sup> 200mgを2週に1回	43
IV群	24週完了例	改善	シムジア <sup>®</sup> 400mgを4週に1回	43

III群、IV群は24週時におけるACR20改善例を半数ずつ無作為に割り付けた。

**評価項目** (有効性評価) ACR20/50/70改善率、関節破壊の進行抑制 (mTSSの変化量)、ACRコアセット (HAQ-DI等)等

### ■ 試験デザイン



### 7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈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。

### 15. その他の注意 (抜粋)

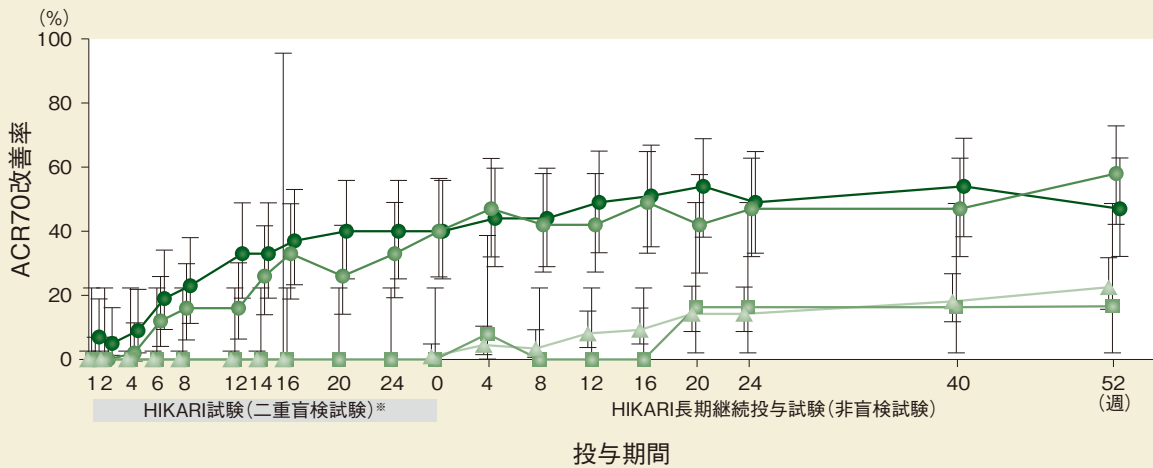
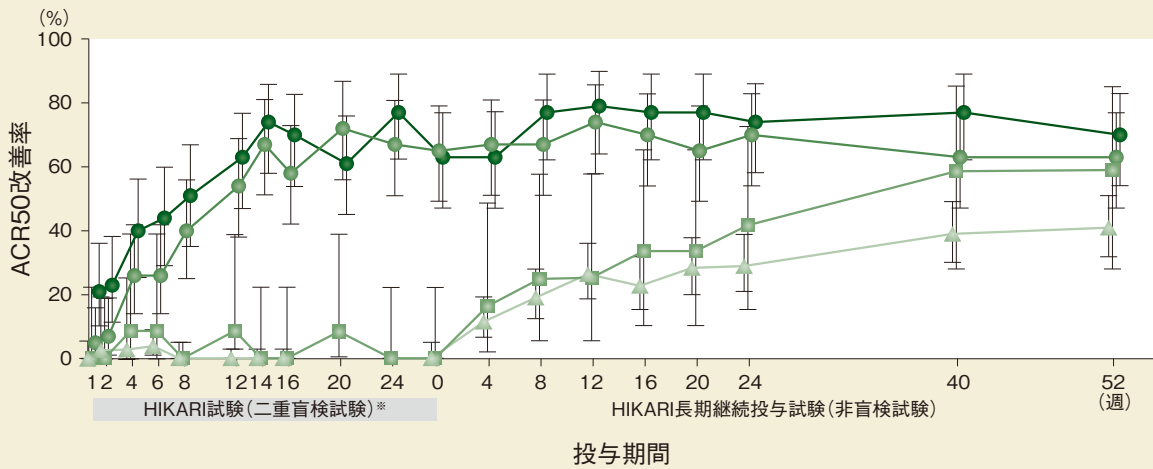
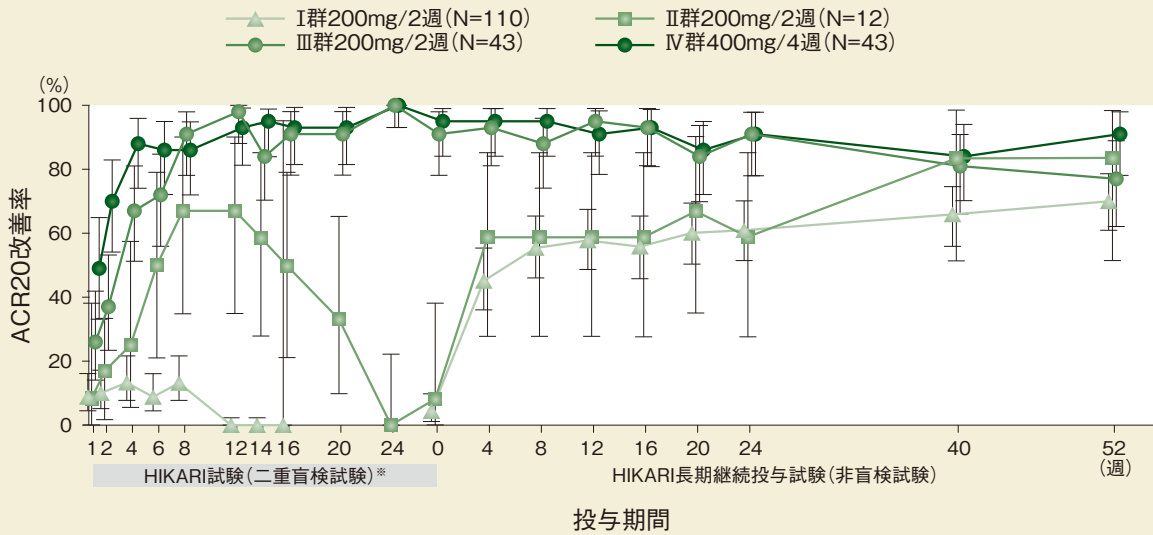
#### 15.1 臨床使用に基づく情報

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。

### ■ 徴候及び症状改善 (ACR20/50/70改善率)

本試験開始前(0週時)に改善していたACR20/50/70は、シムジア®200mg/2週群(Ⅲ群)、400mg/4週群(Ⅳ群)の両群において、52週時まで維持された。

### ● ACR20/50/70改善率の経時的推移 (FAS-LOCF)



改善率±95%CI

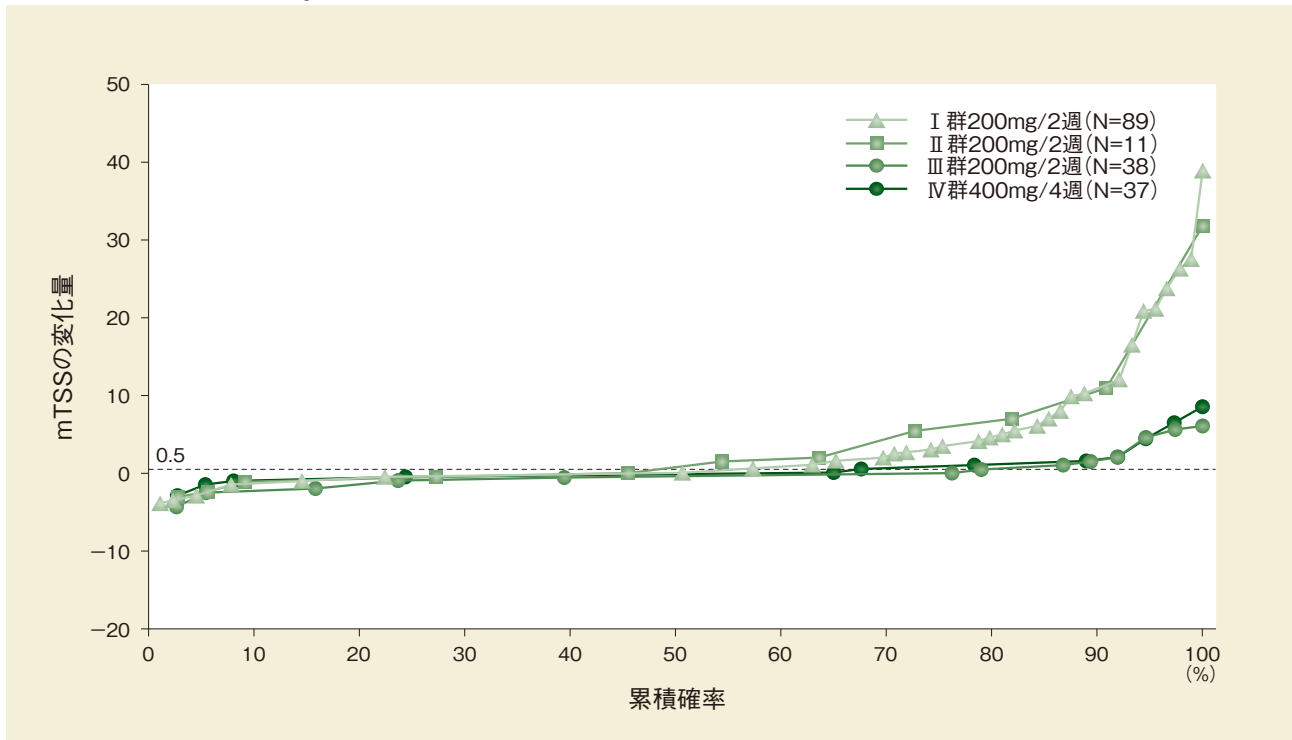
※:26週までは、プラセボ又はシムジア®200mgのいずれかを2週ごとに1回皮下投与

# 臨床成績

## 関節破壊の進行抑制

関節破壊の程度を修正総シャープスコア (mTSS) で評価したところ、52週時におけるmTSSの変化量が0.5以下の患者の割合は、シムジア®200mg/2週群 (Ⅲ群)、400mg/4週群 (Ⅳ群) の両群において、60%以上であった。

### ● 52週時におけるmTSSの長期継続投与試験0週時からの変化量の累積確率プロット (FAS-Linear extrapolation)

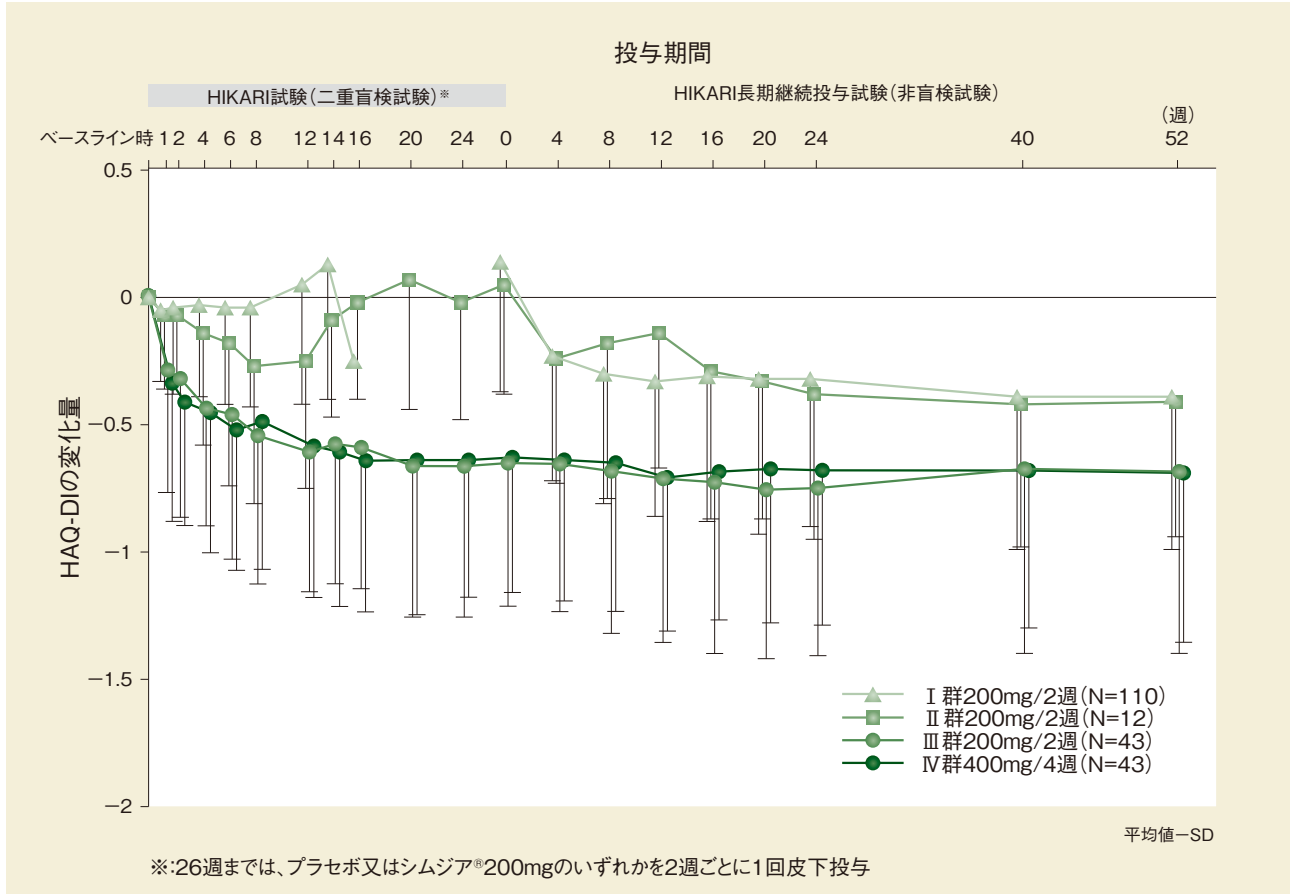




## ■ 身体機能評価 [ACRコアセット (HAQ-DI)]

身体機能についてHAQ-DIを用いて評価したところ、0週時にみられたHAQ-DIの減少が、52週時まで維持される傾向が示され、シムジア®200mg/2週群 (Ⅲ群) 又は400mg/4週群 (Ⅳ群) のいずれにおいても、身体機能の改善が維持された。

### ● HAQ-DIのシムジア®投与開始前 (ベースライン時) からの変化量の経時的推移 (FAS-LOCF)



## ■ 安全性

副作用は、I群52/110例(47.3%)、II群5/12例(41.7%)、III群21/43例(48.8%)、IV群21/43例(48.8%)、全群99/208例(47.6%)に認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎22例(10.6%)、帯状疱疹11例(5.3%)、咽頭炎及び上気道感染10例(4.8%)などであった。重篤な副作用は12例12件に認められ、肺炎2件などであった。投与中止に至った副作用は10例に認められた(内訳の記載なし)。なお、死亡例は認められなかった。

抗体産生が認められた(抗セルトリズマブ ペゴル抗体価 $>2.4$ units/mL)患者は、I群37/109例(33.9%)、II群4/12例(33.3%)、III群7/41例(17.1%)、IV群13/42例(31.0%)であった。

# 臨床成績

「当該試験結果は、併用薬が承認外を含む用法・用量で行われていますが、承認時に評価された資料であるため掲載します。」

## ⑤ 第Ⅲ相二重盲検比較検証試験(早期RA患者対象:C-OPERA試験)<sup>15)</sup> [検証試験]

承認時評価資料：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 RA0096試験 (DIR150035) (CZP-12129)

### 対象

メトトレキサート (MTX) 未治療で予後不良因子をもつ発症早期のRA患者\* 316例

※2010年ACR/EULAR分類基準で診断された20歳以上65歳未満の発症1年以内の関節リウマチ患者で、過去にMTXの使用歴がなく (MTX naïve)、中等度以上の疾患活動性 (DAS28 [ESR]  $\geq 3.2$ ) を有し、予後不良因子として、抗CCP抗体高値陽性 ( $\geq 13.5$  U/mL) を必須としリウマトイド因子陽性 ( $> 20$  IU/mL)、骨びらん有りのどちらかを満たす患者。

### デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

### 投与方法

シムジア®又はプラセボを2週間に1回、50週まで皮下投与し、52週間の有効性及び安全性を評価した。

シムジア®は開始用量400mgを0、2、4週に皮下投与した後、200mgを2週ごとに皮下投与した。

MTXは原則8mg/週で投与を開始<sup>※1)</sup>し、その後安全性に問題がない場合は4週後に12mg/週、8週後に16mg/週に増量し、必要に応じて一時的な投与中止もしくは減量を可能とした。24週以降、効果不十分の場合はレスキュー治療 (非盲検でのシムジア®とMTXの併用投与) への移行を可能とした。

注) 早期RA患者対象国内第Ⅲ相試験 (C-OPERA) では、一部メトトレキサートの国内未承認用量が投与されている。

国内においてメトトレキサートの関節リウマチの効能・効果で承認されている用法・用量は、「通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2~3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。」である。

### 評価項目

主要評価項目: 関節破壊の進行抑制 (52週時におけるmTSS) (検証項目)

副次評価項目: 関節破壊の進行抑制 (24週時におけるmTSS)、DAS28 (ESR) 寛解率及びACR/EULAR寛解率 (24週時及び52週時)

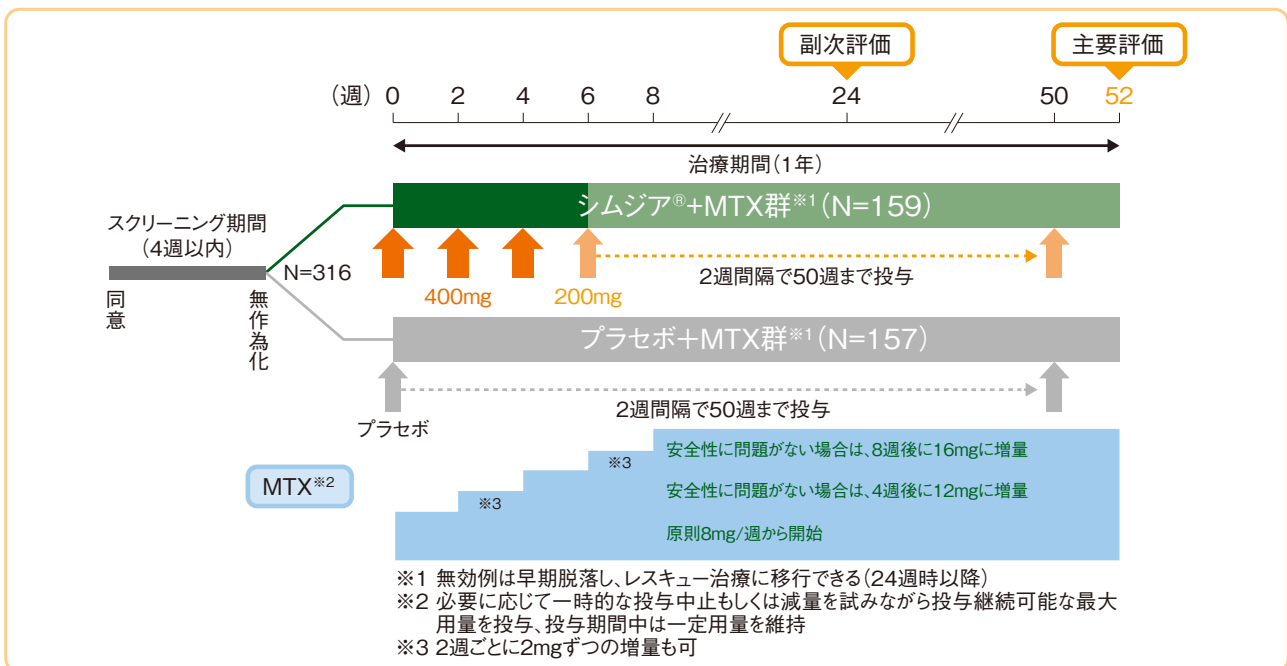
その他の有効性評価項目: DAS28 (ESR) 及びSDAI、ACR20/50/70改善率、疾患活動性マーカー (HAQ-DI等) 等

探索的評価項目: Rapid Radiographic Progression rate等

### 解析計画

52週時におけるmTSSのベースラインからの変化量 (主要評価項目) について測定値を順位スコアに変換し、投与群を要因、ベースラインの順位スコアを共変量とした共分散分析を行い、順位スコアの調整済み平均値についてシムジア®+MTX群とプラセボ+MTX群で比較した。検定は両側有意水準0.05で実施した。副次的な解析として、52週時におけるmTSSのベースラインからの変化量について、投与群ごとに、関節破壊の進行した患者の割合と両側95%CIを算出し、Fisher's exact testによりシムジア®+MTX群とプラセボ+MTX群の比較を行った。

## 試験デザイン



### 5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

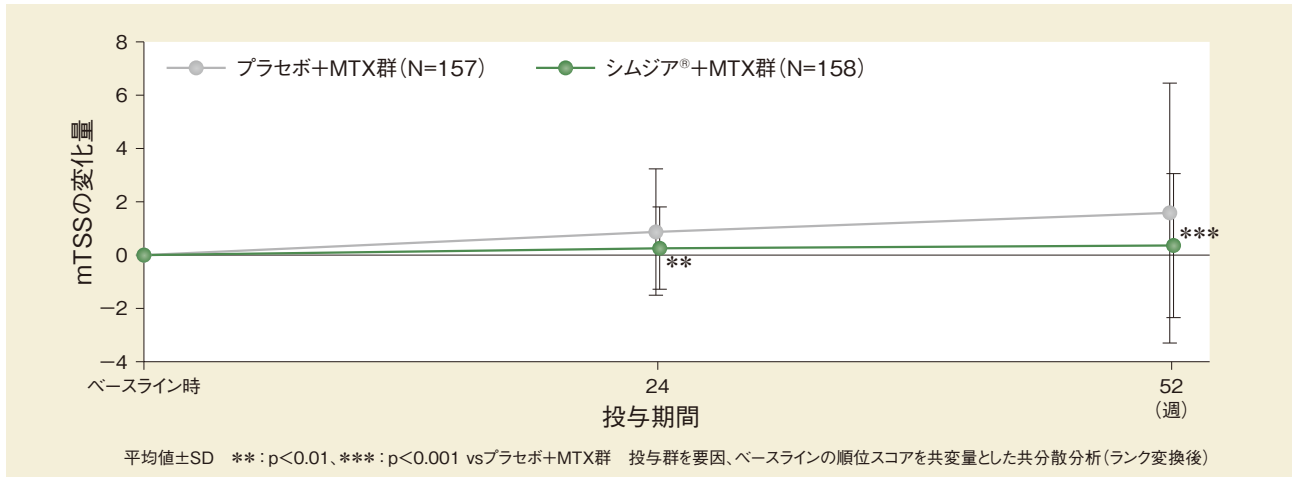
#### 〈関節リウマチ〉

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。

## 関節破壊進行抑制

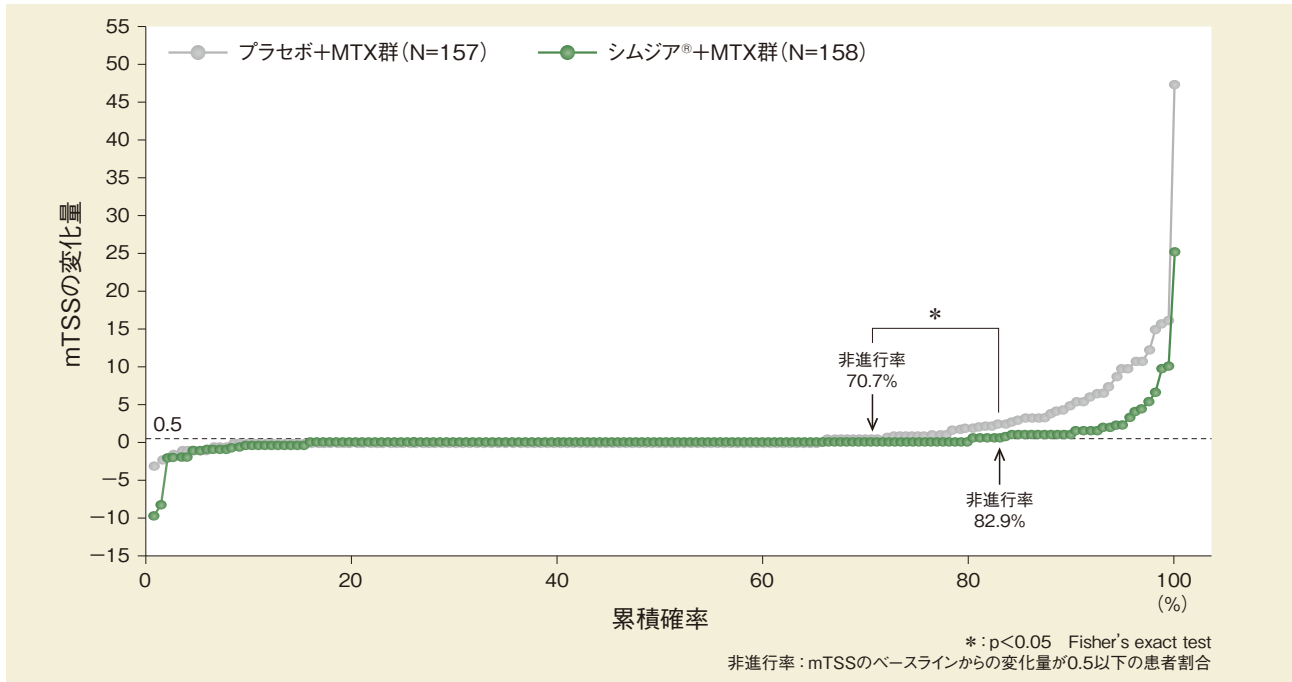
主要評価項目である52週時のmTSSのベースライン時からの変化量は、シムジア®+MTX群においてプラセボ+MTX群に比べ有意に低いことが検証された(52週時:p<0.001、投与群を要因、ベースラインの順位スコアを共変量とした共分散分析(ランク変換後))。

- 52週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量(FAS-LINEAR):主要評価項目(検証項目)
- 24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量(FAS-LINEAR):副次評価項目



52週時における非進行率はシムジア®+MTX群においてプラセボ+MTX群に比べ有意に高く(p<0.05、Fisher's exact test)、Rapid Radiographic Progression rate(推定年換算進行度が5以上の患者)は有意に少なかった(p<0.01、Fisher's exact test)。

- 52週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量の累積確率プロット(FAS-LINEAR):主要評価項目



- Rapid Radiographic Progression rate (FAS):探索的評価項目

Rapid Radiographic Progression rate	プラセボ+MTX群 (N=157)	シムジア®+MTX群 (N=158)
推定年換算進行度が5以上の患者 (%)	17 (10.8)	5 (3.2)
(95%CI)	(6.4, 16.8)	(1.0, 7.2)
p値 (Fisher's exact test)	—	<0.01

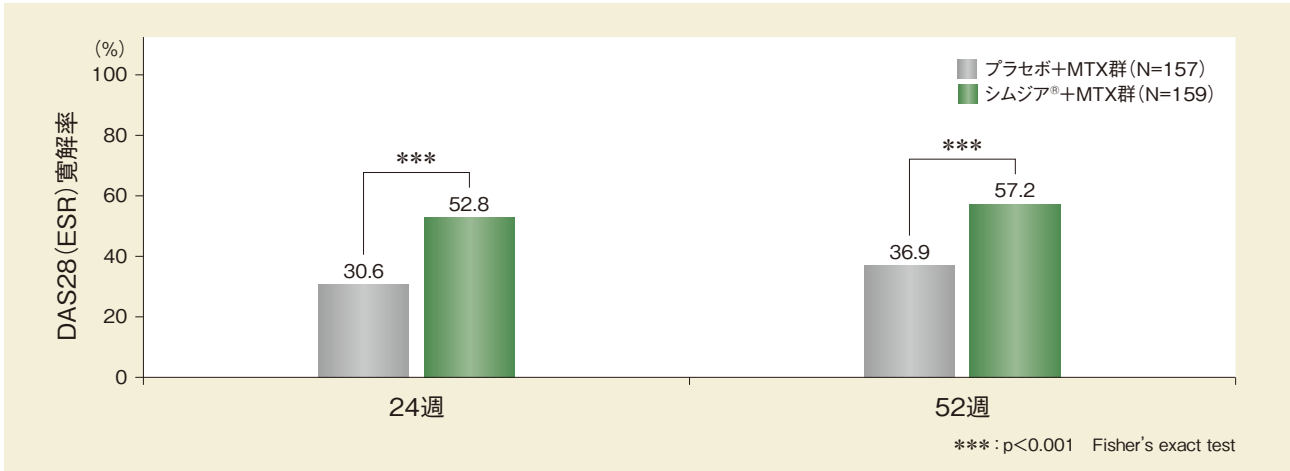
# 臨床成績

## ■ 徴候及び症状改善 [DAS28 (ESR) 寛解率、ACR/EULAR寛解率]:副次評価項目

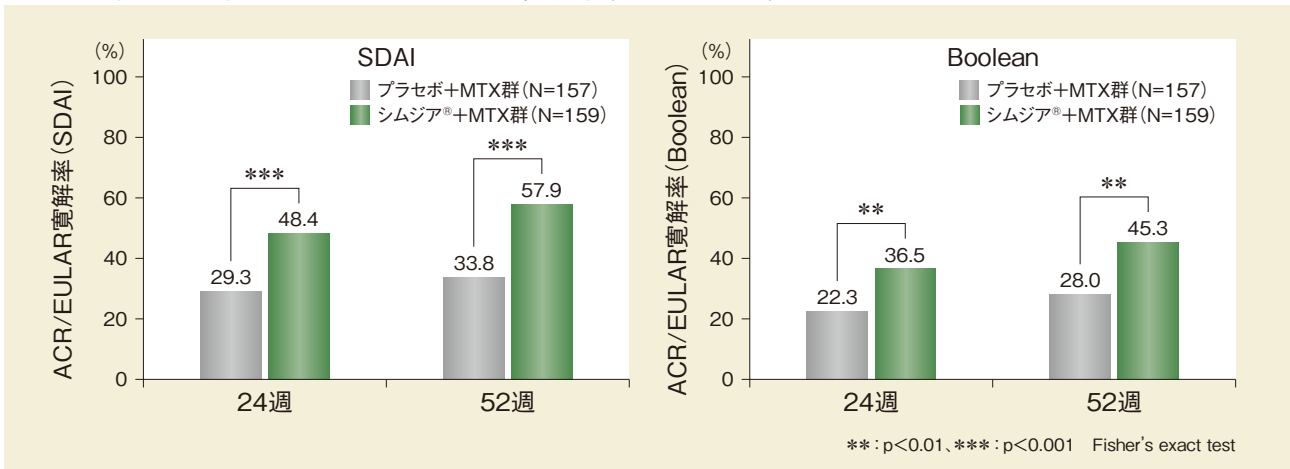
24週時及び52週時におけるシムジア®+MTX群のDAS28 (ESR) 寛解率は、プラセボ+MTX群に比べ有意に高かった(p<0.001、Fisher's exact test)。

同様に、24週時及び52週時におけるシムジア®+MTX群のACR/EULAR (SDAI、Boolean) 寛解率は、プラセボ+MTX群に比べ有意に高かった (SDAI:p<0.001、Boolean:p<0.01、いずれもFisher's exact test)。

### ● 24週時、52週時におけるDAS28 (ESR) 寛解率 (FAS-LOCF)

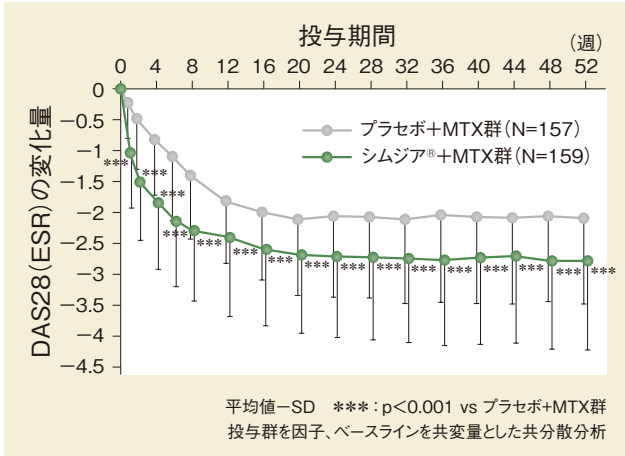


### ● 24週時、52週時におけるACR/EULAR寛解率 (FAS-LOCF)

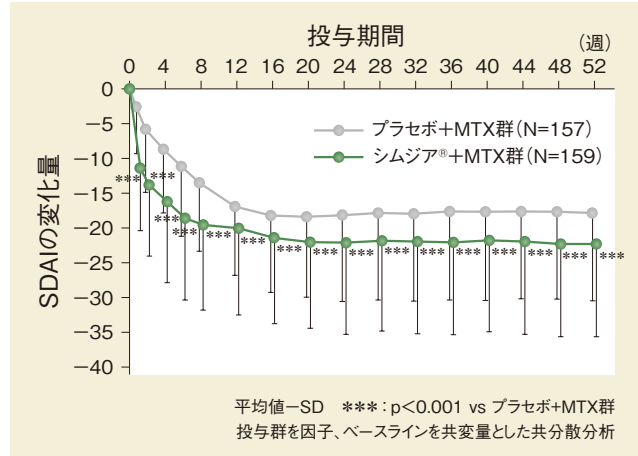


## ■ 徴候及び症状改善 [DAS28 (ESR)、SDAI、ACR20/50/70改善率]:その他の有効性評価項目

### ● DAS28 (ESR) のベースライン時からの変化量の経時的推移 (FAS-LOCF)



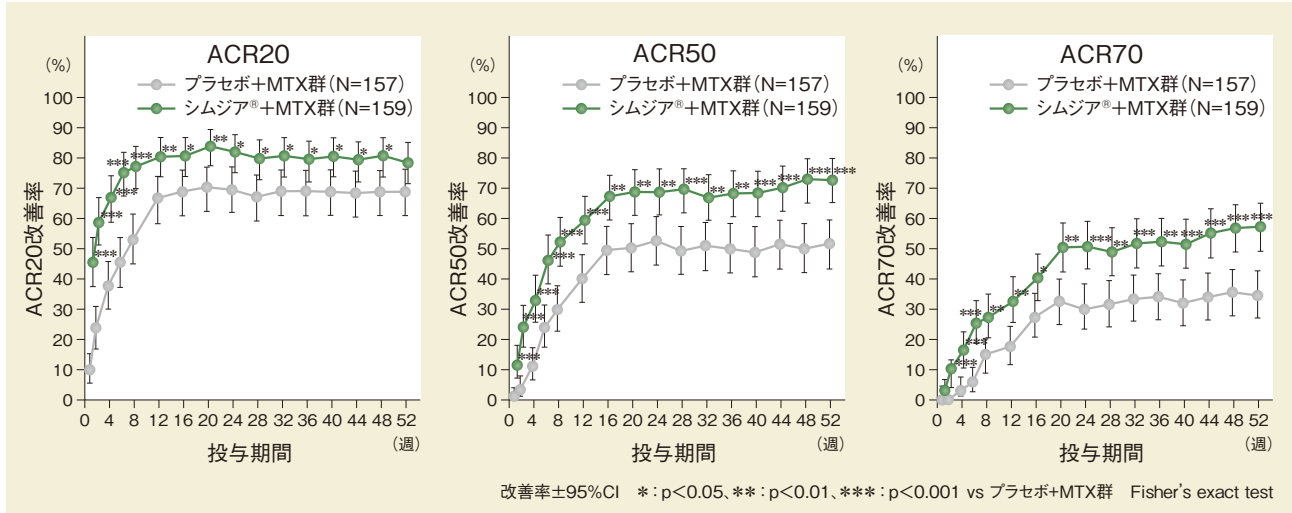
### ● SDAIのベースライン時からの変化量の経時的推移 (FAS-LOCF)





シムジア®+MTX群のACR20、50改善率は1週時、ACR70改善率は2週時からプラセボ+MTX群に比べ有意に高く(p<0.001:Fisher's exact test)、以降も高い値で推移した。

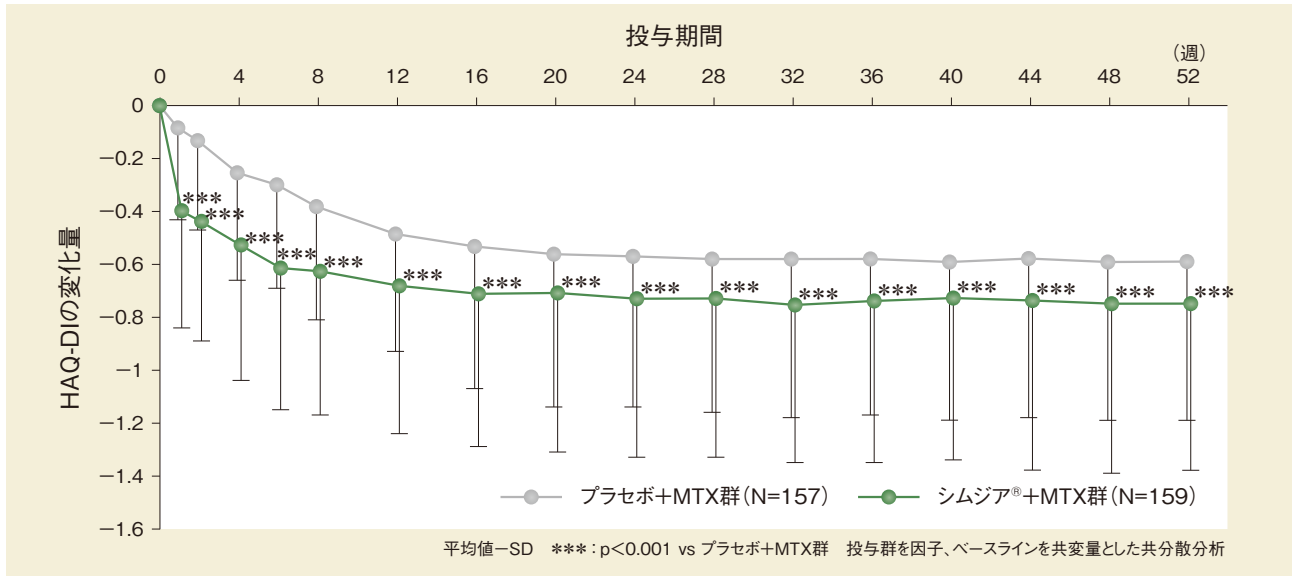
● ACR20/50/70改善率の経時的推移 (FAS-LOCF)



■ 身体機能評価[疾患活動性マーカー (HAQ-DI)]:その他の有効性評価項目

シムジア®+MTX群のHAQ-DIは、1週時からプラセボ+MTX群に比べ有意に減少し(p<0.001:投与群を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析)、減少は52週時まで維持された。

● HAQ-DIのベースライン時からの変化量の経時的推移 (FAS-LOCF)



■ 安全性

副作用は、シムジア®+MTX群で113/159例(71.1%)、プラセボ+MTX群で105/157例(66.9%)に認められた。主な副作用は、シムジア®+MTX群で鼻咽頭炎36例(22.6%)、肝機能異常27例(17.0%)、悪心10例(6.3%)など、プラセボ+MTX群で鼻咽頭炎26例(16.6%)、肝機能異常21例(13.4%)、口内炎11例(7.0%)などであった。

シムジア®+MTX群では、重篤な副作用は9例10件に認められ、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎3件、間質性肺疾患2件などであった。投与中止に至った副作用は8例10件に認められ、間質性肺疾患、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎各4件などであった。なお、死亡例は認められなかった。

プラセボ+MTX群では、重篤な副作用は12例13件に認められ、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、細菌性肺炎各2件などであった。投与中止に至った副作用は6例8件に認められ、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎2件などであった。なお、死亡例は認められなかった。

# 臨床成績

## 安全性

### ① 副作用 (関節リウマチ)

#### 国内臨床試験における副作用発現状況

	MTX併用試験	MTX非併用試験	早期RA試験	合計
安全性評価対象例数	309例	219例	159例	687例
副作用発現症例数	177例	125例	113例	415例
副作用発現率	57.3%	57.1%	71.1%	60.4%

副作用の種類	発現例数 (発現率%)			
	MTX併用試験	MTX非併用試験	早期RA試験	合計
感染症および寄生虫症	127 (41.1)	91 (41.6)	67 (42.1)	285 (41.5)
鼻咽喉炎	42 (13.6)	24 (11.0)	36 (22.6)	102 (14.8)
上気道感染	27 (8.7)	11 (5.0)	5 (3.1)	43 (6.3)
咽喉炎	13 (4.2)	13 (5.9)	8 (5.0)	34 (4.9)
気管支炎	11 (3.6)	8 (3.7)	5 (3.1)	24 (3.5)
帯状疱疹	5 (1.6)	13 (5.9)	1 (0.6)	19 (2.8)
膀胱炎	8 (2.6)	7 (3.2)	1 (0.6)	16 (2.3)
胃腸炎	5 (1.6)	3 (1.4)	7 (4.4)	15 (2.2)
口腔ヘルペス	7 (2.3)	2 (0.9)	6 (3.8)	15 (2.2)
足部白癬	9 (2.9)	2 (0.9)	3 (1.9)	14 (2.0)
副鼻腔炎	5 (1.6)	7 (3.2)	2 (1.3)	14 (2.0)
インフルエンザ	4 (1.3)	1 (0.5)	3 (1.9)	8 (1.2)
肺炎	3 (1.0)	5 (2.3)	0 (0.0)	8 (1.2)
爪囲炎	4 (1.3)	3 (1.4)	1 (0.6)	8 (1.2)
蜂巣炎	3 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.3)	6 (0.9)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.3)	2 (0.9)	3 (1.9)	6 (0.9)
細菌性肺炎	2 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.9)	5 (0.7)
白癬感染	3 (1.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	5 (0.7)
毛包炎	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.6)	4 (0.6)
中耳炎	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (1.3)	4 (0.6)
感染性腸炎	2 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	4 (0.6)
単純ヘルペス	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
皮下組織膿瘍	3 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.6)
扁桃炎	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (1.3)	4 (0.6)
外耳炎	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (0.4)
麦粒腫	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.6)	3 (0.4)
爪真菌症	1 (0.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.4)
気管支肺炎	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.6)	3 (0.4)
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.6)	3 (0.4)
鼻炎	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (0.4)
細菌性腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.3)
百日咳	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
食道カンジダ症	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)
歯髄炎	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
術後創感染	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
伝染性軟属腫	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.3)

■シムジア®は海外の臨床試験を外挿して承認されました。そのため、臨床成績中には国内での承認用法用量外の症例が含まれています。

副作用の種類	発現例数(発現率%)			
	MTX併用試験	MTX非併用試験	早期RA試験	合計
感染性湿疹	0(0.0)	2(0.9)	0(0.0)	2(0.3)
膿痂疹	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)
感染性皮膚膿腫	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)
腎盂腎炎	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
尿路感染	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)
ウイルス性胃腸炎	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)
ウイルス性腸炎	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
アスペルギルス症	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
化膿性筋炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
細菌性関節炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
ノロウイルス性胃腸炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
口腔カンジダ症	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
歯感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
歯槽骨炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
急性中耳炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
慢性中耳炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
エプスタイン・バーウイルス感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
涙嚢炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
真菌感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
真菌性髄膜炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
口腔真菌感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
感染性下痢	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
ヘルペスウイルス感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
蓄膿	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
限局性感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
創傷感染	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
化膿	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
敗血症性ショック	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
尿路性敗血症	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
感染性皮膚炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
膿皮症	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
皮膚感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
爪床感染	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
肺炎球菌性肺炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
体部白癬	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
急性副鼻腔炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
急性扁桃炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
ウイルス感染	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
感染性腱鞘炎	1(0.3)	0(0.0)	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)	4(1.3)	3(1.4)	6(3.8)	13(1.9)
皮膚乳頭腫	2(0.6)	1(0.5)	0(0.0)	3(0.4)
子宮頸部癌	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
口腔の良性新生物	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
肛門直腸の良性新生物	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
非ホジキンリンパ腫	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
結膜新生物	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)

# 臨床成績

副作用の種類	発現例数(発現率%)			
	MTX併用試験	MTX非併用試験	早期RA試験	合計
卵巣胚細胞良性奇形腫	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
咽頭の良性新生物	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
肺の良性新生物	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
脂漏性角化症	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
子宮平滑筋腫	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>4(1.3)</b>	<b>4(1.8)</b>	<b>4(2.5)</b>	<b>12(1.7)</b>
鉄欠乏性貧血	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)
リンパ節症	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)
血小板減少症	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)
貧血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
白血球減少症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
リンパ節炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
骨髄機能不全	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
顆粒球減少症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
特発性血小板減少性紫斑病	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
<b>内分泌障害</b>	<b>1(0.3)</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>1(0.6)</b>	<b>2(0.3)</b>
甲状腺腫	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
甲状腺機能低下症	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>3(1.0)</b>	<b>2(0.9)</b>	<b>4(2.5)</b>	<b>9(1.3)</b>
高コレステロール血症	1(0.3)	1(0.5)	2(1.3)	4(0.6)
糖尿病	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)
高脂血症	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)
脂質異常症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
<b>神経系障害</b>	<b>8(2.6)</b>	<b>3(1.4)</b>	<b>4(2.5)</b>	<b>15(2.2)</b>
頭痛	3(1.0)	1(0.5)	2(1.3)	6(0.9)
浮動性めまい	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)
味覚異常	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)
感覚鈍麻	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)
脳幹出血	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
くも膜下出血	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
片頭痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
体位性めまい	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
<b>眼障害</b>	<b>4(1.3)</b>	<b>6(2.7)</b>	<b>2(1.3)</b>	<b>12(1.7)</b>
アレルギー性結膜炎	1(0.3)	1(0.5)	1(0.6)	3(0.4)
霰粒腫	1(0.3)	1(0.5)	1(0.6)	3(0.4)
結膜炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
角膜炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
眼球乾燥	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
眼乾燥	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
眼瞼炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
眼瞼湿疹	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
眼充血	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
網膜色素上皮剥離	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>2(0.6)</b>	<b>0(0.0)</b>	<b>2(1.3)</b>	<b>4(0.6)</b>
突発難聴	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
耳介軟骨膜炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)



副作用の種類	発現例数(発現率%)			
	MTX併用試験	MTX非併用試験	早期RA試験	合計
耳鳴	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
回転性めまい	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
<b>心臓障害</b>	<b>3(1.0)</b>	<b>1(0.5)</b>	<b>1(0.6)</b>	<b>5(0.7)</b>
心房細動	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)
第一度房室ブロック	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
急性心筋梗塞	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
上室性期外収縮	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
<b>血管障害</b>	<b>9(2.9)</b>	<b>2(0.9)</b>	<b>1(0.6)</b>	<b>12(1.7)</b>
高血圧	8(2.6)	2(0.9)	1(0.6)	11(1.6)
血管炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>7(2.3)</b>	<b>7(3.2)</b>	<b>13(8.2)</b>	<b>27(3.9)</b>
上気道の炎症	1(0.3)	1(0.5)	6(3.8)	8(1.2)
間質性肺疾患	1(0.3)	1(0.5)	4(2.5)	6(0.9)
咳嗽	2(0.6)	0(0.0)	2(1.3)	4(0.6)
喘息	1(0.3)	2(0.9)	0(0.0)	3(0.4)
アレルギー性鼻炎	0(0.0)	1(0.5)	1(0.6)	2(0.3)
器質性肺炎	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)
痰貯留	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
声帯の炎症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
肺浸潤	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
<b>胃腸障害</b>	<b>31(10.0)</b>	<b>17(7.8)</b>	<b>32(20.1)</b>	<b>80(11.6)</b>
口内炎	2(0.6)	3(1.4)	6(3.8)	11(1.6)
悪心	0(0.0)	0(0.0)	10(6.3)	10(1.5)
歯周炎	7(2.3)	1(0.5)	1(0.6)	9(1.3)
胃炎	2(0.6)	4(1.8)	2(1.3)	8(1.2)
腹部不快感	1(0.3)	2(0.9)	4(2.5)	7(1.0)
腸炎	2(0.6)	2(0.9)	2(1.3)	6(0.9)
便秘	3(1.0)	1(0.5)	2(1.3)	6(0.9)
齲蝕	2(0.6)	0(0.0)	3(1.9)	5(0.7)
下痢	3(1.0)	1(0.5)	1(0.6)	5(0.7)
歯肉炎	3(1.0)	1(0.5)	1(0.6)	5(0.7)
上腹部痛	1(0.3)	0(0.0)	2(1.3)	3(0.4)
口唇炎	1(0.3)	2(0.9)	0(0.0)	3(0.4)
消化不良	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)
舌炎	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)
歯周病	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)
腹部膨満	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
クローン病	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
回腸炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
下腹部痛	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
胃腸障害	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
機能的胃腸障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
結腸ポリープ	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
胃ポリープ	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
過敏性腸症候群	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
嘔吐	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)

# 臨床成績

副作用の種類	発現例数(発現率%)			
	MTX併用試験	MTX非併用試験	早期RA試験	合計
びらん性食道炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
口唇水疱	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
口腔障害	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
歯肉腫脹	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>18(5.8)</b>	<b>4(1.8)</b>	<b>29(18.2)</b>	<b>51(7.4)</b>
肝機能異常	13(4.2)	3(1.4)	27(17.0)	43(6.3)
肝障害	3(1.0)	1(0.5)	2(1.3)	6(0.9)
脂肪肝	2(0.6)	1(0.5)	0(0.0)	3(0.4)
高ビリルビン血症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
胆嚢ポリープ	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>25(8.1)</b>	<b>19(8.7)</b>	<b>19(11.9)</b>	<b>63(9.2)</b>
発疹	6(1.9)	7(3.2)	6(3.8)	19(2.8)
湿疹	5(1.6)	4(1.8)	4(2.5)	13(1.9)
薬疹	2(0.6)	1(0.5)	1(0.6)	4(0.6)
紅斑	3(1.0)	1(0.5)	0(0.0)	4(0.6)
脱毛症	1(0.3)	1(0.5)	1(0.6)	3(0.4)
アレルギー性皮膚炎	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)
皮下出血	0(0.0)	0(0.0)	2(1.3)	2(0.3)
蕁麻疹	1(0.3)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.3)
そう痒症	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)
皮膚嚢腫	0(0.0)	2(0.9)	0(0.0)	2(0.3)
さ瘡	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
表皮壊死	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
皮膚炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
接触性皮膚炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
皮脂欠乏性湿疹	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
神経皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
痒疹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
過角化	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
尋常性白斑	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
爪破損	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
脂肪織炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
丘疹性皮疹	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
光線過敏性反応	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
ヘンリッホ・シェーンライン紫斑病	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
頭部枇糠疹	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
皮膚びらん	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
青藍色状態	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>7(2.3)</b>	<b>3(1.4)</b>	<b>3(1.9)</b>	<b>13(1.9)</b>
関節リウマチ	4(1.3)	0(0.0)	1(0.6)	5(0.7)
滑液包炎	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)
筋痙縮	0(0.0)	1(0.5)	1(0.6)	2(0.3)
関節痛	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
関節滲出液	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
骨炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
リウマトイド結節	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)

副作用の種類	発現例数(発現率%)			
	MTX併用試験	MTX非併用試験	早期RA試験	合計
生殖系および乳房障害	3(1.0)	2(0.9)	3(1.9)	8(1.2)
性器出血	1(0.3)	1(0.5)	2(1.3)	4(0.6)
子宮内膜症	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
不規則月経	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
出血性卵巣嚢胞	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
良性前立腺肥大症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
女性外陰部潰瘍	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	15(4.9)	20(9.1)	11(6.9)	46(6.7)
注射部位反応	5(1.6)	10(4.6)	2(1.3)	17(2.5)
投与部位反応	6(1.9)	3(1.4)	2(1.3)	11(1.6)
倦怠感	0(0.0)	0(0.0)	5(3.1)	5(0.7)
注射部位紅斑	2(0.6)	3(1.4)	0(0.0)	5(0.7)
発熱	1(0.3)	3(1.4)	0(0.0)	4(0.6)
注射部位硬結	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
注射部位腫瘍	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
注射部位腫脹	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
胸痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
医療機器使用部位反応	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
臨床検査	20(6.5)	5(2.3)	20(12.6)	45(6.6)
細胞マーカー増加	12(3.9)	3(1.4)	8(5.0)	23(3.3)
白血球数減少	0(0.0)	0(0.0)	8(5.0)	8(1.2)
肝酵素上昇	0(0.0)	1(0.5)	2(1.3)	3(0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.3)	0(0.0)	1(0.6)	2(0.3)
肝機能検査異常	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
尿中アルブミン陽性	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
DNA抗体陽性	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
抗核抗体増加	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.1)
胸部X線異常	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
血中β-D-グルカン増加	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
体重減少	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
ヘモグロビン減少	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
B型肝炎DNA測定値陽性	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
リンパ球数減少	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
心電図QT延長	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
心電図T波逆転	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
節足動物刺傷	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
免疫系障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
ベーチェット症候群	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
精神障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)
不眠症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.1)

# 臨床成績

## 海外臨床試験 (RAを対象としたプラセボ対照比較試験) における副作用発現状況

安全性評価対象例数	1,774例
副作用発現症例数	687例
副作用発現率	38.7%

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
感染症および寄生虫症	275 (15.5)
尿路感染	37 (2.1)
単純ヘルペス	27 (1.5)
鼻咽頭炎	27 (1.5)
上気道感染	21 (1.2)
副鼻腔炎	17 (1.0)
急性気管支炎	14 (0.8)
咽頭炎	16 (0.9)
鼻炎	16 (0.9)
細菌尿	15 (0.8)
帯状疱疹	11 (0.6)
気管支炎	10 (0.6)
肺炎	9 (0.5)
ウイルス性気道感染	9 (0.5)
蜂巣炎	6 (0.3)
インフルエンザ	8 (0.5)
扁桃炎	6 (0.3)
丹毒	7 (0.4)
急性副鼻腔炎	4 (0.2)
膀胱炎	6 (0.3)
下気道感染	3 (0.2)
膿疱性皮膚疹	4 (0.2)
胃腸炎	4 (0.2)
皮膚真菌感染	3 (0.2)
播種性結核	4 (0.2)
無症候性細菌尿	2 (0.1)
細菌性関節炎	3 (0.2)
ウイルス性上気道感染	3 (0.2)
せつ	3 (0.2)
皮下組織膿瘍	2 (0.1)
敗血症	2 (0.1)
急性腎盂腎炎	2 (0.1)
気道感染	2 (0.1)
限局性感染	2 (0.1)
耳感染	2 (0.1)
中耳炎	2 (0.1)
歯感染	2 (0.1)
真菌感染	2 (0.1)
外陰腔真菌感染	2 (0.1)
外陰部腔炎	2 (0.1)
結核	2 (0.1)
足部白癬	2 (0.1)
大腸菌性尿路感染	2 (0.1)
咽頭扁桃炎	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
気管炎	1 (0.1)
気管気管支炎	1 (0.1)
咽喉頭炎	1 (0.1)
喉頭気管炎	1 (0.1)
泌尿生殖器感染	1 (0.1)
腎盂腎炎	1 (0.1)
慢性腎盂腎炎	1 (0.1)
気管支肺炎	1 (0.1)
細菌性扁桃炎	1 (0.1)
細菌性腔炎	1 (0.1)
膿疱性皮膚疹	1 (0.1)
毛包炎	1 (0.1)
ウイルス感染	1 (0.1)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.1)
ウイルス性鼻炎	1 (0.1)
水痘	1 (0.1)
膿瘍	1 (0.1)
術後創感染	1 (0.1)
感染	1 (0.1)
皮膚感染	1 (0.1)
類丹毒	1 (0.1)
爪囲炎	1 (0.1)
外耳炎	1 (0.1)
急性中耳炎	1 (0.1)
歯膿瘍	1 (0.1)
腔感染	1 (0.1)
卵管炎	1 (0.1)
結核性腹膜炎	1 (0.1)
リンパ節結核	1 (0.1)
腔カンジダ症	1 (0.1)
口腔カンジダ症	1 (0.1)
カンジダ症	1 (0.1)
体部白癬	1 (0.1)
尿路性敗血症	1 (0.1)
ウイルス血症	1 (0.1)
リンパ管炎	1 (0.1)
ライム病	1 (0.1)
髄膜炎	1 (0.1)
節足動物寄生	1 (0.1)
麦粒腫	1 (0.1)
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.1)
頸部膿瘍	1 (0.1)
ロッキー山紅斑熱	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
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)	7 (0.4)
結腸癌	1 (0.1)
甲状腺新生物	1 (0.1)
節外周辺帯B細胞リンパ腫 (MALT型)	1 (0.1)
舌新生物	1 (0.1)
乳頭腫	1 (0.1)
扁平上皮癌	1 (0.1)
ケラトアカントーマ	1 (0.1)
メラノサイト性母斑	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	71 (4.0)
好酸球増加症	26 (1.5)
白血球減少症	12 (0.7)
好中球減少症	13 (0.7)
貧血	10 (0.6)
好中球増加症	5 (0.3)
白血球増加症	6 (0.3)
リンパ節症	4 (0.2)
リンパ球減少症	2 (0.1)
好酸球増加症候群	1 (0.1)
リンパ球増加症	2 (0.1)
血小板減少症	2 (0.1)
赤血球大小不同症	1 (0.1)
橈円赤血球症	1 (0.1)
小赤血球症	1 (0.1)
血小板血症	1 (0.1)
凝固亢進	1 (0.1)
脾腫	1 (0.1)
免疫系障害	3 (0.2)
過敏症	1 (0.1)
季節性アレルギー	1 (0.1)
食物アレルギー	1 (0.1)
内分泌障害	1 (0.1)
甲状腺炎	1 (0.1)
代謝および栄養障害	9 (0.5)
低カルシウム血症	3 (0.2)
食欲亢進	1 (0.1)
肥満	1 (0.1)
食欲不振	1 (0.1)
過食	1 (0.1)
ヘモジデリン沈着症	1 (0.1)
高カルシウム血症	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
<b>精神障害</b>	13 (0.7)
不眠症	6 (0.3)
不安	1 (0.1)
うつ病	1 (0.1)
情動障害	1 (0.1)
気分変動	1 (0.1)
落ち着きのなさ	1 (0.1)
抑うつ気分	1 (0.1)
睡眠障害	1 (0.1)
<b>神経系障害</b>	96 (5.4)
頭痛	59 (3.3)
浮動性めまい	13 (0.7)
感覚鈍麻	7 (0.4)
錯感覚	7 (0.4)
味覚異常	5 (0.3)
失神	5 (0.3)
傾眠	3 (0.2)
片頭痛	2 (0.1)
振戦	2 (0.1)
異常感覚	1 (0.1)
蟻走感	1 (0.1)
嗜眠	1 (0.1)
意識消失	1 (0.1)
腰髄神経根障害	1 (0.1)
三叉神経痛	1 (0.1)
<b>眼障害</b>	16 (0.9)
結膜炎	4 (0.2)
霧視	2 (0.1)
眼痛	2 (0.1)
眼乾燥	1 (0.1)
流涙増加	1 (0.1)
乾燥症候群	1 (0.1)
眼瞼炎	1 (0.1)
複視	1 (0.1)
睫毛眉毛脱落症	1 (0.1)
眼の障害	1 (0.1)
眼部腫脹	1 (0.1)
眼瞼障害	1 (0.1)
眼そう痒症	1 (0.1)
<b>耳および迷路障害</b>	4 (0.2)
回転性めまい	3 (0.2)
耳鳴	1 (0.1)
<b>心臓障害</b>	17 (1.0)
動悸	6 (0.3)
狭心症	2 (0.1)
房室ブロック	1 (0.1)
頻脈	2 (0.1)
心房細動	2 (0.1)
不整脈	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
洞性不整脈	1 (0.1)
急性心筋梗塞	1 (0.1)
急性冠動脈症候群	1 (0.1)
心室性期外収縮	1 (0.1)
うつ血性心筋症	1 (0.1)
心不全	1 (0.1)
<b>血管障害</b>	37 (2.1)
高血圧	17 (1.0)
ほてり	4 (0.2)
血腫	3 (0.2)
静脈炎	2 (0.1)
潮紅	2 (0.1)
深部静脈血栓症	2 (0.1)
血栓性静脈炎	2 (0.1)
血管炎	2 (0.1)
静脈血栓症	1 (0.1)
低血圧	1 (0.1)
動脈硬化症	1 (0.1)
血管拡張	1 (0.1)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	54 (3.0)
咽喉頭疼痛	12 (0.7)
咳嗽	10 (0.6)
鼻出血	4 (0.2)
湿性咳嗽	4 (0.2)
鼻閉	4 (0.2)
副鼻腔うつ血	4 (0.2)
胸膜炎	4 (0.2)
労作性呼吸困難	3 (0.2)
発声障害	2 (0.1)
アレルギー性鼻炎	1 (0.1)
喘息	2 (0.1)
呼吸困難	2 (0.1)
胸水	2 (0.1)
鼻漏	1 (0.1)
咽喉乾燥	1 (0.1)
咽頭不快感	1 (0.1)
後鼻漏	1 (0.1)
咽喉刺激感	1 (0.1)
上気道の炎症	1 (0.1)
肥厚性鼻炎	1 (0.1)
気管支痙攣	1 (0.1)
肺浸潤	1 (0.1)
羊鳴性気管支音	1 (0.1)
気道うつ血	1 (0.1)
呼吸障害	1 (0.1)
喉頭浮腫	1 (0.1)
扁桃障害	1 (0.1)
肺塞栓症	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
<b>胃腸障害</b>	79 (4.5)
悪心	17 (1.0)
下痢	16 (0.9)
消化不良	6 (0.3)
口腔内潰瘍形成	7 (0.4)
上腹部痛	6 (0.3)
嘔吐	6 (0.3)
胃炎	4 (0.2)
便秘	5 (0.3)
腹痛	4 (0.2)
腹部膨満	4 (0.2)
口内乾燥	2 (0.1)
腹水	2 (0.1)
口腔粘膜点状出血	2 (0.1)
歯痛	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)
アフタ性口内炎	1 (0.1)
逆流性食道炎	1 (0.1)
胃障害	1 (0.1)
胃腸障害	1 (0.1)
メレナ	1 (0.1)
鼓腸	1 (0.1)
十二指腸炎	1 (0.1)
舌炎	1 (0.1)
排便回数増加	1 (0.1)
消化管運動過剰	1 (0.1)
歯肉炎	1 (0.1)
歯肉出血	1 (0.1)
口唇炎	1 (0.1)
口の錯感覚	1 (0.1)
肛門周囲炎	1 (0.1)
<b>肝胆道系障害</b>	7 (0.4)
肝障害	1 (0.1)
慢性持続性肝炎	1 (0.1)
肝細胞融解性肝炎	1 (0.1)
胆嚢痛	1 (0.1)
肝硬変	1 (0.1)
肝嚢胞	1 (0.1)
急性胆管炎	1 (0.1)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	134 (7.6)
発疹	39 (2.2)
そう痒症	17 (1.0)
紅斑	11 (0.6)
蕁麻疹	8 (0.5)
脱毛症	7 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	6 (0.3)
紅斑性皮疹	3 (0.2)
皮膚乾燥	5 (0.3)
斑状皮疹	4 (0.2)



# 臨床成績

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
寝汗	4 (0.2)
丘疹	3 (0.2)
貧毛症	4 (0.2)
多汗症	2 (0.1)
皮膚灼熱感	3 (0.2)
斑状出血	3 (0.2)
光線過敏性反応	2 (0.1)
ざ瘡	3 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1)
小水疱性皮疹	2 (0.1)
湿疹	2 (0.1)
汗腺炎	1 (0.1)
そう痒性皮疹	2 (0.1)
全身性そう痒症	2 (0.1)
皮膚障害	2 (0.1)
顔面腫脹	2 (0.1)
乾癬	2 (0.1)
皮膚炎	1 (0.1)
皮膚病変	1 (0.1)
皮膚変色	1 (0.1)
皮膚小結節	1 (0.1)
全身性エリテマトーデス様 皮疹	1 (0.1)
皮膚剥脱	1 (0.1)
皮膚色素過剰	1 (0.1)
血管炎性皮疹	1 (0.1)
網状皮斑	1 (0.1)
毛細血管拡張症	1 (0.1)
集簇性ざ瘡	1 (0.1)
膿疱性ざ瘡	1 (0.1)
血管神経性浮腫	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)
毛質異常	1 (0.1)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>64 (3.6)</b>
関節リウマチ	16 (0.9)
筋痛	8 (0.5)
関節痛	6 (0.3)
背部痛	6 (0.3)
四肢痛	3 (0.2)
重感	1 (0.1)
筋痙攣	5 (0.3)
頸部痛	4 (0.2)
筋骨格痛	3 (0.2)
関節腫脹	3 (0.2)
筋攣縮	1 (0.1)
リウマトイド結節	2 (0.1)
関節障害	2 (0.1)
仙腸骨炎	1 (0.1)
多発性関節炎	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
滑液包炎	2 (0.1)
骨端症	1 (0.1)
ループス様症候群	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)
肩部痛	1 (0.1)
筋骨格障害	1 (0.1)
関節滲出液	1 (0.1)
全身性エリテマトーデス	1 (0.1)
滑膜炎	1 (0.1)
骨痛	1 (0.1)
瘻孔	1 (0.1)
峯径部痛	1 (0.1)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>25 (1.4)</b>
血尿	11 (0.6)
白血球尿	4 (0.2)
排尿困難	5 (0.3)
尿路結石	2 (0.1)
多尿	2 (0.1)
蛋白尿	1 (0.1)
尿異常	1 (0.1)
頻尿	1 (0.1)
夜間頻尿	1 (0.1)
腎症	1 (0.1)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>17 (1.0)</b>
不正子宮出血	3 (0.2)
骨盤痛	3 (0.2)
無月経	1 (0.1)
月経困難症	2 (0.1)
月経過多	1 (0.1)
機能性子宮出血	1 (0.1)
乳房肥大	1 (0.1)
希発月経	1 (0.1)
不規則月経	1 (0.1)
腔分泌物	1 (0.1)
乳房腫脹	1 (0.1)
乳頭痛	1 (0.1)
勃起不全	1 (0.1)
良性前立腺肥大症	1 (0.1)
精巣上体炎	1 (0.1)
<b>先天性、家族性および遺伝性 障害</b>	<b>1 (0.1)</b>
陰嚢水腫	1 (0.1)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	<b>177 (10.0)</b>
注射部位紅斑	21 (1.2)
注射部位反応	24 (1.4)
注射部位疼痛	25 (1.4)
疲労	27 (1.5)
注射部位変色	16 (0.9)
発熱	23 (1.3)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)
注射部位血腫	14 (0.8)
注射部位内出血	8 (0.5)
倦怠感	4 (0.2)
悪寒	7 (0.4)
注射部位発疹	6 (0.3)
無力症	8 (0.5)
末梢性浮腫	6 (0.3)
胸痛	4 (0.2)
疼痛	4 (0.2)
注射部位腫脹	3 (0.2)
注射部位そう痒感	4 (0.2)
インフルエンザ様疾患	3 (0.2)
意味不明な障害	1 (0.1)
熱感	3 (0.2)
血管穿刺部位内出血	3 (0.2)
注射部位刺激感	2 (0.1)
限局性浮腫	1 (0.1)
注射部位硬結	1 (0.1)
注射部位出血	1 (0.1)
注射部位浮腫	1 (0.1)
空腹	1 (0.1)
局所腫脹	1 (0.1)
冷感	1 (0.1)
治癒不良	1 (0.1)
血管穿刺部位反応	1 (0.1)
医薬品副作用	1 (0.1)
<b>臨床検査</b>	<b>140 (7.9)</b>
アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	25 (1.4)
アスパラギン酸アミノラン スフェラーゼ増加	22 (1.2)
活性化部分トロンボプラス チン時間延長	14 (0.8)
肝酵素上昇	10 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	12 (0.7)
抗核抗体陽性	10 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェ ラーゼ増加	9 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ 増加	8 (0.5)
体温上昇	6 (0.3)
血中クレアチニン増加	5 (0.3)
好酸球数増加	7 (0.4)
血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	6 (0.3)
プロトロンビン時間延長	5 (0.3)
体重増加	4 (0.2)
ヘモグロビン減少	4 (0.2)
血中ビリルビン増加	3 (0.2)

副作用の種類	発現例数 (発現率%)	副作用の種類	発現例数 (発現率%)	副作用の種類	発現例数 (発現率%)
INR増加	4 (0.2)	血液検査異常	2 (0.1)	尿中尿酸増加	1 (0.1)
好中球数増加	4 (0.2)	血中尿酸増加	1 (0.1)	尿中白血球陽性	1 (0.1)
好中球数減少	4 (0.2)	血小板数増加	2 (0.1)	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.1)
血圧上昇	3 (0.2)	肝機能検査値異常	1 (0.1)	血中カルシウム増加	1 (0.1)
ヘマトクリット減少	2 (0.1)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.1)	赤血球数減少	1 (0.1)
リンパ球数増加	2 (0.1)	白血球形態異常	1 (0.1)	尿中細菌検出	1 (0.1)
白血球数増加	3 (0.2)	好塩基球数増加	1 (0.1)	胸部X線異常	1 (0.1)
DNA抗体陽性	3 (0.2)	単球数増加	1 (0.1)	尿培養陽性	1 (0.1)
尿中血陽性	3 (0.2)	好中球百分率減少	1 (0.1)	傷害、中毒および処置合併症	7 (0.4)
凝固時間延長	1 (0.1)	体重減少	1 (0.1)	挫傷	4 (0.2)
単球数減少	2 (0.1)	ボディ・マス・インデックス増加	1 (0.1)	擦過傷	1 (0.1)
白血球数減少	2 (0.1)	呼吸音異常	1 (0.1)	皮下血腫	1 (0.1)
抗核抗体増加	2 (0.1)	血中アルカリホスファターゼ	1 (0.1)	ストレス骨折	1 (0.1)
血中尿素増加	2 (0.1)			外科および内科処置	1 (0.1)
尿沈渣陽性	2 (0.1)			副鼻腔手術	1 (0.1)

(承認時副作用集計)

## ②悪性腫瘍発現頻度(海外データ)<sup>7)</sup>

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%CI)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。

RA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. 効能又は効果(抜粋)

○関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

### 6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

### 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]

# 薬物動態

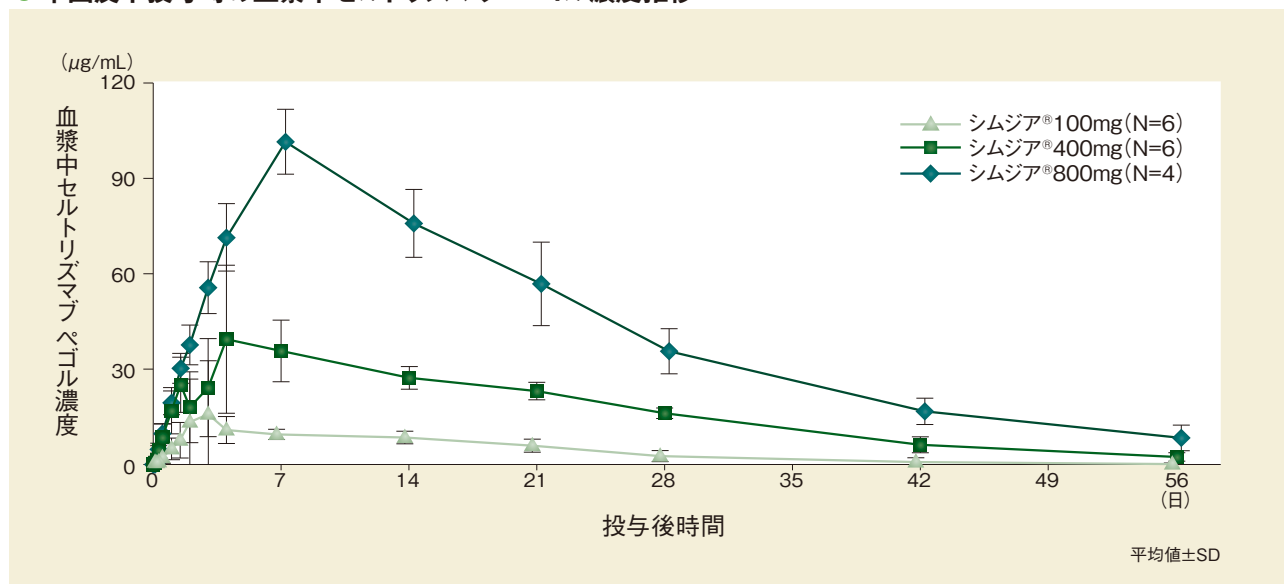
## 血漿中濃度

### ① 単回投与<sup>10)</sup>

#### 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 $AUC_{0-\infty}$ は用量にほぼ比例して増加し、100から800mgの用量範囲で線形性を示した。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 $49.5 \pm 8.2 \mu\text{g/mL}$ 、 $6.0 \pm 1.5$ 日、 $1,127 \pm 160 \mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$ 、 $1,198 \pm 175 \mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$ 及び $13.0 \pm 2.6$ 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。

#### 6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

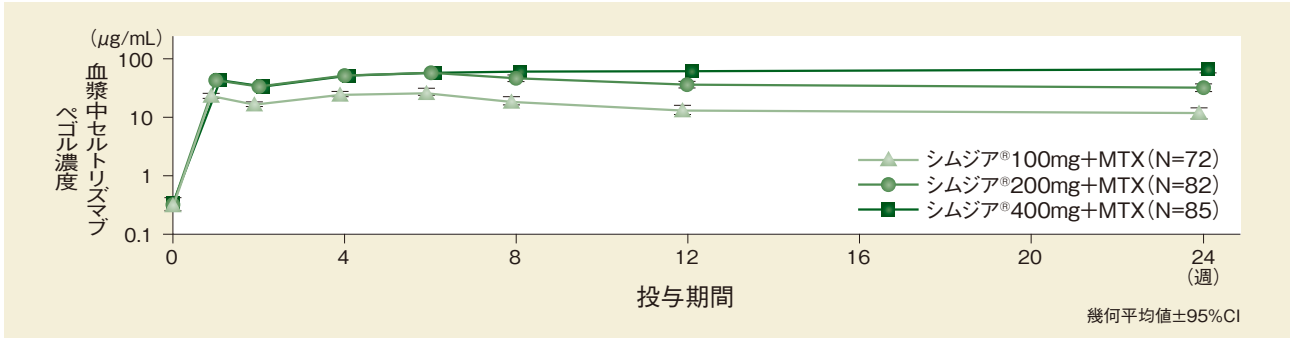
なお、症状安定後には、1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

## ② 反復投与

### 1) 反復投与 (MTX併用)<sup>9)</sup>

MTX併用下、関節リウマチ (RA) 患者にシムジア®200mgを0、2、4週時、その後100mgを2週間隔、又は400mgを0、2、4週時、その後200又は400mgを2週間隔で反復皮下投与したところ、24週時における血漿中トラフ濃度は、100mg群で11.5 $\mu$ g/mL、200mg群で31.5 $\mu$ g/mL、400mg群で65.1 $\mu$ g/mLであった。

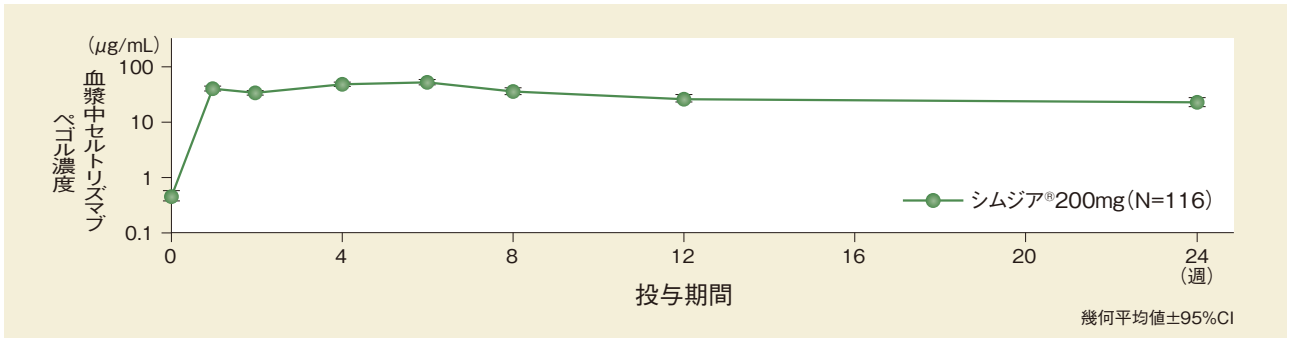
#### ● 反復皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移 (MTX併用)



### 2) 反復投与 (MTX非併用)<sup>13)</sup>

MTX非併用下、RA患者にシムジア®400mgを0、2、4週時、その後200mgを2週間隔で反復皮下投与したところ、24週時における血漿中トラフ濃度は21.7 $\mu$ g/mLであった。

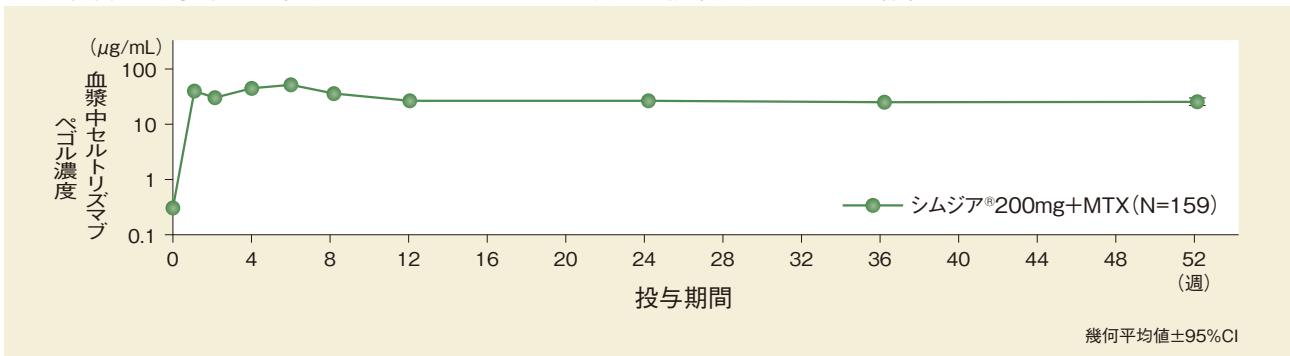
#### ● 反復皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移 (MTX非併用)



### 3) 反復投与 (早期RA患者対象)<sup>15)</sup>

MTX併用下、早期RA患者を対象にシムジア®400mgを0、2、4週時、その後200mg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、27.3 $\mu$ g/mLであった。

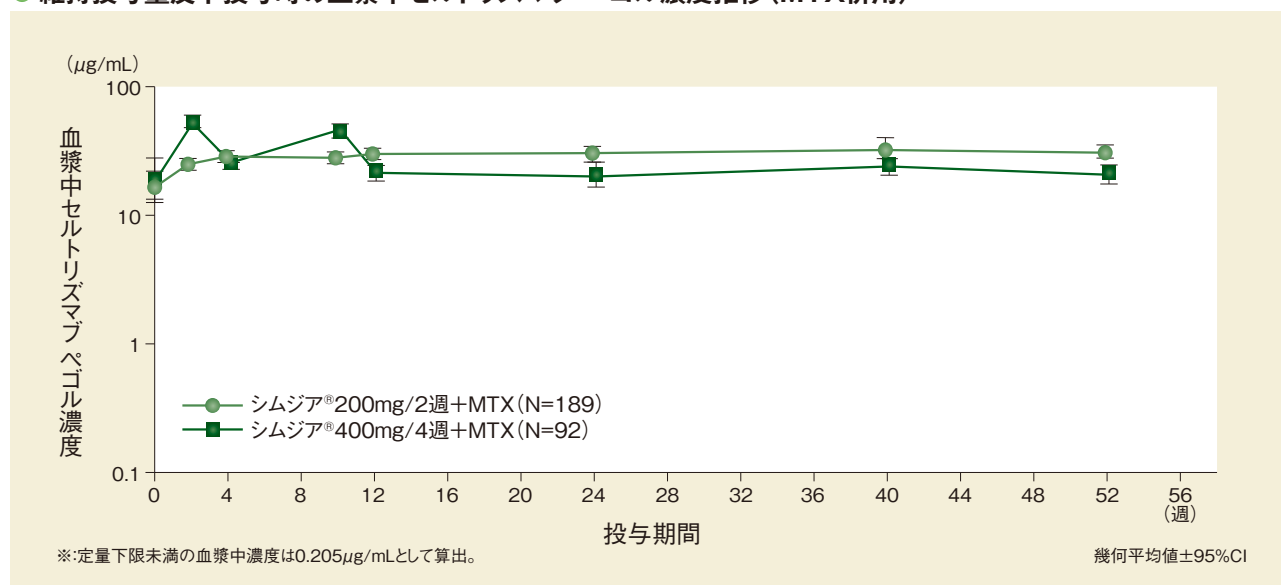
#### ● 反復皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移 (早期RA患者対象)



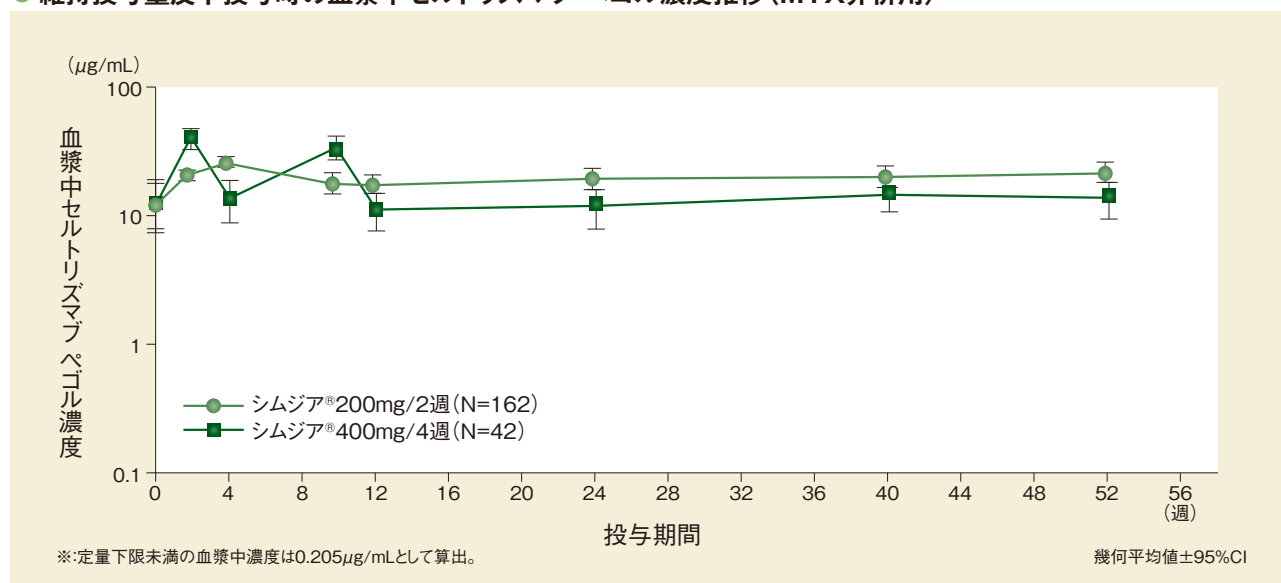
## ③維持期における用法・用量の違いによる血漿中濃度への影響<sup>12,14)</sup>

RA患者にシムジア®200mgの維持投与量を2週間隔、又は400mgの維持投与量を4週間隔で反復皮下投与したところ、24週時における血漿中トラフ濃度は、200mg2週間隔群及び400mg4週間隔群で、MTX併用下ではそれぞれ30.5 $\mu$ g/mL及び20.6 $\mu$ g/mL、MTX非併用下ではそれぞれ19.1 $\mu$ g/mL及び11.8 $\mu$ g/mLであった。また、52週時における血漿中トラフ濃度は、200mg2週間隔群及び400mg4週間隔群で、MTX併用下ではそれぞれ31.1 $\mu$ g/mL及び21.0 $\mu$ g/mL、MTX非併用下ではそれぞれ21.0 $\mu$ g/mL及び13.6 $\mu$ g/mLであった。いずれも400mgの4週間隔投与の定常状態におけるトラフ濃度は、200mgの2週間隔投与の約2/3であった。

### ●維持投与量皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移 (MTX併用)



### ●維持投与量皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移 (MTX非併用)



## 6. 用法及び用量 (抜粋)

〈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。



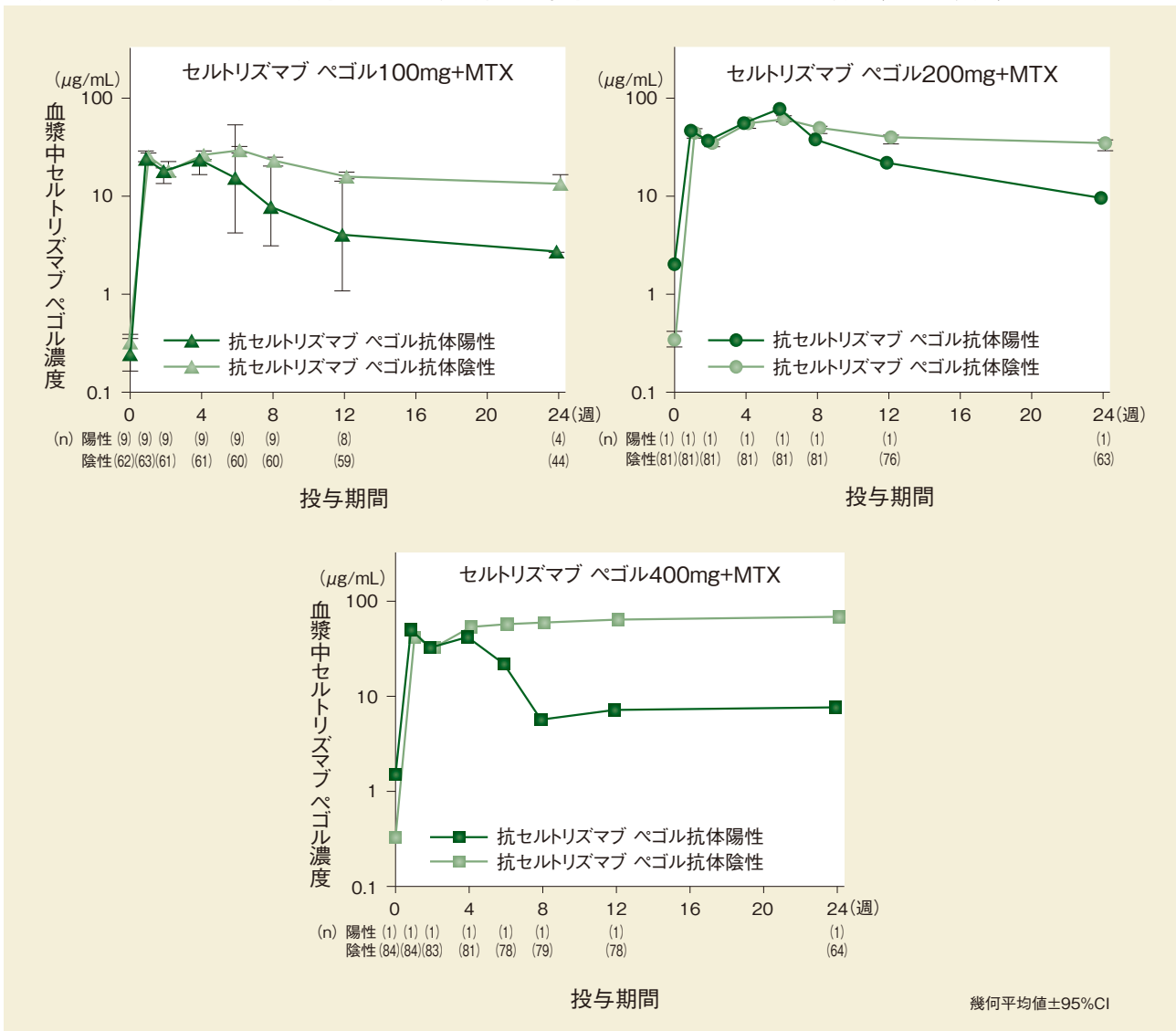
#### ④ 抗体の有無による血漿中濃度への影響<sup>9,13,15)</sup>

RA患者を対象とした国内臨床試験において、抗セルトリズマブ ペゴル抗体が陽性(抗セルトリズマブ ペゴル抗体価>2.4units/mL)となった患者の割合は、MTX併用試験でMTX非併用試験に比べ低く、抗体陽性例では、陰性(抗セルトリズマブ ペゴル抗体価≤2.4units/mL)例に比べて血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度が顕著に低下していた。

MTX併用下での抗体陽性例(11例、4.6%)及び陰性例(228例、95.4%)における血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度の幾何平均値(24週時)は、シムジア®100mg群で2.6及び13.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200mg群で9.0及び32.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、400mg群で7.6及び67.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MTX非併用下での抗体陽性例(18例、15.5%)及び陰性例(98例、84.5%)における血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度の幾何平均値(24週時)は、4.5及び27.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

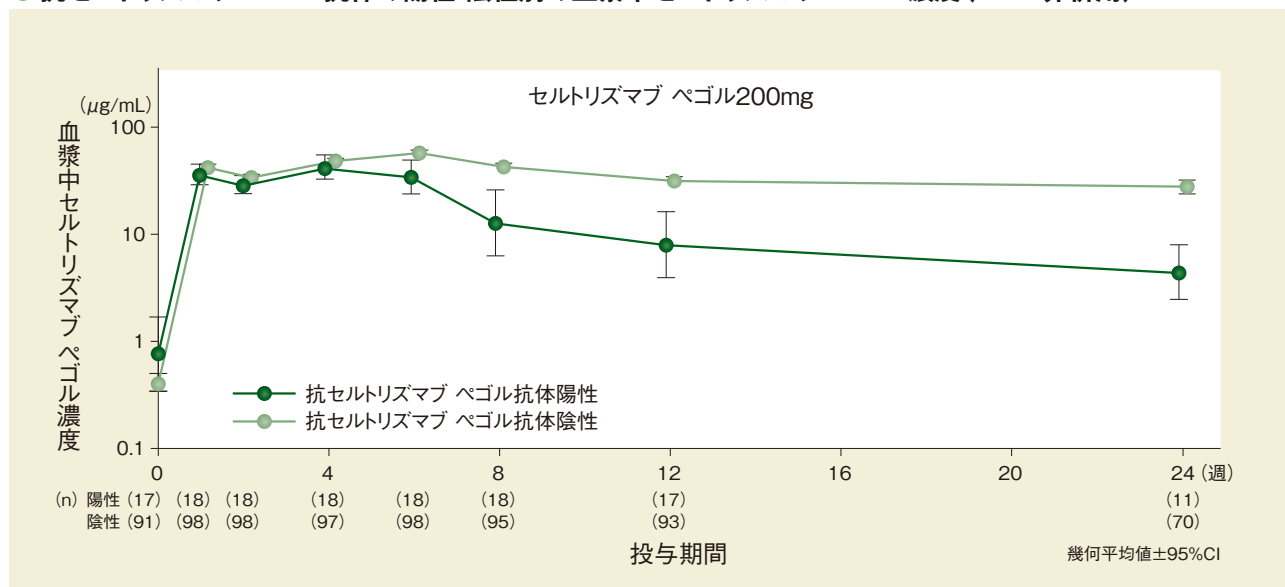
MTX併用下、早期RA患者対象試験において、抗体陽性例(14例、8.8%)及び陰性例(145例、91.2%)における血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度の幾何平均値(52週時)は、11.1及び30.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

#### ● 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 (MTX併用)

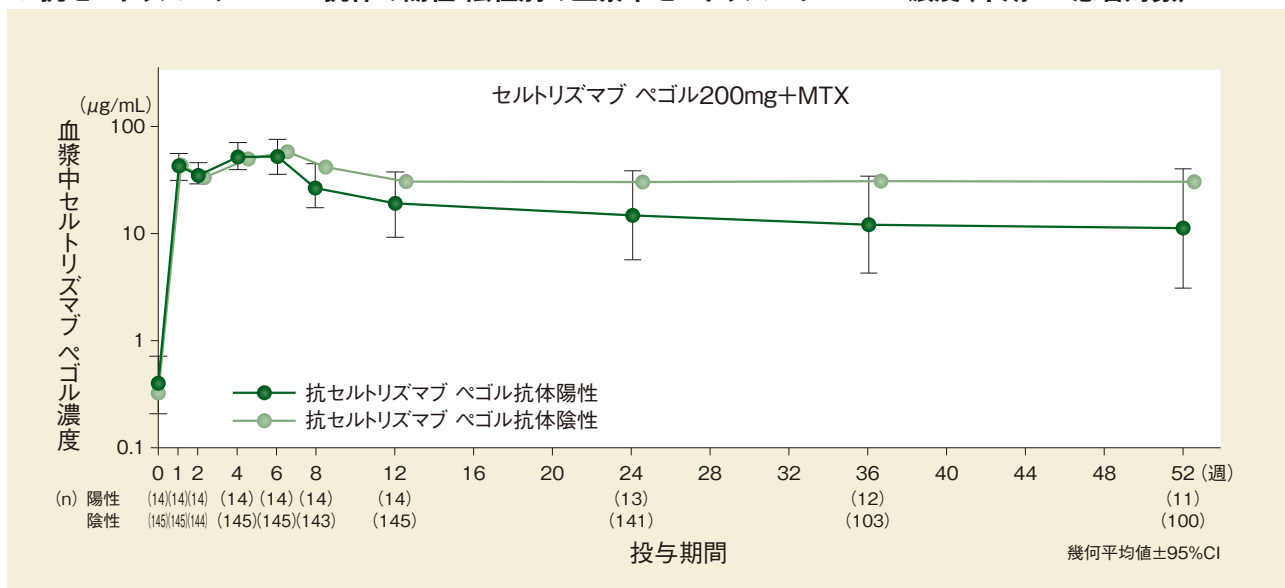


# 薬物動態

## ● 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 (MTX非併用)



## ● 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 (早期RA患者対象)



### 4. 効能又は効果 (抜粋)

○関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

### 6. 用法及び用量 (抜粋)

〈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。

### 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]

## 吸収(健康成人:外国人データ)<sup>16)</sup>

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とき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

### ①分布(健康成人:外国人データ)<sup>17)</sup>

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)<sup>6)</sup>

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 $\mu$ g/mL、臍帯血で定量下限(0.032 $\mu$ g/mL)未満～0.048 $\mu$ 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 $\mu$ g/mL(新生児/母親比:0.09%)、1例で0.485 $\mu$ g/mL(新生児/母親比:4.49%)であった。

6) Mariette X. et al.: Ann Rheum Dis. 77: 228-233, 2018(CIM-00650)  
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)<sup>18)</sup>

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 $\mu$ g/mL)未満～0.0758 $\mu$ 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。

18) Clowse MEB. et al.: Ann Rheum Dis. 76: 1890-1896, 2017(CIM-00598)  
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)<sup>19)</sup>

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、炎症組織に効果的に分布した。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。

19) Palframan R. et al.: J Immunol Methods. 348: 36-41, 2009(CIM-00022)  
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<sup>20)</sup>。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AUC<sub>0-24</sub>は約60%、C<sub>max</sub>は約50%、トラフ濃度は約80%減少すると予測された<sup>21)</sup>。

なお、セルトリズマブ ペゴルの抗原結合フラグメント(Fab')はたん白質から成り、たん白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。

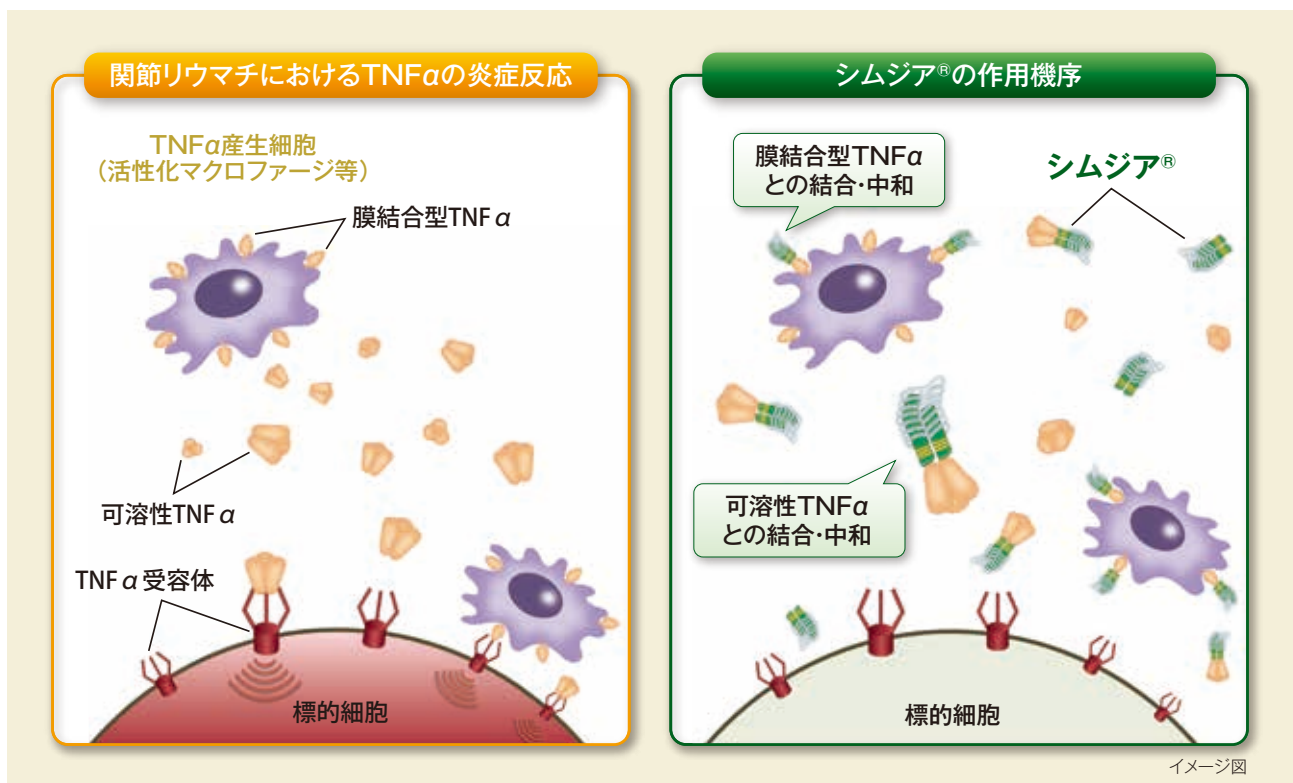
# 薬効薬理

## 作用機序

セルトリズマブ ペゴルは、ヒトTNF $\alpha$ に特異性を有する遺伝子組換えヒト化抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体の抗原結合フラグメント(Fab')にポリエチレングリコール(PEG)を結合させた化合物である。ヒトTNF $\alpha$ に対して強力な結合親和性を示し<sup>22)</sup>、その生物活性を選択的かつ強力に中和するとともに<sup>22)</sup>、単球からの炎症性サイトカインの産生を抑制する<sup>23)</sup>。

セルトリズマブ ペゴルは、Fc領域を持たないことより、免疫担当細胞に対して補体依存性細胞傷害(CDC)作用、抗体依存性細胞傷害(ADCC)作用を生じず<sup>24)</sup>、また、膜結合型TNF $\alpha$ との結合後の細胞内情報伝達様式より、アポトーシス誘発などの細胞傷害を生じないことが示唆されている<sup>25, 26)</sup>。

なお、PEGを結合させたことで、たん白分解を受けにくく、作用の持続が期待できるとともに、炎症部位に集積しやすい可能性が示唆されている<sup>19)</sup>。



## 非臨床試験

### ① TNF $\alpha$ に対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

セルトリズマブ ペゴルの遺伝子組換えヒトTNF $\alpha$  (rhTNF $\alpha$ ) 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 $\alpha$ に対する結合親和性

抗TNF $\alpha$ 薬	Kd (pM) <sup>a)</sup>
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)
エタネルセプト	33.2 (6.2)

a) Kd (解離定数) はセルトリズマブ ペゴルは4回、他の抗TNF $\alpha$ 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 $\alpha$ 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')<sub>2</sub> に捕捉させた後、各濃度のrhTNF $\alpha$  を注入し、抗TNF $\alpha$ 薬と反応させた。解離試験では、rhTNF $\alpha$  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 $\alpha$ 薬とrhTNF $\alpha$ の結合反応速度パラメータを算出した。

### ② TNF $\alpha$ の生物活性に対する中和作用 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

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 $\alpha$ 中和作用をrhTNF $\alpha$ 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 $\alpha$ によるL929細胞の細胞傷害活性に対して阻害作用を示し (IC<sub>90</sub>=3ng/mL)、rhTNF $\alpha$ の生物活性に対する中和作用が認められた。

#### rhTNF $\alpha$ の細胞傷害作用に対する阻害作用

抗TNF $\alpha$ 薬	rhTNF $\alpha$ の細胞傷害作用に対する阻害作用 [IC <sub>90</sub> (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
エタネルセプト	0.7

IC<sub>90</sub>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 $\alpha$ を処置し、各濃度の抗TNF $\alpha$ 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°C、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。

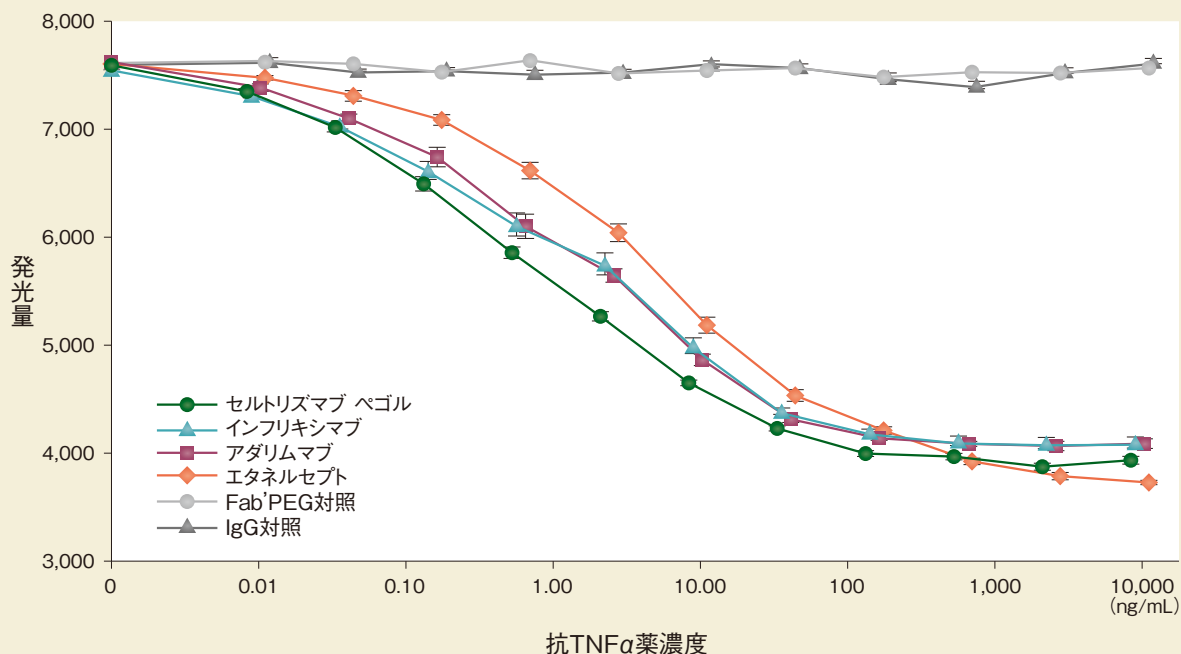


## ③膜結合型TNF $\alpha$ との結合活性及び中和作用 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

細胞表面に膜結合型ヒトTNF $\alpha$  (mTNF $\alpha$ )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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 発現/応答細胞を用いて、セルトリズマブ ペゴルのmTNF $\alpha$ 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 $\alpha$ 活性を低下させ、mTNF $\alpha$ の生物活性に対する中和作用を示した。

### ●膜結合型TNF $\alpha$ に対する中和作用

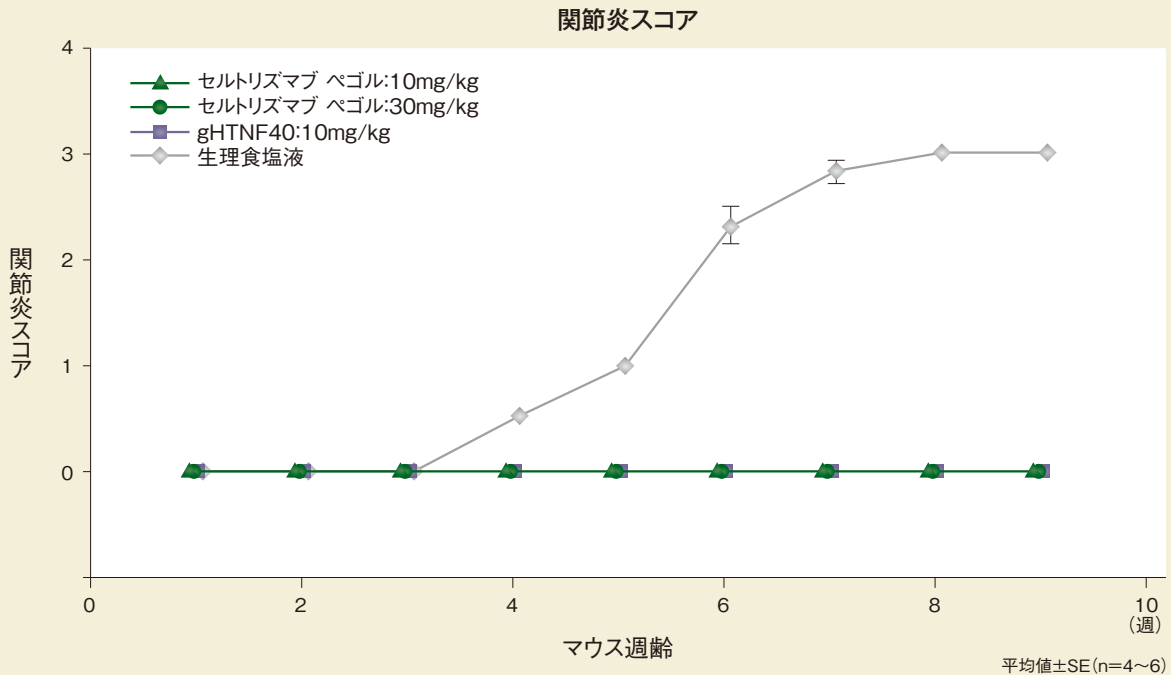


**試験方法** A549-Luc TNF $\alpha$ 応答細胞を一晩培養してコンプレント単層を形成させた後、TNF $\alpha$ 発現細胞 (NS0クローン23) と各濃度 (0.01~10,000ng/mL) の抗TNF $\alpha$ 薬 (セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト) 又は対照抗体 (IgG対照 (ヒトIgG1 $\kappa$ ) 及びFab'PEG対照 (A33 Fab'PEG)) を添加して37°C、24時間培養した後、プレートリーダーを用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

#### ④ 関節炎に対する抑制作用 (マウス)<sup>27)</sup>

多発性関節炎モデルであるヒトTNF $\alpha$ 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 <sup>a)</sup>	1	1	3	0	0	0	0
セルトリズマブ ペゴル 30mg/kg	4 <sup>b)</sup>	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<sup>\*\*</sup>を行い、9週齢の時点で足関節の病理組織学的検査<sup>\*\*\*</sup>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*)<sup>23)</sup>

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 $\alpha$ 及びIL-1 $\beta$ 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 $\alpha$ (pg/mL)	IL-1 $\beta$ (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
エタネルセプト		5,399.90	2,518.30
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 $\alpha$ 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 $\kappa$ ) 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 $\alpha$ 及びIL-1 $\beta$ ) 濃度をELISAで測定した。

### ■ 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 $\alpha$ 及びIL-1 $\beta$ 産生に対するセルトリズマブ ペゴルのIC<sub>50</sub>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 <sub>50</sub> の平均 (2回の試験の値)	
		TNF $\alpha$ (ng/mL)	IL-1 $\beta$ (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)

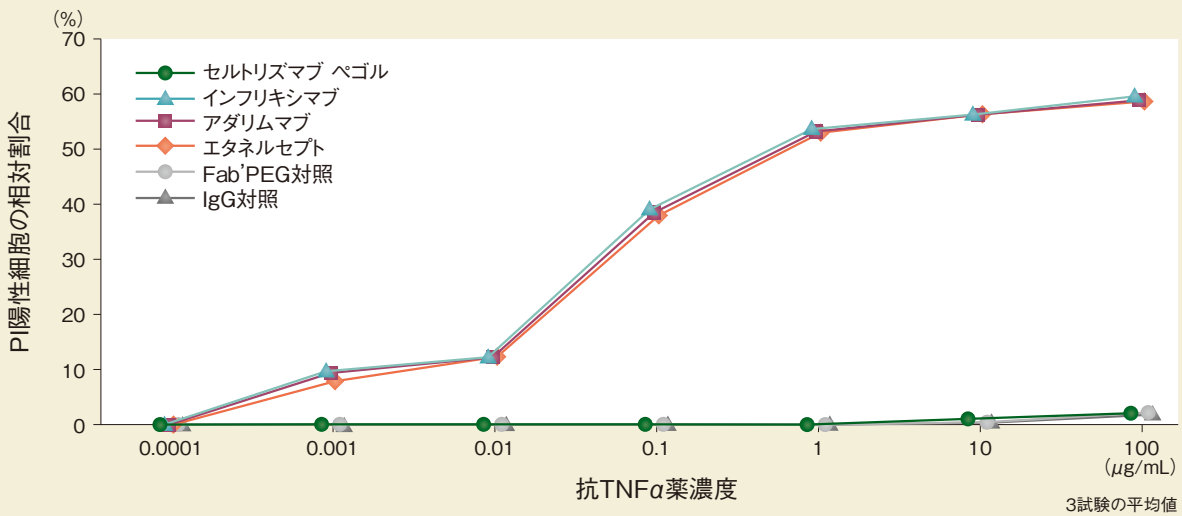
LPS処置濃度は100ng/mL

**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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 及びIL-1 $\beta$ ) 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*)<sup>24)</sup>

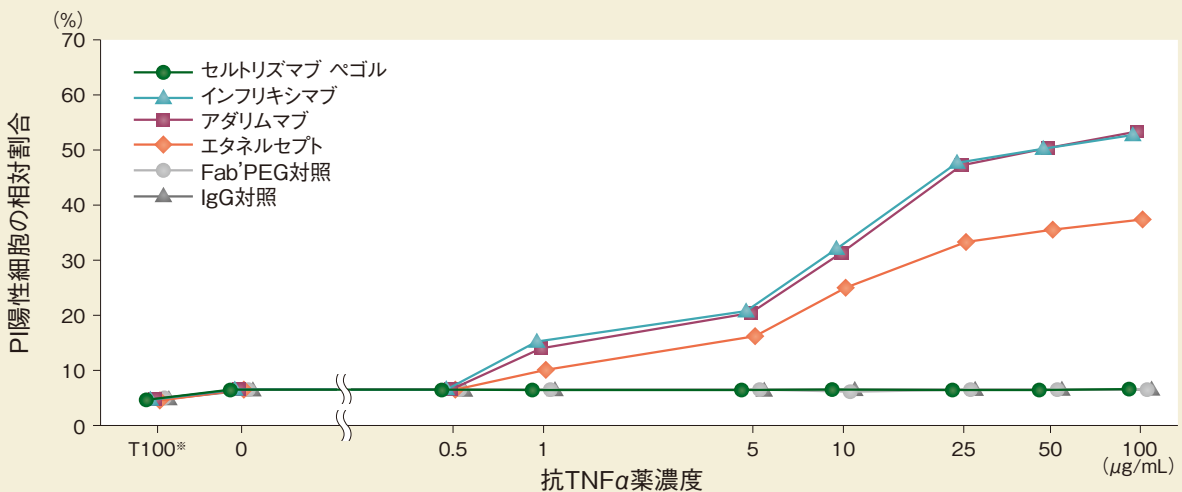
ヒトTNF $\alpha$ を高頻度に発現するTNF6.5細胞を用いて、セルトリズマブ ペゴルの補体依存性細胞傷害(CDC)活性及び抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性をPI(propidium iodide)を細胞毒性の指標として検討した。セルトリズマブ ペゴルは、CDC及びADCCに基づく細胞毒性を惹起しないことが認められた。これは、セルトリズマブ ペゴルがFc領域を有さないためと考えられた。

### ● CDC



**試験方法** 各濃度(0.0001~100 $\mu\text{g/mL}$ )の抗TNF $\alpha$ 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 $\kappa$ )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(100 $\mu\text{L/well}$ )を添加して、37 $^{\circ}\text{C}$ 、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。

### ● ADCC



※:標的細胞(TNF6.5細胞)のみに抗TNF $\alpha$ 薬(100 $\mu\text{g/mL}$ )を添加

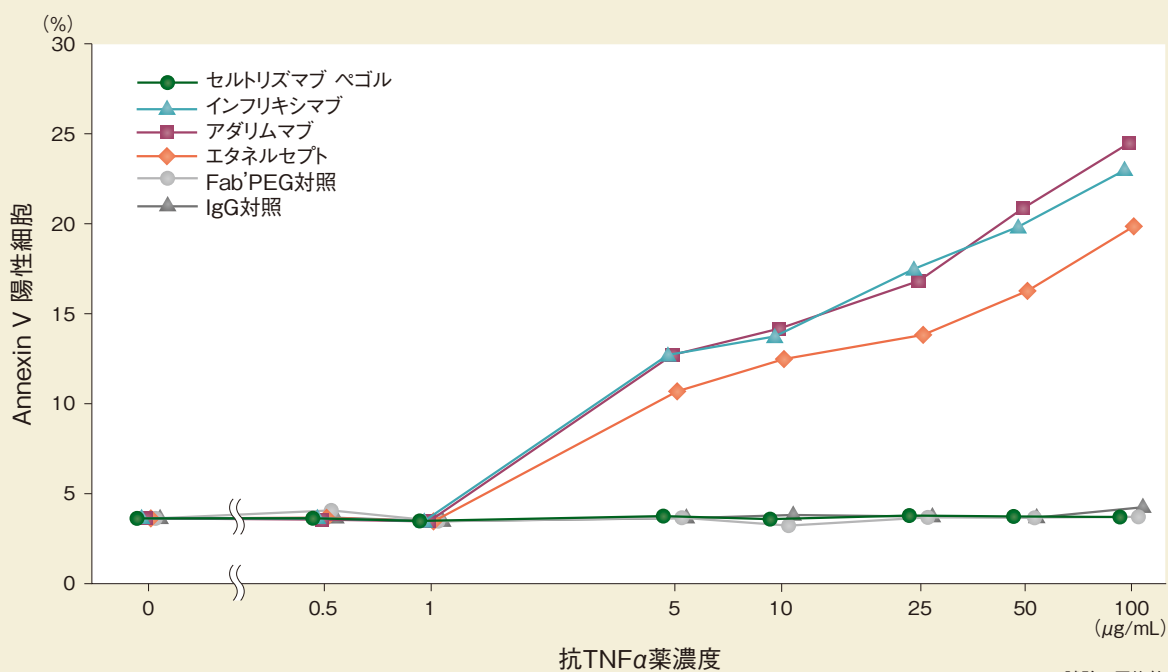
**試験方法** 各濃度(0.5~100 $\mu\text{g/mL}$ )の抗TNF $\alpha$ 薬(セルトリズマブ ペゴル、インフリキシマブ、アダリムマブ又はエタネルセプト)又は対照抗体(IgG対照(ヒトIgG1 $\kappa$ )、Fab'PEG対照(A33 Fab'PEG))にTNF6.5細胞及びエフェクター細胞であるヒト末梢血由来リンパ球(CD14陰性単核細胞)を添加して37 $^{\circ}\text{C}$ 、4時間培養した。その後、PIにて染色し、PI陽性細胞をフローサイトメトリー(FACS)により測定した。

## 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*)<sup>25, 26)</sup>

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<sup>25)</sup>。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<sup>26)</sup>。

26) Nesbitt A. et al.: Inflamm Bowel Dis. 13: 1323-1332, 2007 (CIM-00074)  
 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 (0.5~100 $\mu\text{g/mL}$ )の抗TNF $\alpha$ 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 $\kappa$ )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。



# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 安全性薬理試験<sup>28)</sup>

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 $\alpha$ 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、カンクイザルTNF $\alpha$ とは交差反応性を有することから、カンクイザルを用いて、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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/mLで弱い赤血球凝集がみられたものの、33,330 $\mu$ g/mLで溶血はみられず、3,333 $\mu$ 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<sup>29-36)</sup>

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 <sup>29)</sup>		カンクイザル	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 <sup>29)</sup>		カンクイザル	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 <sup>30)</sup>	受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット	静脈内 <sup>a)</sup>	cTN3PF <sup>d)</sup> 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 <sup>b)</sup>	cTN3PF <sup>d)</sup> 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 <sup>c)</sup>	cTN3PF <sup>d)</sup> 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 <sup>31)</sup>	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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\alpha$ Fab' (セルトリズマブ ペゴルの相同分子)、ラットTNF $\alpha$ に対する交差反応性を有する。

# 安全性薬理試験及び毒性試験

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 <sup>32)</sup>		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 <sup>29)</sup>		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	セルトリスマブ ペ ゴルの細胞内取り 込み <sup>33)</sup>	ヒトマクロファージ	<i>in vitro</i>	0.1mg/mL	セルトリスマブ ペゴルの細胞内取り込み における膜結合型TNF $\alpha$ 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 <sup>33)</sup>	ヒト及び カニクイザル血液	<i>in vitro</i>	0.1~100 $\mu$ g/mL	セルトリスマブ ペゴルによる膜結合型 TNF $\alpha$ への結合は約10 $\mu$ 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 <sup>33)</sup>	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 $\beta$ 及びTNF $\alpha$ 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 <sup>33)</sup>	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 <sup>33)</sup>	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はたん白質抗原の取 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 <sup>34)</sup>	カニクイザル 血漿	<i>in vitro</i>	0、200、600、 2000 $\mu$ g/mL	セルトリスマブ ペゴルはaPTTを延長さ せた	
		ヒト血漿	<i>in vitro</i>	0~1000 $\mu$ g/mL (6.2~200 $\mu$ g/mLで 詳細検討)	セルトリスマブ 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 <sup>35)</sup>	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	セルトリスマブ 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 セルトリスマブ 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 <sup>36)</sup>	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

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 $\alpha$ 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( $\kappa$ 鎖)1分子と229個のアミノ酸残基からなるH鎖( $\gamma$ 1鎖)断片1分子からなる修飾タンパク質。

分子式：H鎖 C<sub>1081</sub>H<sub>1662</sub>N<sub>284</sub>O<sub>338</sub>S<sub>10</sub>

L鎖 C<sub>1036</sub>H<sub>1596</sub>N<sub>272</sub>O<sub>334</sub>S<sub>6</sub>

分子量：約90,000

## 製剤学的事項

### 製剤の安定性

シムジア<sup>®</sup>皮下注200mg シリンジ／オートクリックス<sup>®</sup>

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 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C	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 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C/ 60 $\pm$ 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 $^{\circ}$ C及び30 $^{\circ}$ C		5 $^{\circ}$ Cで3日、30 $^{\circ}$ Cで4日、 5 $^{\circ}$ Cで4日、30 $^{\circ}$ Cで3日、 5 $^{\circ}$ Cで3日、30 $^{\circ}$ C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 $\cdot$ hr 以上及び総近紫外蛍光: 200W $\cdot$ hr/m <sup>2</sup> 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\*、エンドトキシン\*、力価、含量  
(\*：光苛酷試験では未実施)

シムジア<sup>®</sup>皮下注200mg オートクリックス<sup>®</sup>

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 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C	オートクリックス <sup>®</sup>	24箇月	変化なし

## 取扱い上の注意

**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 $^{\circ}$ Cで保存

**有効期間**

2年

安全性薬理試験  
及び  
毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見他

# 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
効能・効果追加承認年月		2015年5月 関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)
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	2020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。	

# 主要文献

- 1) 竹内勤.: 日薬理誌. 129: 182-185, 2007 (R-06121)
- 2) Elliott MJ. et al.: Lancet. 344: 1105-1110, 1994 (R-06120)
- 3) Maini RN. et al.: Annu Rev Med. 51: 207-229, 2000 (R-04414)
- 4) Maini RN. et al.: Lancet. 354: 1932-1939, 1999 (R-06119)
- 5) Moreland LW. et al.: Ann Intern Med. 130: 478-486, 1999 (R-06118)
- 6) Mariette X. et al.: Ann Rheum Dis. 77: 228-233, 2018 (CIM-00650)
- 7) 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 (DIR120220) (CZP-12079)
- 8) 承認時評価資料: 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
- 9) 承認時評価資料: 国内第II/III相用量反応試験成績 CDP870-041試験 (DIR120164) (CZP-12060)
- 10) 承認時評価資料: 海外第I相試験成績 PHA-024試験 (DIR120167) (CZP-12063)
- 11) 承認時評価資料: 海外第III相二重盲検比較試験成績 RAPID1、RAPID2 (DIR120166) (CZP-12062)
- 12) 承認時評価資料: 国内長期継続投与試験成績 CDP870-071試験 (DIR120168) (CZP-12064)
- 13) 承認時評価資料: 国内第III相二重盲検比較試験成績 RA0006試験 (DIR120165) (CZP-12061)
- 14) 承認時評価資料: 国内長期継続投与試験成績 RA0007試験 (DIR120169) (CZP-12065)
- 15) 承認時評価資料: 国内第III相二重盲検比較試験成績 RA0096試験 (DIR150035) (CZP-12129)
- 16) 承認時評価資料: 海外第I相試験成績 CDP870-003試験 (DIR120171) (CZP-12067)
- 17) 承認時評価資料: 海外第I相試験成績 CDP870-001試験 (DIR120178) (CZP-12074)
- 18) Clowse MEB. et al.: Ann Rheum Dis. 76: 1890-1896, 2017 (CIM-00598)
- 19) Palframan R. et al.: J Immunol Methods. 348: 36-41, 2009 (CIM-00022)
- 20) 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 (DIR120195) (CZP-12092)
- 21) 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 (DIR120190) (CZP-12087)
- 22) 承認時評価資料: TNF $\alpha$ に対する結合親和性及び中和作用 (DIR120184) (CZP-12081)
- 23) 承認時評価資料: サイトカイン産生に対する抑制作用 (DIR120185) (CZP-12082)
- 24) 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 (DIR120186) (CZP-12083)
- 25) 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 (DIR120187) (CZP-12084)
- 26) Nesbitt A. et al.: Inflamm Bowel Dis. 13: 1323-1332, 2007 (CIM-00074)
- 27) 承認時評価資料: ヒトTNF $\alpha$ トランスジェニックマウスの関節炎に対する抑制作用 (DIR120189) (CZP-12086)
- 28) 承認時評価資料: 安全性薬理試験 (DIR120196) (CZP-12093)
- 29) 承認時評価資料: 単回及び反復投与毒性試験 (DIR120197) (CZP-12094)
- 30) 承認時評価資料: 生殖発生毒性試験 (DIR120198) (CZP-12095)
- 31) 承認時評価資料: 遺伝毒性試験 (DIR120199) (CZP-12096)
- 32) 承認時評価資料: 局所刺激性試験 (DIR120200) (CZP-12097)
- 33) 承認時評価資料: 毒性発現の機序に関する試験 (DIR120201) (CZP-12098)
- 34) 承認時評価資料: APTTに対する影響 (DIR120202) (CZP-12099)
- 35) 承認時評価資料: 反復皮下投与したカニ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 (DIR120203) (CZP-12100)
- 36) 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 (DIR120204) (CZP-12101)

## 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。

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号  
TEL: 0120-189-371



# 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

## 発売

名称：アステラス製薬株式会社

住所：東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号



## ●ACR (American College of Rheumatology) 改善基準

RAの臨床的改善を評価する指標であり、アメリカリウマチ学会から提唱された。ACRコアセット(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

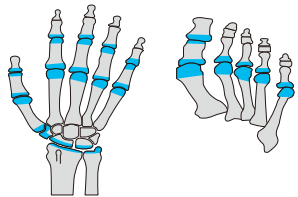
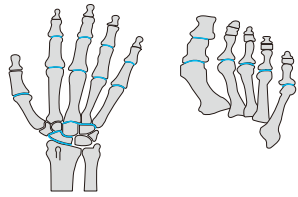
① 圧痛関節数(68関節中)
② 腫脹関節数(66関節中)
③ 次の5項目の測定値のうち3項目以上 ・患者による疼痛評価、・患者による疾患活動性の全般的評価*、・医師による疾患活動性の全般的評価*、 ・患者による身体機能の評価(HAQ-DI)、・赤沈値(ESR)又はCRP値

※:患者及び医師による疾患活動性の全般的評価は、すべての試験を通してVisual Analogue Scale (VAS)に基づき判定を行った。  
 Felson DT. et al.: Arthritis Rheum. 38(6): 727-735, 1995

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

RA患者の関節破壊の程度を、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(1関節を基節骨側と中足骨側に分け、それぞれを0~5点で評価し、合計する) ・その他のすべての関節は0~5点  合計スコア0点~280点 [手160点(片手16カ所×5点=80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、完全脱臼	・すべての関節が0~4点  合計スコア0点~168点 [手120点(片手15カ所×4点=60点)] [足48点(片足6カ所×4点=24点)]
mTSS合計スコア			最大448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	骨びらんの修復(臨床的意味の有無は不明)

van der Heijde D.: J Rheumatol. 27(1): 261-263, 2000

## ●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。8種類のカテゴリー(着衣と身繕い、起立、食事、歩行、衛生、動作、握力、一般日常活動)に分類し、日常生活動作を行う上での困難性の程度について20項目の質問を行う。各質問について、困難性の程度を0~3点(0点:「何も支障はない」~3点:「行うことができない」)で採点し、カテゴリー内の各質問で最も高いスコアを採用し、その合計を活動性カテゴリーの数で割った数値をHAQ-DIとする。

Bruce B. et al.: Health Qual Life Outcomes. 1(20): 2003

Devices designed  
in partnership with



**GOOD GRIPS**

CIMZIA<sup>®</sup>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 ユーシービージャパン株式会社  
東京都新宿区西新宿8-17-1

発売 アステラス製薬株式会社  
東京都中央区日本橋本町2-5-1

〔文献請求先及び問い合わせ先〕 メディカルインフォメーションセンター ☎ 0120-189-371  
〔医薬品情報サイト〕 <https://amn.astellas.jp/>

(2022年11月作成)INF-KA

CIM11001Z16  
JP-P-CZ-RA-2200423