

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成[一部2018(2019年更新版)に準拠]

ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤

シリンジ:薬価基準収載

オートインジェクター:薬価基準収載

シンポニー[®] 皮下注 50mg シリンジ
皮下注 50mg オートインジェクター

ゴリムマブ(遺伝子組換え)製剤
Simponi[®] Subcutaneous Injection

生物由来製品 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

| | | |
|-------------------------------|---|-----------------|
| 剤形 | 注射剤(プレフィルドシリンジ、オートインジェクター) | |
| 製剤の規制区分 | 生物由来製品、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 | |
| 規格・含量 | 1シリンジ0.5mL又はオートインジェクター0.5mL中に ゴリムマブ(遺伝子組換え)50mg含有 | |
| 一般名 | 和名:ゴリムマブ(遺伝子組換え)[JAN] 洋名:Golimumab(Genetical Recombination)[JAN] | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | | 50mgシリンジ |
| | 製造販売承認年月日 | 2011年7月1日 |
| | 製造販売一部変更承認年月日: | 2017年3月30日* |
| | 2019年3月8日 | 50mg オートインジェクター |
| 薬価基準収載年月日 | 2011年9月12日 | 2019年5月29日 |
| 発売年月日 | 2011年9月16日 | 2019年5月29日 |
| *効能・効果及び用法・用量追加による | | |
| 開発・製造販売 (輸入)・提携・ 販売会社名 | 製造販売元:ヤンセンファーマ株式会社 発売元:田辺三菱製薬株式会社 | |
| 医薬情報担当者の 連絡先 | | |
| 問い合わせ窓口 | ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイヤル:0120-183-275 FAX:0120-275-831 (土・日・祝日および会社休日を除く) 医薬品情報サイト: https://www.janssenpro.jp 田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル 0120-753-280 受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日・会社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ: https://medical.mt-pharma.co.jp | |

本IFは2021年10月改訂(第4版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I . 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 2

II . 名称に関する項目

- 1. 販売名 3
- 2. 一般名 3
- 3. 構造式又は示性式 3
- 4. 分子式及び分子量 3
- 5. 化学名(命名法) 3
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
- 7. CAS 登録番号 3

III . 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 4
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
- 3. 有効成分の確認試験法 4
- 4. 有効成分の定量法 4

IV . 製剤に関する項目

- 1. 剤形 5
- 2. 製剤の組成 5
- 3. 注射剤の調製法 5
- 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 5
- 5. 製剤の各種条件下における安定性 6
- 6. 溶解後の安定性 6
- 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 6
- 8. 生物学的試験法 6
- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
- 10. 製剤中の有効成分の定量法 6
- 11. 力価 6
- 12. 混入する可能性のある夾雑物 6
- 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 6
- 14. その他 6

V . 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 7
- 2. 用法及び用量 8
- 3. 臨床成績 12

VI . 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 45
- 2. 薬理作用 45

VII . 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 51
- 2. 薬物速度論的パラメータ 55
- 3. 吸収 56
- 4. 分布 56
- 5. 代謝 57
- 6. 排泄 57
- 7. トランスポーターに関する情報 58
- 8. 透析等による除去率 58

| | |
|------------------------------------|-----|
| Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | |
| 1. 警告内容とその理由 | 59 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 61 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 61 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 61 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 61 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 63 |
| 7. 相互作用 | 66 |
| 8. 副作用 | 66 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 84 |
| 10. 過量投与 | 84 |
| 11. 適用上の注意 | 84 |
| 12. その他の注意 | 84 |
| Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 | |
| 1. 薬理試験 | 86 |
| 2. 毒性試験 | 86 |
| Ⅹ. 管理的事項に関する項目 | |
| 1. 規制区分 | 88 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 88 |
| 3. 貯法・保存条件 | 88 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 88 |
| 5. 承認条件等 | 88 |
| 6. 包装 | 89 |
| 7. 容器の材質 | 89 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 89 |
| 9. 国際誕生年月日 | 89 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 89 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 89 |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 90 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 90 |
| 14. 再審査期間 | 90 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 90 |
| 16. 各種コード | 90 |
| 17. 保険給付上の注意 | 90 |
| Ⅺ. 文献 | |
| 1. 引用文献 | 91 |
| 2. その他の参考文献 | 92 |
| Ⅻ. 参考資料 | |
| 1. 主な外国での発売状況 | 93 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 98 |
| Ⅼ. 備考 | |
| その他の関連情報 | 100 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

関節リウマチ(以下、RA)、潰瘍性大腸炎(以下、UC)等の病態には、種々の炎症性サイトカインが深く関わっていることが明らかとなり、これらを標的とした治療法が開発されている。1998年に米国で抗腫瘍壊死因子(以下、TNF) α モノクローナル抗体製剤が上市されて以来、RAやUCをはじめとする様々な炎症性疾患に対して生物学的製剤の有効性及び安全性に関する研究や臨床試験が行われている。RAに対しては、臨床的症状の改善に加え、真のエンドポイントである関節破壊の進展抑制効果を示すことが報告され^{※1}、また、UCに対しては、重症度と罹患範囲に応じて薬剤が選択され、抗TNF α モノクローナル抗体は、既存治療に効果不十分な中等症から重症の活動性UCの治療薬として位置づけられている。^{※1}

シンボニー[®](一般名ゴリムマブ)は、免疫介在性炎症性疾患の治療を目的として、米国セントコア社(現Janssen Biotech, Inc.)で開発されたヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体である。シンボニー[®]はヒト免疫グロブリンを産生するトランスジェニックマウスにヒトTNF α を免疫することにより創製された^{※2}、ヒト免疫グロブリンG1(IgG1)のアミノ酸配列を有する製剤である。

シンボニー[®]はRAに対して4週に1回、UCに対して初回投与の後は2週後、以後は4週に1回の皮下注射を用法としている。プレフィルドシリンジ製剤及びオートインジェクター製剤として供給されるため、薬剤調製が不要な製剤である。RAに対して、米国では2009年4月、欧州では2009年10月に承認され、2020年4月現在、105の国と地域で承認されている。本邦では、田辺三菱製薬株式会社とヤンセンファーマ株式会社との共同開発により臨床試験を開始した。RA患者を対象としてシンボニー[®]を4週間隔で皮下投与したこれらの臨床試験において、RAに対する症状及び徴候の軽減、身体機能改善及び関節破壊進展抑制効果、並びに安全性が審査され、2011年7月、国内において「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・効果として承認された。

また、UCに対しては、国内外の臨床試験の結果、中等症から重症の日本人UC患者に対するゴリムマブの導入療法及び維持療法の有効性及び安全性が審査され、2017年3月、国内において「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)」を効能・効果として追加承認された。

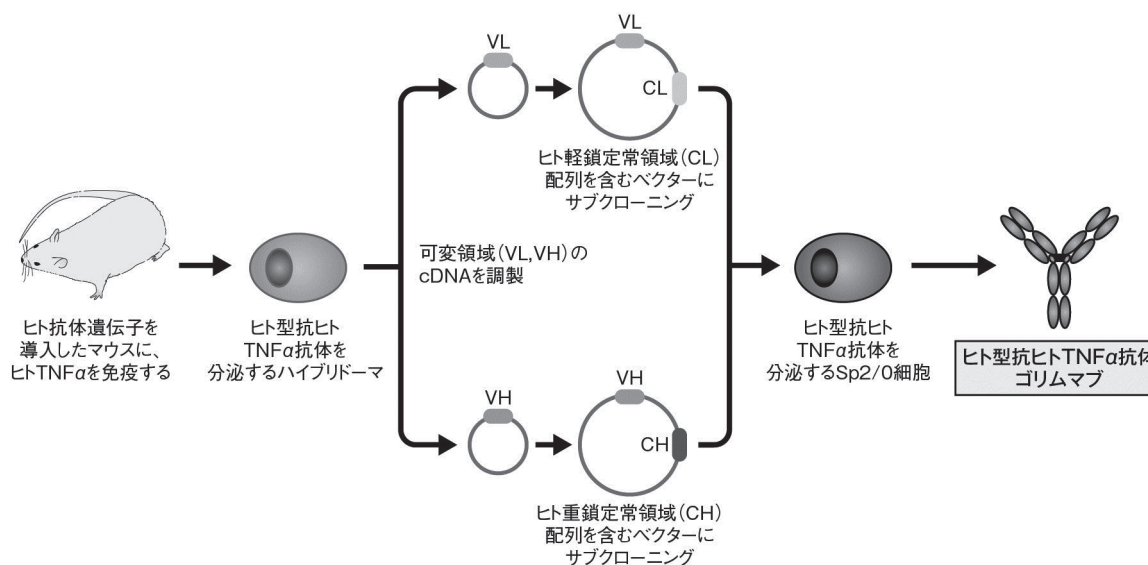
さらに、患者を含めたシンボニー[®]使用時の利便性向上を目的としてシンボニー[®]皮下注50mgオートインジェクターの剤形追加の製造販売承認を申請し、2019年3月に承認された。

なお、8年間の再審査期間を経て2021年1月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を受けた。

※1 潰瘍性大腸炎治療指針(2015年3月改訂). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班) 平成26年度分担研究報告書 別冊; 2015. p.4-11.

※2 トランスジェニックマウス法

シンボニー[®]の製法(トランスジェニックマウス法)



遺伝子発現構成体の調製(社内資料)²⁾より改変

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. トランスジェニックマウスにヒトTNF α を免疫することにより創製された、ヒト免疫グロブリンG1(IgG1)のアミノ酸配列を有するヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤である。(「I.1.開発の経緯」の項参照)
2. 可溶性及び膜結合型のヒトTNF α との親和性を有する(*in vitro*)。(「VI.2(1)作用部位・作用機序、(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
3. 関節リウマチ^{※1}
4週に1回投与する皮下注射製剤である。^{※2}(「V.2.用法及び用量」の項参照)
潰瘍性大腸炎^{※3}
初回投与時に200mg、2週後に100mg、以後100mgを4週に1回投与する皮下注射製剤である。^{※2}(「V.2.用法及び用量」の項参照)
4. 有効性
関節リウマチ^{※1}
国内第II/III相二重盲検比較試験(メトトレキサート治療で効果不十分な関節リウマチ(RA)患者[52週]、メトトレキサートを含む疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)治療で効果不十分なRA患者[52週])において、RAの疾患活動性の抑制効果、関節破壊の進展抑制効果を示し、身体機能を改善した。(「V.3(2)臨床効果、(5)検証的試験」の項参照)
潰瘍性大腸炎^{※3}
国際共同試験(第II/III相二重盲検比較試験)、国内臨床試験(第III相二重盲検比較試験)において、既存治療(5-ASA製剤、経口ステロイド、免疫調節剤)で効果不十分な患者に対し、clinical response、clinical remission、mucosal healingが認められた。(「V.3(2)臨床効果、(5)検証的試験」の項参照)
5. 安全性
重大な副作用として、敗血症性ショック、敗血症、肺炎等の重篤な感染症、間質性肺炎、結核、脱髄疾患、重篤な血液障害、うっ血性心不全、重篤なアレルギー反応、ループス様症候群が報告されている。

なお、その他の副作用(5%以上)として、鼻咽頭炎、上気道感染、注射部位反応(紅斑、硬結、そう痒感、蕁麻疹等)が報告されている。(「VIII.8.副作用」の項参照)

※1 承認された効能又は効果 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

※2 承認された用法及び用量

< 関節リウマチ >

メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として100mgを4週に1回、皮下注射する。

< 潰瘍性大腸炎 >

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

※3 承認された効能又は効果 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名:シンボニー®皮下注50mgシリンジ

シンボニー®皮下注50mgオートインジェクター

(2)洋名:Simponi® Subcutaneous Injection

Simponi® Subcutaneous Injection autoinjector

(3)名称の由来:SymphonyとHarmonyに由来

2. 一般名

(1)和名(命名法):ゴリムマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2)洋名(命名法):Golimumab(Genetical Recombination)(JAN)、golimumab(INN)

(3)ステム:ヒト型モノクローナル抗体:-umab

3. 構造式又は示性式

ゴリムマブは、ヒト腫瘍壊死因子 α に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。

ゴリムマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1鎖)2分子及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2分子で構成される糖タンパク質(分子量:149,802~151,064)である。

4. 分子式及び分子量

重鎖:C₂₂₂₂H₃₄₂₇N₅₉₅O₆₈₀S₁₇、分子量49,900.67

軽鎖:C₁₀₄₃H₁₆₀₈N₂₈₀O₃₃₃S₅、分子量23,557.93

分子量:149,802~151,064

5. 化学名(命名法)

日本名:

ゴリムマブは、ヒト腫瘍壊死因子 α に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。

ゴリムマブは、マウスミエローマ(Sp2/0)細胞により産生される。

ゴリムマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1鎖)2分子及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2分子で構成される糖タンパク質(分子量:149,802~151,064)である。

英名:

Golimumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human tumor necrosis factor α .

Golimumab is produced in mouse myeloma (Sp2/0) cells.

Golimumab is a glycoprotein (molecular weight:149,802-151,064) composed of 2 H-chain (γ 1-chain) molecules consisting of 456 amino acid residues each and 2 L-chain (κ -chain) molecules consisting of 215 amino acid residues each.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号:CNTO148

7. CAS登録番号

476181-74-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH:5.2～5.8

2. 有効成分の各種条件下における安定性

3. 有効成分の確認試験法

二重免疫拡散法、ペプチドマップ法

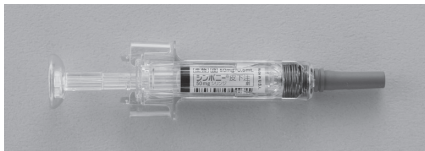

4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法(波長280nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

| | | |
|-------|--|---|
| 販売名 | シンポニー®皮下注 50mgシリンジ | シンポニー®皮下注 50mgオートインジェクター |
| 剤形の区別 | 水性注射剤(プレフィルドシリンジ)  | 水性注射剤(オートインジェクター)  |
| 有効成分 | (1シリンジ0.5mL又はオートインジェクター0.5mL中)ゴリムマブ(遺伝子組換え)50mg含有 | |
| 色・性状 | 無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液 | |

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH:5.2～5.8

浸透圧比:約0.9(生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1シリンジ0.5mL又はオートインジェクター0.5mL中にゴリムマブ(遺伝子組換え)を50mg含有

(2) 添加物

1シリンジ0.5mL又はオートインジェクター0.5mL中に下記を含有

D-ソルビトール20.5mg、L-ヒスチジン0.44mg、ポリソルベート80 0.075mg

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

本剤は水溶性注射剤のため、溶解液はない。また、プレフィルドシリンジ製剤でかつ皮下投与であるため、使用時に用いる容器/用具はない。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性⁴⁹⁾

シンボニー[®]皮下注50mgシリンジ/オートインジェクター

| 試験名 | 保存条件/保存期間 | 包装形態/表示量 | 試験結果 |
|---------|--|---------------------------------|--|
| 長期保存試験 | 2～8℃/36か月間 | プレフィルドシリンジ/50mg製剤 | 規格内 |
| | 2～8℃/36か月間 | オートインジェクター/50mg製剤 | 規格内 |
| 苛酷試験 | 35℃/3か月間 | プレフィルドシリンジ/50mg製剤 | 純度試験、電荷不均一性、半透明物質、不溶性微粒子、ピストンの移動抵抗及び生物活性に経時的な変化が認められたが、規格内であった*。 |
| 熱サイクル試験 | -18℃/3日以上→25℃/3日 →5℃/1日以上→-18℃/ 3日以上保存 上記を1サイクルとし、3サイ クル目終了後に5℃で1日保存 | プレフィルドシリンジ/50mg製剤 | 規格内* |
| 光安定性試験 | 総照度:120万lux・hr 総近紫外放射エネルギー: 200W・h/m ² | プレフィルドシリンジ/50mg製剤 | 性状の変化、純度及び生物活性の低下が認められた。 |
| | | プレフィルドシリンジの2次包装品 (遮光)/50mg製剤 | 規格内 |

試験項目:性状、pH、純度試験、電荷不均一性、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、ピストンの移動抵抗(長期保存試験、苛酷試験、熱サイクル試験のみ)、生物活性、含量、エンドトキシン(長期保存試験のみ)、採取容量(長期保存試験、熱サイクル試験のみ)

*添付文書に記載のある貯法以外で保存された製剤(プレフィルドシリンジ及びオートインジェクター)の安定性を担保する試験結果ではない。

参考情報

| 保存条件/保存期間 | 包装形態/表示量 | 試験結果 |
|-------------|------------------------------|------|
| 23～27℃/30日間 | プレフィルドシリンジ/オートインジェクター/50mg製剤 | 規格内 |

試験項目:性状、pH、純度試験、電荷不均一性、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、ピストンの移動抵抗、生物活性、含量、エンドトキシン、採取容量

米国の添付文書(2019年9月版) Storage and Handlingより抜粋

遮光し、凍結を避け2～8℃で保存すること

ただし、包装された状態(遮光された状態)であれば、冷蔵庫から取り出した後、25℃以下で保存することも可能であるが、30日以内に使用すること

Storage and Handling (全文)

Refrigerate SIMPONI at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) in the original carton to protect from light until the time of use. Do not freeze. Do not shake. Do not use SIMPONI beyond the expiration date (EXP) on the carton or the expiration date on the prefilled syringe (observed through the viewing window) or the prefilled SmartJect autoinjector.

If needed, SIMPONI may be stored at room temperature up to 77°F (25°C) for a maximum single period of 30 days in the original carton to protect from light. Once a syringe or autoinjector has been stored at room temperature, do not return the product to the refrigerator. If not used within 30 days at room temperature, discard SIMPONI.

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

二重免疫拡散法

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法(波長280nm)

11. 力価

生物活性(培養細胞法)

12. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

針カバーは、乾燥天然ゴム(ラテックス類縁物質)を含むため、ラテックスに過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

(解説)

効能・効果に関する解説については、V.3(2)臨床効果の以下の項参照。

関節リウマチ

<国内>

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(メトレキサート併用試験:JNS012-JPN-03試験)

- 1)症状の軽減
- 2)関節破壊の進展防止

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(単剤投与試験:JNS012-JPN-04試験)

- 1)症状の軽減
- 2)関節破壊の進展防止

<海外>

臨床試験第Ⅲ相臨床試験(GO-FORWARD試験:C0524T06試験)

潰瘍性大腸炎

<国際共同試験>

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(活動期試験(導入療法):C0524T17試験、[PURSUIT-SC試験])

6週のclinical response(改善効果)

第Ⅲ相臨床試験(維持期試験(維持療法):C0524T18試験、[PURSUIT-Maintenance試験])

54週のclinical responseの維持(改善維持効果)

<国内>

第Ⅲ相臨床試験(CNT0148UCO3001試験、[PURSUIT-J試験])

6週のclinical response(改善効果)及び54週のclinical responseの維持(改善維持効果)

5. 効能又は効果に関連する注意

<関節リウマチ>

5.1 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬(生物製剤を除く)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

<潰瘍性大腸炎>

5.2 過去の治療において、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

(解説)

関節リウマチ

5.1 効能・効果の「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」を明確にするために、注意喚起を設定した。

「診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン」では、生物学的製剤の医療上の位置付けが、「まず、他のDMARDによって十分な治療を実施できない理由を十分に検討し、個々の患者に生物学的製剤を投与する必要性、薬剤を投与することで得られる効果(ベネフィット)及び副作用(リスク)、治療経費について、十分に患者に説明し、患者の同意を得てから投与を開始すべきである。」と記載されている。

潰瘍性大腸炎

5.2 効能・効果の「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)」を明確にするために注意喚起を設定した。本剤は過去の治療において、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

2. 用法及び用量

<関節リウマチ>

メトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

メトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として100mgを4週に1回、皮下注射する。

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

(解説)

関節リウマチ

メトレキサートを併用する場合

国内臨床試験(JPN-03試験)において、主要評価項目であるACR20%改善率は50mg+メトレキサート(MTX)群及び100mg+MTX群で同様であったこと、また、二重盲検下24週までのTSS(総シャープスコア)変化量において、50mg+MTX群及び100mg+MTX群ともに関節の構造的損傷抑制効果を示唆する結果が得られた。これらの結果より、MTX併用下では、本剤の通常用量を50mgとすることとした。

また、「なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる」とし、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を考慮して100mg投与の適否を慎重に判断していただくこととした。

メトトレキサートを併用しない場合

国内臨床試験(JPN-04試験)においては、主要評価項目である14週のACR20%改善率について、100mg群に比べ50mg群で劣る傾向が認められたこと、また、24週までのTSS変化量について、50mg群では有効性を示唆する成績は得られなかったことから、MTX不耐容の患者において50mgの単独投与によるベネフィットは高くはないと考えられた。一方、100mg群においては、24週までのTSS変化量について、外れ値の影響を考慮した解析において有意差が示された。

また、TSS変化量が0以下であった被験者の割合についても100mg群(52.9%)のみプラセボ群(38.1%)に対する有意差($p=0.0320$)が示されたことから、100mgにおいては関節の構造的損傷抑制効果が示唆されていると考えられた。従って、本剤の単独投与時の用量を1回100mgとした。

潰瘍性大腸炎

導入療法

国際共同試験(C0524T17試験)において、6週時にclinical response、clinical remission、mucosal healingが認められた被験者の割合やInflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)のベースラインからの平均変化量等がプラセボ群と比較し、200→100mg群及び400→200mg群において、いずれも統計的に有意な差が認められた。また、200→100mg又は400→200mgを皮下投与したときの忍容性はおおむね良好であり、200→100mg群及び400→200mg群の有効性は同程度であった。

C0524T17試験に参加した日本人集団では、200→100mg群と比べて400→200mg群の有効性が高い指標も認められたが、投与量と有効性に一貫した傾向は認められなかった。日本人被験者は少数であり、結果に対する1例の寄与が比較的大きいことを考慮すると、試験全体と同様に、日本人集団でも200→100mg群及び400→200mg群の有効性に明らかな差はないと考えられた。また、200→100mg又は400→200mgを皮下投与したときの日本人集団の忍容性はおおむね良好であった。日本人の血清中ゴリムマブ濃度の中央値は、外国人と比較して同程度か若干高値を示す傾向が認められたが、400→200mg群の6週を除き、いずれの投与量及び時点においても、日本人における血清中ゴリムマブ濃度の範囲は外国人における血清中ゴリムマブ濃度の範囲内であった。

さらに、国内臨床試験(CNTO148UCO3001試験)での6週にclinical responseが認められた被験者の割合は、C0524T17試験の結果とおおむね同様であった。また、健康成人に200mg又は400mgを単回皮下投与したときの日本人及び白人の血清中ゴリムマブの薬物動態は、ほぼ同程度であった。

これらの結果より、活動期の用法・用量を「初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。」と設定した。

維持療法

国際共同試験(C0524T18試験)において、主要評価項目である54週までclinical responseが維持された被験者の割合は、プラセボ群と比べて、50mg群及び100mg群のいずれも統計学的に有意な差が認められたが、30週及び54週ともにclinical remissionが認められた被験者の割合、並びに30週及び54週ともにmucosal healingが認められた被験者の割合では、100mg群のみに統計学的に有意な差が認められた。また、50mg又は100mgを皮下投与したときの忍容性はおおむね良好であった。なお、C0524T18試験において、維持期8週以降の日本人の血清中ゴリムマブ濃度の中央値は、外国人と比較して同程度か若干高値を示す傾向が認められたが、100mg群の維持期28週を除き、いずれの投与量及び時点においても、日本人における血清中ゴリムマブ濃度の範囲は外国人における血清中ゴリムマブ濃度の範囲内であった。

C0524T18試験の結果を踏まえて、国内臨床試験(CNTO148UCO3001試験)では、プラセボ又は100mgを二重盲検下で皮下投与し、日本人における維持期の用法・用量を検討した。その結果、C0524T18試験及びCNTO148UCO3001試験の維持期の有効性の結果は類似していると考えられ、日本人の活動期潰瘍性大腸炎患者に100mgを皮下投与したときの忍容性はおおむね良好であった。また、健康成人に50mg又は100mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブの薬物動態は、日本人と白人で類似していた。

これらの結果より、維持期の用法・用量を「初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。」と設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意

<関節リウマチ>

- 7.1 100mg投与を行う際は、100mg投与は50mg投与に比較して、一部の重篤な副作用の発現頻度が高まる可能性があることを考慮すること。[15.1.3参照]
- 7.2 本剤3～4回投与後に治療反応が得られない場合は、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。
- 7.3 メトトレキサート併用下での100mg投与は、50mg投与に比べて関節の構造的損傷の進展防止効果が優ることが示唆されていることから、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案して関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合に慎重に考慮すること。[17.1.1、17.1.3参照]
- 7.4 本剤単独投与による有効性はメトトレキサート併用時に比べ低いことが示されているため、本剤の単独投与はメトトレキサートが使用できない場合等に考慮すること。[17.1.3参照]
- 7.5 メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。
- 7.6 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。また、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。

<潰瘍性大腸炎>

- 7.7 本剤の投与開始後、14週目の投与までに治療反応が得られない場合、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。

(解説)

関節リウマチ

- 7.1 関節リウマチを対象とする海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験において、結核や日和見感染症を含む重篤な感染症、リンパ腫及び脱髄疾患の発現について、本剤50mg群よりも100mg群の方が高い傾向が示されたため「100mg投与を行う際は、100mg投与は50mg投与に比較して、一部の重篤な副作用の発現頻度が高まる可能性があることを考慮すること。」とした。(「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)」に関する項目 12.その他の注意」の項参照)
- 7.2 国内臨床試験(JPN-03試験)(MTX併用)において、本剤50mg+MTX群及び本剤100mg+MTX群の12週と16週のゴリムマブの血清中濃度を比較した結果、いずれの投与群も、12週と16週の血清中濃度は同程度であった。また、国内臨床試験(JPN-04試験)(単剤)においても、本剤50mg群及び本剤100mg群の12週と16週のゴリムマブの血清中濃度を比較した結果、いずれの投与群も、12週と16週の血清中濃度は同程度であった。以上より、MTX併用及び単剤にかかわらず、ゴリムマブの血清中濃度は投与開始後12週には定常状態に達していることが示唆された。
JPN-03試験についてACR20%改善に達するまでの期間を検討したところ、本剤50mg+MTX群のACR20%改善は、4週で33.7%(29/86例)を示し、その後経時的に上昇し、12週以降大きな変動もなく24週まで改善を維持した。本剤100mg+MTX群のACR20%改善も同様に、4週で42.5%(37/87例)を示し、その後経時的に上昇し、12週以降大きな変動もなく24週まで改善を維持した。同様に、JPN-04試験についてACR20%改善に達するまでの期間を検討したところ、本剤50mg群のACR20%改善は、4週で35.6%(36/101例)を示し、その後経時的に上昇し、12週以降大きな変動もなく16週まで改善を維持した。本剤100mg群のACR20%改善も同様に、4週で40.2%(41/102例)を示し、その後経時的に上昇し、12週以降大きな変動もなく、16週まで改善を維持した。以上、本剤血清中濃度の推移及び有効性の推移から、「本剤3～4回投与後に治療反応が得られない場合は、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。」とした。
- 7.3 本剤100mg投与については、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案して、関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合に慎重に考慮すること。

- 7.4 本剤の臨床試験結果から、MTX併用(JPN-03試験)の方が単独投与(JPN-04試験)よりも高い有効性が得られている。TNF阻害薬に対するMTX併用の有無による有効性への影響は、国内における関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用ガイドライン(2019年6月29日改訂版)でもMTXとの併用で有効性の向上と同等の安全性が確認されていると記載がされている。
- 7.5 メトトレキサートとの併用で本剤を用いる場合には、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを考慮の上、本剤を投与すること。
- 7.6 プラセボを対照とした海外臨床試験において、抗TNF製剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用により、効果の増強は示されず、抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者と比べて感染症及び重篤な感染症が多く発現したとの報告^{36,37)}がある。
- 本剤は抗TNF製剤であり、アバタセプト(遺伝子組換え)の併用により重篤な感染症の発現の可能性があるため、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。

潰瘍性大腸炎

- 7.7 C0524T18試験では、導入療法のnonresponder^{注1)}に対し、本剤100mgを4週ごとに皮下投与し、16週まで(導入療法を含む22週間までの本剤投与)に症状の改善が認められないと医師が判断した場合には、それ以降の治療薬投与を中止した。16週時点で症状の改善が認められたと医師が判断した場合には、本剤100mgを4週ごとに52週まで投与した。導入療法のnonresponderに対して、16週までにpartial remission (partial Mayoスコア ≤ 2)及びpartial response^{注2)}が認められた被験者の割合について解析を実施したところ以下のとおり、一部の被験者においてベネフィットが認められた。

注1)導入療法にclinical responseを示さなかった被験者を示している。

注2)活動期試験の0週のpartial Mayoスコアから3点以上の改善した場合、partial responseが認められたと定義している。

- ・ T18試験の4週時(導入療法を含む10週間の本剤投与)において、partial remission又はpartial responseが認められた被験者の割合は、それぞれ11.7%及び22.9%であった。
- ・ T18試験の8週時(導入療法を含む14週間の本剤投与)において、partial remission又はpartial responseが認められた被験者の割合は、それぞれ15.5%及び27.9%であった。

Partial remission及びpartial responseが認められた被験者の割合は、8週(導入療法を含む14週間の本剤投与)以降の継続投与でも引き続き増加したものの、そのベネフィットは限られていた。また、維持療法の8週時にpartial responseが認められた被験者は、partial responseが認められなかった被験者より、長期にわたって臨床上のベネフィットを得られる可能性が認められた。導入療法のnonresponderにおいて、8週時にpartial responseが認められた被験者のうち、54週時点でclinical remissionとmucosal healingが認められた被験者の割合は、導入療法のresponderで本剤100mgを4週ごとに投与し維持療法を継続した被験者で認められた割合と同程度であった。

なお、CNT0148UCO3001試験では、C0524T18試験の結果を踏まえ、導入療法のnonresponderに対し、本剤100mgを4週ごとに皮下投与し、維持期8週(導入療法を含む14週間の本剤投与)までにclinical responseが認められた被験者は、維持期52週(導入療法を含む58週間の本剤投与)まで投与を継続した。維持期8週までにclinical responseが認められなかった被験者は維持期8週以降の治療薬投与を中止した。その結果、導入療法のnonresponderの約3割程度の被験者において、14週(維持期8週)にclinical responseが認められたが、それ以降の継続投与による効果は限られた。

以上の結果から、「本剤の投与開始後、14週目の投与までに治療反応が得られない場合、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。」と設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

関節リウマチの承認時

<国内>

| Phase | 試験番号 | 対象疾患 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 投与経路 | 主な試験目的 |
|-----------|--------------------------------|------------------------|-----|-----|------|------|--------------------------|
| 第Ⅰ相 | JNS012-JPN-01 ³⁾ | 関節リウマチ患者 | ◎ | ◎ | ◎ | 皮下 | 単回皮下投与時の薬物動態及び安全性の検討 |
| 第Ⅰ相 | JNS012-JPN-02 ⁴⁾ | 関節リウマチ患者 | ◎ | ◎ | ◎ | 皮下 | 単回投与試験終了後に継続投与した時の安全性の検討 |
| 第Ⅱ/ Ⅲ相 | JNS012-JPN-03 ^{5~7)} | MTX治療で効果不十分な関節リウマチ患者 | ◎ | ◎ | ◎ | 皮下 | プラセボ対照による有効性及び安全性の検討 |
| 第Ⅱ/ Ⅲ相 | JNS012-JPN-04 ^{8~10)} | DMARD治療で効果不十分な関節リウマチ患者 | ◎ | ◎ | ◎ | 皮下 | プラセボ対照による有効性及び安全性の検討 |

◎: 評価資料

<海外>

| Phase | 試験番号 | 対象疾患 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 投与経路 | 主な試験目的 |
|-------|---|----------------------|-----|-----|------|------|----------------------|
| 第Ⅰ相 | C0524T23 ^{11, 12)} | 健康成人(日本人及び白人) | — | ◎ | ◎ | 皮下 | 単回皮下投与時の薬物動態及び安全性の検討 |
| 第Ⅲ相 | GO-FORWARD C0524T06 ^{13, 14)} | MTX治療で効果不十分な関節リウマチ患者 | ◎ | ◎ | ◎ | 皮下 | プラセボ対照による有効性及び安全性の検討 |
| 第Ⅲ相 | GO-BEFORE C0524T05 ^{15~17)} | MTX治療歴を有さない関節リウマチ患者 | ◎ | ◎ | ◎ | 皮下 | プラセボ対照による有効性及び安全性の検討 |

◎: 評価資料、—: 非検討もしくは評価の対象とせず

潰瘍性大腸炎の承認時

<海外/国際共同>

| Phase | 試験番号 | 対象疾患 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 投与経路 | 主な試験目的 |
|-----------|---|-------------------------------|-----|-----|------|------|--|
| 第Ⅰ相 | CNT0148 NAP1001 試験 ¹⁸⁾ | 健康成人(日本人及び白人) | — | ◎ | ◎ | 皮下 | 単回皮下投与時の薬物動態及び免疫原性の検討 |
| 第Ⅱ/ Ⅲ相 | C0524 T17試験 ^{19, 20)} | 中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者(日本人及び外国人) | ◎ | ◎ | ◎ | 皮下 | 国際共同 皮下投与時の導入療法の用量反応評価及び用量選択(Part1)、プラセボ対照による有効性及び安全性の検討(Part2) |
| 第Ⅲ相 | C0524 T18試験 ^{21~23)} | 中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者(日本人及び外国人) | ◎ | ◎ | ◎ | 皮下 | 国際共同 維持療法時のプラセボ対照による有効性及び安全性の検討及び継続投与時の有効性、薬物動態、安全性の検討 |

◎: 評価資料、—: 非検討もしくは評価の対象とせず

<国内>

| Phase | 試験番号 | 対象疾患 | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 投与経路 | 主な試験目的 |
|-------|---|---------------------|-----|-----|------|------|----------------------------|
| 第Ⅲ相 | CNT0148UC O3001試験 ^{24, 44)} | 中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者 | ◎ | ◎ | ◎ | 皮下 | プラセボ対照による維持療法時の有効性及び安全性の検討 |

◎: 評価資料

(2)臨床効果

関節リウマチ

[臨床成績における関節リウマチの有効性の評価指標については、XⅢ.備考の項参照]

<国内>

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(メトトレキサート併用試験:JNS012-JPN-03試験)^{5~7)}

メトトレキサート(以下、MTX)による治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、MTX併用下(6~8mg/週)で、プラセボ(MTX単独)、本剤50mg及び本剤100mgを4週に1回反復皮下投与した。

(試験概要については、(5)検証的試験 1)無作為化並行用量反応試験 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の項参照)

1)症状の軽減

14週でのACR20%改善は、プラセボ群27.3%(24/88例)に対し、本剤50mg群で72.1%(62/86例)、本剤100mg群で74.7%(65/87例)であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた(各 $p < 0.0001$ 、 χ^2 検定、閉手順により多重性を調整)。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で86.1%(62/72例)、本剤100mg群で82.4%(61/74例)であった。

ACR20%改善(14週目)

| | MTX単独 | 本剤50mg+MTX | 本剤100mg+MTX |
|-------------------------------|-----------|------------|-------------|
| 例数 | 88 | 86 | 87 |
| ACR20%改善(例数) | 27.3%(24) | 72.1%(62) | 74.7%(65) |
| p値(χ^2 検定、閉手順により多重性を調整) | — | <0.0001 | <0.0001 |

2)関節破壊の進展防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア(van der Heijde modified Sharp Score)で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群2.51に対し、本剤50mg群で1.04、本剤100mg群で0.33であり、本剤投与群で有意に低値を示し、関節破壊の進展の抑制が確認された(それぞれ $p = 0.0203$ 、 $p = 0.0006$ 、多重性は考慮されていない)。

X線スコアのベースラインからの変化量(24週目)

| | MTX単独 | 本剤50mg+MTX | 本剤100mg+MTX |
|------------------------|-------|------------|-------------|
| 例数 | 88 | 86 | 87 |
| 最小二乗平均値 | 2.51 | 1.04 | 0.33 |
| 中央値 | 0.25 | 0.00 | 0.00 |
| p値(共分散分析、多重性は考慮されていない) | — | 0.0203 | 0.0006 |

3)本剤に対する抗体産生(臨床薬理学的評価)

52週までに本剤に対する抗体産生は認められなかった。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(単剤投与試験:JNS012-JPN-04試験)^{8~10)}

1剤以上の抗リウマチ薬(以下、DMARD)による治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ、本剤50mg及び100mgを4週に1回反復皮下投与した。

(試験概要については、(5)検証的試験 1)無作為化並行用量反応試験 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の項参照)

1)症状の軽減

14週でのACR20%改善は、プラセボ群19.0%(20/105例)に対し、本剤50mg群で50.5%(51/101例)、本剤

100mg群で58.8%(60/102例)であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた(各 $p < 0.0001$ 、 χ^2 検定、閉手順により多重性を調整)。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で71.4%(60/84例)、本剤100mg群で81.9%(77/94例)であった。

ACR20%改善(14週目)

| | プラセボ | 本剤50mg ^{注1)} | 本剤100mg |
|-------------------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| 例数 | 105 | 101 | 102 |
| ACR20%改善(例数) | 19.0%(20) | 50.5%(51) | 58.8%(60) |
| p値(χ^2 検定、閉手順により多重性を調整) | — | <0.0001 | <0.0001 |

注1) 本剤の関節リウマチに対して単独投与時の承認された用法及び用量は100mgである。

2) 関節破壊の進展防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア(van der Heijde modified Sharp Score)で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群2.59に対し、本剤50mg群で1.85、本剤100mg群で1.15であった。

X線スコアのベースラインからの変化量(24週目)

| | プラセボ | 本剤50mg ^{注1)} | 本剤100mg ^{注2)} |
|------------------------|------|-----------------------|------------------------|
| 例数 | 105 | 101 | 101 |
| 最小二乗平均値 | 2.59 | 1.85 | 1.15 |
| 中央値 | 1.00 | 0.50 | 0.00 |
| p値(共分散分析、多重性は考慮されていない) | — | 0.1852 | 0.0102 |

注1) 本剤の単独投与時の承認された用法及び用量は100mgである。

注2) 外れ値の影響を考慮し、大きな外れ値(ベースラインからの変化量102.5)を示した1症例を除外した。

3) 本剤に対する抗体産生(臨床薬理学的評価)

52週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、本剤50mg群で4.0%(4/101例)、本剤100mg群で3.9%(4/102例)であった。

注意) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量: メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として100mgを4週に1回、皮下注射する。

<海外>

第Ⅲ相臨床試験(GO-FORWARD試験:C0524T06試験)^{13,14)}

MTXによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ(MTX単独群)、本剤50mg+MTX群及び本剤100mg+MTX群並びに本剤100mg(本剤100mg単独群)で4週に1回反復皮下投与した。

(試験概要については、(5) 検証的試験 2) 比較試験 第Ⅲ相臨床試験の項参照)

14週でのACR20%改善は、MTX単独群33.1%(44/133例)に対し、本剤50mg+MTX群で55.1%(49/89例)、本剤100mg+MTX群で56.2%(50/89例)であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた(それぞれ $p = 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 χ^2 検定、閉手順により多重性を調整)。

本剤100mg単独群は44.4%(59/133例)で、MTX単独群と比べ有意差は認められなかったが($p = 0.059$ 、 χ^2 検定、閉手順により多重性を調整)、より高い有効率を示した。

ACR20%改善(14週目)

| | MTX ^{注1)} 単独 | 本剤100mg 単独 | 本剤50mg +MTX | 本剤100mg +MTX |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------|----------------|-----------------|
| 例数 | 133 | 133 | 89 | 89 |
| ACR20%改善(例数) | 33.1%(44) | 44.4%(59) | 55.1%(49) | 56.2%(50) |
| p値(χ^2 検定、閉手順により 多重性を調整) | — | 0.059 | 0.001 | <0.001 |

注1)MTX(メトトレキサート)併用下(15~25mg/週)

注意) 本剤の関節リウマチに対して承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りである。

効能又は効果: 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

用法及び用量: メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として100mgを4週に1回、皮下注射する。

注意) 関節リウマチにおけるメトトレキサートの承認用法及び用量は下記の通りである。

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。

潰瘍性大腸炎

[潰瘍性大腸炎の臨床成績における有効性の評価指標については、XⅢ. 備考の項参照]

<国際共同試験>

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(活動期試験(導入療法):C0524T17試験[PURSUIT-SC試験] Part2[第Ⅲ相;検証パート]の投与量選択後)^{19, 20)}

他の治療法(5-アミノサリチル酸(5-ASA)製剤、経口ステロイド、免疫調節剤)で効果不十分な中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者774例(日本人症例72例を含む)を対象とし、0週及び2週に本剤200mg及び100mg(200mg→100mg)、400mg及び200mg(400mg→200mg)又はプラセボを皮下投与した。その結果、6週のclinical responseは、プラセボ群30.3%(76/251例)に対し、本剤200mg→100mg群51.0%(129/253例)及び400mg→200mg群54.9%(141/257例)であり、本剤投与群で有意に改善効果が認められた(各 $p < 0.0001$ 、 χ^2 検定、閉手順により多重性を調整)。

(試験概要については、V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 1) 無作為化並行用量反応試験 潰瘍性大腸炎<国際共同試験>第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(活動期試験(導入療法):C0524T17試験[PURSUIT-SC試験]) Part2の項参照)

注意) 本剤の潰瘍性大腸炎に対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量: 通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

第Ⅲ相臨床試験(維持期試験(維持療法):C0524T18試験[PURSUIT-Maintenance試験])^{21, 22)}

本剤の活動期試験でclinical responseを示した464例(日本人症例12例を含む)に、本剤50mg、100mg又はプラセボを4週に1回、52週まで皮下投与した。その結果、54週のclinical responseは、プラセボ群31.2%(48/154例)に対し、本剤50mg群47.0%(71/151例)及び100mg群49.7%(75/151例)であり、本剤投与群で有意に改善維持効果が認められた($p = 0.010$ 及び $p < 0.001$ 、いずれも維持期0週のclinical remissionの有無及び導入療法時の投与量を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel(CMH) χ^2 検定、閉手順により多重性を調整)。

(試験概要については、V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 1) 無作為化並行用量反応試験 潰瘍性大腸炎<国際共同試験>第Ⅲ相臨床試験(維持期試験(維持療法):C0524T18試験[PURSUIT-Maintenance試験])の項参照)

注意) 本剤の潰瘍性大腸炎に対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量: 通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

<国内>

第Ⅲ相臨床試験(CNT0148UCO3001試験 [PURSUIT-J試験])^{24,44)}

他の治療法(5-ASA製剤、経口ステロイド、免疫調節剤)で効果不十分な中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者144例を対象とし、導入療法として0週及び2週に本剤200mg及び100mgを皮下投与した。導入療法6週にclinical responseを示した63例に、維持療法として本剤100mg又はプラセボを4週に1回、52週まで皮下投与した。その結果、54週のclinical responseは、プラセボ群19.4%(6/31例)に対し、本剤投与群56.3%(18/32例)であった。

(試験概要については、V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 1) 無作為化並行用量反応試験 潰瘍性大腸炎<国内>第Ⅲ相臨床試験(CNT0148UCO3001試験[PURSUIT-J試験])の項参照)

<本剤に対する抗体産生>²⁵⁾

国際共同試験(C0524T17試験^{19,20)}及びC0524T18試験^{21,22)}において、本剤投与開始から維持期54週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は2.7%(抗体陽性例数/評価可能例数:26/946例)であった。

国内臨床試験(CNT0148UCO3001試験)²⁴⁾において、本剤投与開始から維持期54週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は3.5%(同:5/144例)であった。なお、本試験の抗体検出方法は、関節リウマチ患者に対する臨床試験^{5~10)}及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同試験^{19~22)}と異なる。

導入及び維持療法(維持期54週まで)の抗ゴリムマブ抗体陽性率

| | 導入療法奏効例 | | 導入療法無効例 | 全体 |
|----------|----------|--------------|---------|---------|
| | プラセボ群 | シンボニー®100mg群 | | |
| 評価可能被験者数 | 31 | 32 | 60 | 144 |
| 抗体陽性被験者数 | 4(12.9%) | 0(0%) | 1(1.7%) | 5(3.5%) |

(試験概要については、V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 1) 無作為化並行用量反応試験 潰瘍性大腸炎<国際共同試験>第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(活動期試験(導入療法):C0524T17試験[PURSUIT-SC試験]) Part2、第Ⅲ相臨床試験(維持期試験(維持療法):C0524T18試験[PURSUIT-Maintenance試験])、<国内>第Ⅲ相臨床試験(CNT0148UCO3001試験[PURSUIT-J試験])の項参照)

注意) 本剤の潰瘍性大腸炎に対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量: 通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

<悪性腫瘍発現頻度(海外臨床試験)>²⁶⁾

海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎、潰瘍性大腸炎(国際共同試験)、non-radiographic 軸性脊椎関節炎を対象とした試験の併合解析において、リンパ腫の発現は、0.09/100人年であった(曝露期間の中央値:4.2年、被験者数:3,666例、延べ投与:11,663人年)。この発現率は、一般集団での推定値の3.81倍であった。その他の悪性腫瘍の発現は、一般集団での推定値と類似していた。

(3)臨床薬理試験

1)忍容性試験

関節リウマチ

<国内>

第I相臨床試験(単回投与試験:JNS012-JPN-01試験)³⁾

関節リウマチ患者29例にゴリムマブ0.6mg/kg、1.0mg/kg及び3.0mg/kgを単回皮下投与したとき、最も発現割合が高かった副作用は、注射部位反応41.4%(12/29例)であった。治験期間中に死亡例及びその他の重篤な有害事象の発現は認められなかった。よって、ゴリムマブ(0.6mg/kg、1.0mg/kg及び3.0mg/kg)の単回皮下投与時の忍容性が確認された。

第I相臨床試験(反復投与試験:JNS012-JPN-02試験)⁴⁾

単回投与に引き続き、同様の投与量で4週間に1回皮下投与した。投与期間の中央値は136週であった。治験薬投与開始以降における副作用の発現割合は93.1%(27/29例)であった。最も発現割合が高かった副作用は注射部位反応及び鼻咽頭炎であり、発現割合は各37.9%(11/29例)であった。ゴリムマブの長期投与時の忍容性はおおむね良好であり、既知のゴリムマブの安全性プロファイルと比べて新たな懸念事項は認められなかったが、他の抗TNF薬と同様に、重篤な感染症の発症に注意する必要があると考えた。

<海外>

第I相臨床試験(単回投与試験:C0524T23試験)^{11、12)}(外国人データを含む)

日本人及び外国人の健康成人男性51例[年齢中央値24歳、体重中央値67.0kg]を対象にゴリムマブ50mg又は100mgを単回皮下投与したとき、治験期間を通じての全体の副作用の発現割合は7.8%(4/51例)であった。投与群別の副作用の発現割合は、50mg群では日本人8.3%(1/12例)、白人0%(0/14例)、100mg群では日本人8.3%(1/12例)、白人15.4%(2/13例)であった。日本人及び白人の健康成人男性にゴリムマブ50mg又は100mgを単回皮下投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

注意) 本剤の関節リウマチに対して承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りである。

効能又は効果: 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

用法及び用量: メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として100mgを4週に1回、皮下注射する。

潰瘍性大腸炎

<海外>

第I相臨床試験(CNT0148NAP1001試験)¹⁸⁾(外国人データを含む)

日本人及び外国人(白人)の健康成人男性49例[日本人:25例(年齢中央値28歳、体重中央値65.30kg)、外国人24例(年齢中央値30歳、体重中央値75.85kg)]を対象に、本剤200mg又は400mgを単回皮下投与したとき、投与群別の副作用の発現率は、本剤200mg群では日本人54.5%(6/11例)、外国人40.0%(4/10例)、本剤400mg群では日本人20.0%(2/10例)、外国人30.0%(3/10例)であった。なお、本試験において、死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。

注意) 本剤の潰瘍性大腸炎に対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量: 通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

2) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

<参考>

ゴリムマブは、ヒト型IgG1モノクローナル抗体であり、投与後、主として循環血中に局在し、血管外への分布が小さく、心筋細胞内への分布は制限されると考えられ、低分子化合物とは異なり、hERGチャネル機能を直接阻害する可能性は小さいことから、QT/QTc評価を目的とした臨床試験は実施していない。

潰瘍性大腸炎(外国人データを含む)

日本人及び外国人(白人)健康成人に本剤200mg又は400mgを単回皮下投与したときのQTcF(Fridericia補正法によるQTc)間隔に臨床的に問題となる実測値又はベースラインからの変化は認められなかった¹⁸⁾。また、日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者にゴリムマブを反復皮下又は単回静脈内投与したとき、QT/QTc間隔延長が疑われる有害事象は認められなかった^{20, 22, 24, 27)}。

注意) 本剤の潰瘍性大腸炎に対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量: 通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

(4)探索的試験

関節リウマチ

<海外>

第Ⅱ相臨床試験(用量設定試験:C0524T02試験)^{28, 29)}

| | | | | | | |
|-----------------------------------|---|-------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| 試験デザイン | 多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験 | | | | | |
| 対象 | MTX治療で効果不十分な関節リウマチ患者172例 | | | | | |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・腫脹関節数及び圧痛関節数がそれぞれ6関節以上 ・以下3つの基準のうち2つ以上に該当する活動性のある患者 1)CRPが1.5mg/dL以上 2)ESR(Westergren法:1時間値)が28mm以上 3)朝のこわばり時間が30分以上持続 | | | | | |
| 主な除外基準 | 初回投与前4週以内にMTX以外のDMARDを使用した患者又は4種類以上のDMARDで効果不十分又は毒性のために投与を中止した患者を除く。 | | | | | |
| 投与方法 | MTX併用下、プラセボ又は本剤50mg又は100mgを4週あるいは2週に1回皮下投与した。 | | | | | |
| 主要評価項目 | ACR20%改善(16週目) | | | | | |
| 有効性評価 | ○ACR20%改善(16週目) | | | | | |
| | | MTX単独 | 本剤 50mg/4週 +MTX | 本剤 50mg/2週 +MTX | 本剤 100mg/4週 +MTX | 本剤 100mg/2週 +MTX |
| | ACR20% 改善(例数) | 37.1% (13/35例) | 60.0% (21/35例) | 50.0% (17/34例) | 55.9% (19/34例) | 79.4% (27/34例) |
| p値(χ^2 検定、多重性は 考慮されていない) | — | 0.056 | 0.281 | 0.119 | <0.001 | |
| 安全性評価 | <p>本試験終了(52週)までの副作用の発現頻度は、本剤投与群全体で85.4%(117/137例)、各投与群では本剤50mg/4週投与群が78.4%(29/37例)、本剤50mg/2週投与群が87.5%(28/32例)、本剤100mg/4週投与群が87.9%(29/33例)、本剤100mg/2週投与群が88.6%(31/35例)であった。</p> <p>20週までに2例以上に発現した重篤な有害事象は肺炎であり、本剤50mg/2週群、本剤50mg/4週群及び本剤100mg/4週群の各1例に発現した。</p> <p>20週以降に2例以上に新たに発現した重篤な有害事象は関節リウマチであり、本剤50mg/2週群、本剤50mg/4週群及び本剤100mg/4週群の各1例に発現した。</p> | | | | | |

注意)本剤の関節リウマチに対して承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りである。

効能又は効果:既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

用法及び用量:メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として100mgを4週に1回、皮下注射する。

潰瘍性大腸炎

<国際共同試験>

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(活動期試験:C0524T17試験 [PURSUIT-SC試験])Part1^{19,20)}

本試験は、Part1(第Ⅱ相:投与量探索パート)及びPart2(第Ⅲ相:検証パート)に分かれている。本項では全体の試験概要及び主にPart1の結果を示す。(Part2については、V.3.(5) 1)無作為化並行用量反応試験 潰瘍性大腸炎 <国際共同試験>第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(活動期試験(導入療法):C0524T17試験)[PURSUIT-SC試験]Part2の項参照)

| | | | | | |
|--------------------------------------|--|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験(日本人含む) | | | | |
| 対象 | 中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者169例 | | | | |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ベースライン(0週)のMayoスコアが6以上12以下かつ、内視鏡検査サブスコアが2以上の患者 次の既存治療のうち1つ以上に対して効果不十分、又は忍容性不良であった患者 経口5-アミノサリチル酸、経口ステロイド、免疫調節剤 ステロイド依存患者も登録可能とした | | | | |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> 切迫した結腸切除リスクがある患者 直腸のみ又は結腸の20cm未満に限局した潰瘍性大腸炎であり、人工肛門、瘻孔、腸閉塞又は切除されていない腺腫様結腸ポリープのある患者 抗TNF薬の投与歴のある患者 | | | | |
| 投与方法 | Part1(第Ⅱ相:投与量探索パート) 0週及び2週に本剤100mg及び50mg(100mg→50mg群)、本剤200mg及び100mg(200mg→100mg群)、本剤400mg及び200mg(400mg→200mg群)又はプラセボ(プラセボ群)を皮下投与した。 | | | | |
| 評価項目 | Mayoスコアのベースラインからの変化量(6週) clinical responseが認められた患者の割合(6週) clinical remissionが認められた患者の割合(6週) mucosal healingが認められた患者の割合(6週) | | | | |
| 有効性評価 | ○Mayoスコアのベースラインからの変化量(6週) | | | | |
| | | 本剤 | | | プラセボ群 (n=42) |
| | | 100mg→ 50mg群 (n=42) | 200mg→ 100mg群 (n=42) | 400mg→ 200mg群 (n=42) | |
| | 6週のMayoスコアのベースラインからの変化量(中央値) | -3.0 | -2.0 | -3.0 | -1.0 |
| | 6週のMayoスコアのベースラインからの変化量(Mean) | -2.7 | -2.6 | -3.1 | -1.8 |
| | p値(ANOVA、vs.プラセボ群、多重性は考慮されていない) | 0.1576 | 0.2193 | 0.0453 | — |
| | ○clinical responseが認められた患者の割合(6週) | | | | |
| | | 本剤 | | | プラセボ群 |
| | | 100mg→ 50mg群 | 200mg→ 100mg群 | 400mg→ 200mg群 | |
| | 6週にclinical responseが認められた患者の割合(例数) | 56.1% (23/41例) | 43.9% (18/41例) | 53.7% (22/41例) | 31.7% (13/41例) |
| | p値(χ^2 検定、vs.プラセボ群、閉手順により多重性を調整) | 0.0261 | 0.2548 | 0.0445 | — |
| | ○clinical remissionが認められた患者の割合(6週) | | | | |
| | 本剤 | | | プラセボ群 | |
| | 100mg→ 50mg群 | 200mg→ 100mg群 | 400mg→ 200mg群 | | |
| 6週にclinical remissionが認められた患者の割合(例数) | 17.1% (7/41例) | 17.1% (7/41例) | 24.4% (10/41例) | 9.8% (4/41例) | |

| | ○mucosal healingが認められた患者の割合(6週) | | | |
|--|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 本剤 | | | プラセボ群 |
| | 100mg→ 50mg群 | 200mg→ 100mg群 | 400mg→ 200mg群 | |
| 6週にmucosal healingが認められた患者の割合(例数) | 46.3% (19/41例) | 34.1% (14/41例) | 46.3% (19/41例) | 24.4% (10/41例) |
| p値(χ^2 検定、vs.プラセボ群、多重性は考慮されていない) | 0.0376 | 0.3316 | 0.0376 | — |
| 安全性評価 | V.(5) 1)無作為化並行用量反応試験 潰瘍性大腸炎<国際共同試験>第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(活動期試験(導入療法):C0524T17試験)[PURSUIT-SC試験]Part2の項参照) | | | |

注意) 本剤の潰瘍性大腸炎に対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量: 通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

関節リウマチ

<国内>

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(MTX併用試験: JNS012-JPN-03試験)^{5~7)}

| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---|----------------|----------------|--|-------|------------|-------------|--------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|---|---------|---------|--|-------|------------|-------------|--------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|---|---------|---------|
| 対象 | MTX治療で効果不十分な関節リウマチ患者261例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・腫脹関節数及び圧痛関節数がそれぞれ4関節以上 ・初回投与3ヵ月以上前からMTX治療(6mg/週以上)を受けており、初回投与前4週間以上同一用量のMTX(6~8mg/週)を投与されている患者 ・以下4つの基準のうち2つ以上に該当する活動性のある患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) CRPが1.5mg/dL以上、又はESR(Westergren法:1時間値)が28mm以上 2) 朝のこわばり時間が30分以上持続 3) X線検査により骨びらんが認められる 4) 抗CCP抗体又はRFが陽性(陽性:基準値の上限超) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | 初回投与前4週以内にMTX以外のDMARD、全身性免疫抑制剤を使用した患者を除く。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | <p>MTX併用下、プラセボ(MTX単独)又は本剤(50mg/回又は100mg/回)を4週に1回皮下投与した。MTXは初回投与4週以上前から52週の評価終了まで、一定用量(6~8mg/週)を経口投与した。</p> <p>DMARD(MTX以外)は初回投与4週前から52週の評価終了まで、全身性免疫抑制剤は初回投与4週前から最終投与後12週まで併用を禁止した。</p> <p>14週目の評価において、圧痛関節数及び腫脹関節数の初回投与前からの改善が20%未満の被験者をEarly Escape(EE)例とし、二重盲検下でプラセボから実薬への変更又は本剤を増量した(50mg→100mg、本剤 100mg+MTX併用群は変更なし)。</p> <p>24週目に盲検を解除し(cross over:CO)、24週及びその後はプラセボ群にも本剤50mgを4週に1回投与した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | ACR20%改善(14週目) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | <p>ACR20%改善(24週目)</p> <p>DAS28(ESR/CRP)が2.6未満に至った患者の割合(52週目まで)</p> <p>総シャープスコアのベースラインからの変化量(24週、52週目)</p> <p>HAQスコアが0.5未満に至った患者の割合(52週目まで)など</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 有効性評価 | <p>主要評価項目</p> <p>○ACR20%改善(14週目)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>MTX単独</th> <th>本剤50mg+MTX</th> <th>本剤100mg+MTX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20%改善(例数)</td> <td>27.3% (24/88例)</td> <td>72.1% (62/86例)</td> <td>74.7% (65/87例)</td> </tr> <tr> <td>p値(χ²検定、閉手順により多重性を調整)</td> <td>—</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>副次評価項目</p> <p>○ACR20%改善(24週目)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>MTX単独</th> <th>本剤50mg+MTX</th> <th>本剤100mg+MTX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20%改善(例数)</td> <td>33.0% (29/88例)</td> <td>70.9% (61/86例)</td> <td>74.7% (65/87例)</td> </tr> <tr> <td>p値(χ²検定、多重性は考慮されていない)</td> <td>—</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> | | | | MTX単独 | 本剤50mg+MTX | 本剤100mg+MTX | ACR20%改善(例数) | 27.3% (24/88例) | 72.1% (62/86例) | 74.7% (65/87例) | p値(χ ² 検定、閉手順により多重性を調整) | — | <0.0001 | <0.0001 | | MTX単独 | 本剤50mg+MTX | 本剤100mg+MTX | ACR20%改善(例数) | 33.0% (29/88例) | 70.9% (61/86例) | 74.7% (65/87例) | p値(χ ² 検定、多重性は考慮されていない) | — | <0.0001 | <0.0001 |
| | MTX単独 | 本剤50mg+MTX | 本剤100mg+MTX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ACR20%改善(例数) | 27.3% (24/88例) | 72.1% (62/86例) | 74.7% (65/87例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| p値(χ ² 検定、閉手順により多重性を調整) | — | <0.0001 | <0.0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | MTX単独 | 本剤50mg+MTX | 本剤100mg+MTX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ACR20%改善(例数) | 33.0% (29/88例) | 70.9% (61/86例) | 74.7% (65/87例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| p値(χ ² 検定、多重性は考慮されていない) | — | <0.0001 | <0.0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | <p>○ODAS28 (ESR)が2.6未満に至った患者の割合 (52週目まで)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MTX単独</th> <th>本剤50mg+MTX</th> <th>本剤100mg+MTX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24週目患者割合 (例数)</td> <td>10.7% (9/84例)</td> <td>37.0% (30/81例)</td> <td>23.2% (19/82例)</td> </tr> <tr> <td>52週目患者割合 (例数)</td> <td>34.6% (28/81例)</td> <td>44.4% (32/72例)</td> <td>32.4% (24/74例)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">[Observed case]</p> <p>○ODAS28 (CRP)が2.6未満に至った患者の割合 (52週目まで)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MTX単独</th> <th>本剤50mg+MTX</th> <th>本剤100mg+MTX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24週目患者割合 (例数)</td> <td>17.9% (15/84例)</td> <td>54.3% (44/81例)</td> <td>48.8% (40/82例)</td> </tr> <tr> <td>52週目患者割合 (例数)</td> <td>48.1% (39/81例)</td> <td>58.3% (42/72例)</td> <td>56.8% (42/74例)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">[Observed case]</p> <p>○総シャープスコアのベースラインからの変化量 (24, 52週目)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MTX単独</th> <th>本剤50mg+MTX</th> <th>本剤100mg+MTX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24週目 Mean±SD 中央値 (四分位範囲)</td> <td>2.39±4.880 0.25 (0.00;3.50)</td> <td>1.72±4.809 0.00 (0.00;2.00)</td> <td>0.61±3.046 0.00 (-0.50;0.50)</td> </tr> <tr> <td>p値 (van der Waerden 正規スコアに基づく分 散分析、多重性は考 慮されていない)</td> <td>—</td> <td>0.1840</td> <td>0.0005</td> </tr> <tr> <td>52週目 Mean±SD 中央値 (四分位範囲)</td> <td>5.24±10.691 0.53 (0.00;7.58)</td> <td>2.40±7.951 0.00 (-0.50;1.50)</td> <td>0.88±5.176 0.00 (-0.55;1.00)</td> </tr> <tr> <td>p値 (van der Waerden 正規スコアに基づく分 散分析、多重性は考 慮されていない)</td> <td>—</td> <td>0.0101</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>○OHAQスコアが0.5未満に至った患者の割合 (52週目まで)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MTX単独</th> <th>本剤50mg+MTX</th> <th>本剤100mg+MTX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24週目患者割合 (例数)</td> <td>33.3% (28/84例)</td> <td>42.0% (34/81例)</td> <td>62.2% (51/82例)</td> </tr> <tr> <td>52週目患者割合 (例数)</td> <td>51.9% (42/81例)</td> <td>50.0% (36/72例)</td> <td>64.9% (48/74例)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">[Observed case]</p> | | MTX単独 | 本剤50mg+MTX | 本剤100mg+MTX | 24週目患者割合 (例数) | 10.7% (9/84例) | 37.0% (30/81例) | 23.2% (19/82例) | 52週目患者割合 (例数) | 34.6% (28/81例) | 44.4% (32/72例) | 32.4% (24/74例) | | MTX単独 | 本剤50mg+MTX | 本剤100mg+MTX | 24週目患者割合 (例数) | 17.9% (15/84例) | 54.3% (44/81例) | 48.8% (40/82例) | 52週目患者割合 (例数) | 48.1% (39/81例) | 58.3% (42/72例) | 56.8% (42/74例) | | MTX単独 | 本剤50mg+MTX | 本剤100mg+MTX | 24週目 Mean±SD 中央値 (四分位範囲) | 2.39±4.880 0.25 (0.00;3.50) | 1.72±4.809 0.00 (0.00;2.00) | 0.61±3.046 0.00 (-0.50;0.50) | p値 (van der Waerden 正規スコアに基づく分 散分析、多重性は考 慮されていない) | — | 0.1840 | 0.0005 | 52週目 Mean±SD 中央値 (四分位範囲) | 5.24±10.691 0.53 (0.00;7.58) | 2.40±7.951 0.00 (-0.50;1.50) | 0.88±5.176 0.00 (-0.55;1.00) | p値 (van der Waerden 正規スコアに基づく分 散分析、多重性は考 慮されていない) | — | 0.0101 | <0.0001 | | MTX単独 | 本剤50mg+MTX | 本剤100mg+MTX | 24週目患者割合 (例数) | 33.3% (28/84例) | 42.0% (34/81例) | 62.2% (51/82例) | 52週目患者割合 (例数) | 51.9% (42/81例) | 50.0% (36/72例) | 64.9% (48/74例) |
|--|---|------------------------------------|------------------------------------|------------|-------------|---------------|---------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|--|-------|------------|-------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|--|-------|------------|-------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--|---|--------|--------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|---|--------|---------|--|-------|------------|-------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| | MTX単独 | 本剤50mg+MTX | 本剤100mg+MTX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24週目患者割合 (例数) | 10.7% (9/84例) | 37.0% (30/81例) | 23.2% (19/82例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 52週目患者割合 (例数) | 34.6% (28/81例) | 44.4% (32/72例) | 32.4% (24/74例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | MTX単独 | 本剤50mg+MTX | 本剤100mg+MTX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24週目患者割合 (例数) | 17.9% (15/84例) | 54.3% (44/81例) | 48.8% (40/82例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 52週目患者割合 (例数) | 48.1% (39/81例) | 58.3% (42/72例) | 56.8% (42/74例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | MTX単独 | 本剤50mg+MTX | 本剤100mg+MTX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24週目 Mean±SD 中央値 (四分位範囲) | 2.39±4.880 0.25 (0.00;3.50) | 1.72±4.809 0.00 (0.00;2.00) | 0.61±3.046 0.00 (-0.50;0.50) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| p値 (van der Waerden 正規スコアに基づく分 散分析、多重性は考 慮されていない) | — | 0.1840 | 0.0005 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 52週目 Mean±SD 中央値 (四分位範囲) | 5.24±10.691 0.53 (0.00;7.58) | 2.40±7.951 0.00 (-0.50;1.50) | 0.88±5.176 0.00 (-0.55;1.00) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| p値 (van der Waerden 正規スコアに基づく分 散分析、多重性は考 慮されていない) | — | 0.0101 | <0.0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | MTX単独 | 本剤50mg+MTX | 本剤100mg+MTX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24週目患者割合 (例数) | 33.3% (28/84例) | 42.0% (34/81例) | 62.2% (51/82例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 52週目患者割合 (例数) | 51.9% (42/81例) | 50.0% (36/72例) | 64.9% (48/74例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床薬理的 評価 | 52週目までにおいて、本剤が投与された解析対象集団261例では、抗ゴリムマブ抗体陽性例は認められなかった。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 安全性評価 | <p>本試験における副作用の発現頻度 (52週目まで) は、プラセボ+MTX投与群^{注)}で64.8% (57/88例)、本剤50mg+MTX併用群で83.7% (72/86例)、本剤100mg+MTX併用群で88.5% (77/87例)であった。本剤が投与された患者全体では79.8% (205/257例)であった。重篤な副作用は、プラセボ+MTX投与群^{注)}では認められなかった。本剤50mg+MTX併用群では感染、尿路感染、ニューモシテリスジロヴェシ肺炎、骨新生物、結腸癌、イレウス、子宮付属器腫瘍、発熱がそれぞれ1例、本剤100mg+MTX併用群では帯状疱疹2例、器質化肺炎、腸炎がそれぞれ1例であった。</p> <p>注) 24週時の副作用の発現頻度。詳細については投与方法の欄参照。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(単剤投与試験: JNS012-JPN-04試験)^{9~10)}

| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---|-----------------------|-----------------|--|------|-----------------------|---------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|---|---------|---------|--|------|-----------------------|---------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|---|---------|---------|--|------|-----------------------|---------|--------------|--------------|----------------|-----------------|--------------|----------------|----------------|----------------|--|------|-----------------------|---------|--------------|--------------|----------------|-----------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| 対象 | 1剤以上のDMARD治療が効果不十分な関節リウマチ患者308例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・腫脹関節数及び圧痛関節数がそれぞれ6関節以上 ・以下4つの基準のうち2つ以上に該当する活動性のある患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) CRPが2.0mg/dL以上、又はESR(Westergren法:1時間値)が28mm以上 2) 朝のこわばり時間が30分以上持続 3) X線検査により骨びらんが認められる 4) 抗CCP抗体又はRFが陽性(陽性:基準値の上限超) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | 初回投与前4週以内にMTXを含むDMARD、全身性免疫抑制剤を使用した患者を除く。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | <p>プラセボ又は本剤(50mg/回又は100mg/回)を4週に1回皮下投与した。24週以降の評価で、明らかな効果減弱や効果不十分(ACR20%改善に達しないなど)と治験担当医師が判断した場合に限り、DMARD(MTXを含む)の併用を可能とした。</p> <p>16週目に盲検を解除し(cross over:CO)、16週及びその後はプラセボ群にも本剤50mgを4週に1回投与した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | ACR20%改善(14週目) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | ACR20%改善(24週目) DAS28(ESR/CRP)が2.6未満に至った患者の割合(52週目まで) 総シャープスコアのベースラインからの変化量(24週、52週目) HAQスコアが0.5未満に至った患者の割合(52週目まで)など | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 有効性評価 | <p>主要評価項目</p> <p>○ACR20%改善(14週目)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ</th> <th>本剤50mg^{注意)}</th> <th>本剤100mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20%改善(例数)</td> <td>19.0% (20/105例)</td> <td>50.5% (51/101例)</td> <td>58.8% (60/102例)</td> </tr> <tr> <td>p値(χ^2検定、閉手順により多重性を調整)</td> <td>—</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>副次評価項目</p> <p>○ACR20%改善(24週目)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ</th> <th>本剤50mg^{注意)}</th> <th>本剤100mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20%改善(例数)</td> <td>17.1% (18/105例)</td> <td>46.5% (47/101例)</td> <td>69.6% (71/102例)</td> </tr> <tr> <td>p値(χ^2検定、多重性は考慮されていない)</td> <td>—</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>○DAS28(ESR)が2.6未満に至った患者の割合(52週目まで)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ</th> <th>本剤50mg^{注意)}</th> <th>本剤100mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>16週目患者割合(例数)</td> <td>3.2% (3/94例)</td> <td>13.5% (13/96例)</td> <td>20.0% (20/100例)</td> </tr> <tr> <td>52週目患者割合(例数)</td> <td>20.0% (17/85例)</td> <td>21.4% (18/84例)</td> <td>27.7% (26/94例)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">[Observed case]</p> <p>○DAS28(CRP)が2.6未満に至った患者の割合(52週目まで)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ</th> <th>本剤50mg^{注意)}</th> <th>本剤100mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>16週目患者割合(例数)</td> <td>7.4% (7/94例)</td> <td>22.9% (22/96例)</td> <td>27.0% (27/100例)</td> </tr> <tr> <td>52週目患者割合(例数)</td> <td>37.6% (32/85例)</td> <td>41.7% (35/84例)</td> <td>47.9% (45/94例)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">[Observed case]</p> | | | | プラセボ | 本剤50mg ^{注意)} | 本剤100mg | ACR20%改善(例数) | 19.0% (20/105例) | 50.5% (51/101例) | 58.8% (60/102例) | p値(χ^2 検定、閉手順により多重性を調整) | — | <0.0001 | <0.0001 | | プラセボ | 本剤50mg ^{注意)} | 本剤100mg | ACR20%改善(例数) | 17.1% (18/105例) | 46.5% (47/101例) | 69.6% (71/102例) | p値(χ^2 検定、多重性は考慮されていない) | — | <0.0001 | <0.0001 | | プラセボ | 本剤50mg ^{注意)} | 本剤100mg | 16週目患者割合(例数) | 3.2% (3/94例) | 13.5% (13/96例) | 20.0% (20/100例) | 52週目患者割合(例数) | 20.0% (17/85例) | 21.4% (18/84例) | 27.7% (26/94例) | | プラセボ | 本剤50mg ^{注意)} | 本剤100mg | 16週目患者割合(例数) | 7.4% (7/94例) | 22.9% (22/96例) | 27.0% (27/100例) | 52週目患者割合(例数) | 37.6% (32/85例) | 41.7% (35/84例) | 47.9% (45/94例) |
| | プラセボ | 本剤50mg ^{注意)} | 本剤100mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ACR20%改善(例数) | 19.0% (20/105例) | 50.5% (51/101例) | 58.8% (60/102例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| p値(χ^2 検定、閉手順により多重性を調整) | — | <0.0001 | <0.0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | プラセボ | 本剤50mg ^{注意)} | 本剤100mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ACR20%改善(例数) | 17.1% (18/105例) | 46.5% (47/101例) | 69.6% (71/102例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| p値(χ^2 検定、多重性は考慮されていない) | — | <0.0001 | <0.0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | プラセボ | 本剤50mg ^{注意)} | 本剤100mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16週目患者割合(例数) | 3.2% (3/94例) | 13.5% (13/96例) | 20.0% (20/100例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 52週目患者割合(例数) | 20.0% (17/85例) | 21.4% (18/84例) | 27.7% (26/94例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | プラセボ | 本剤50mg ^{注意)} | 本剤100mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16週目患者割合(例数) | 7.4% (7/94例) | 22.9% (22/96例) | 27.0% (27/100例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 52週目患者割合(例数) | 37.6% (32/85例) | 41.7% (35/84例) | 47.9% (45/94例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| ○総シャープスコアのベースラインからの変化量(24、52週目) | | | |
|---|--|-----------------------------------|-------------------------------------|
| | プラセボ | 本剤50mg | 本剤100mg |
| 24週目 Mean±SD 中央値 (四分位範囲) | 3.20±5.734 1.00 (0.00;4.00) | 2.31±4.547 0.50 (0.00;3.00) | 2.32±10.812 0.50 (0.00;2.00) |
| p値(van der Waerden 正規スコアに基づく分 散分析、多重性は考 慮されていない) | — | 0.0817 | 0.0035 |
| 52週目 Mean±SD 中央値 (四分位範囲) | 6.93±12.469 2.17 (0.00;8.62) | 3.27±6.428 0.50 (0.00;4.50) | 3.18±18.006 0.00 (-0.55;2.50) |
| p値(van der Waerden 正規スコアに基づく分 散分析、多重性は考 慮されていない) | — | 0.0118 | <0.0001 |
| ○HAQスコアが0.5未満に至った患者の割合(52週目まで) | | | |
| | プラセボ | 本剤50mg | 本剤100mg |
| 16週目患者割合 (例数) | 29.8%(28/94例) | 36.5%(35/96例) | 41.0%(41/100例) |
| 52週目患者割合 (例数) | 54.1%(46/85例) | 44.0%(37/84例) | 55.3%(52/94例) |
| [Observed case] | | | |
| 臨床薬理学的 評価 | 52週目までにおける本剤に対する抗ゴリムマブ抗体陽性率は、本剤50mg投与群及び100mg投与群でそれぞれ4/101例(4.0%)及び4/102例(3.9%)であった。抗体陽性率に本剤用量との相関は認められず、抗体価は1:40~1:20480であった。 | | |
| 安全性評価 | 本試験における副作用の発現頻度(52週目まで)は、プラセボ投与群 ^{注)} で52.4%(55/105例)、本剤50mg投与群で77.2%(78/101例)、本剤100mg投与群で78.4%(80/102例)であった。本剤が投与された患者全体では73.2%(216/295例)であった。重篤な副作用は、プラセボ投与群 ^{注)} では帯状疱疹、細菌性関節炎、器質化肺炎がそれぞれ1例であった。本剤100mg投与群では蜂巣炎、乳癌、頭蓋内動脈瘤、器質化肺炎がそれぞれ1例であった。 注)16週時の副作用の発現頻度。詳細については投与方法の欄参照。 | | |

注意) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量:メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として100mgを4週に1回、皮下注射する。

潰瘍性大腸炎

<国際共同試験>

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(活動期試験(導入療法):C0524T17試験 [PURSUIT-SC試験])Part2^{19,20)}

本試験は、Part1(第Ⅱ相:投与量探索パート)及びPart2(第Ⅲ相:検証パート)に分かれている。本項では主にPart2の結果を示す。

(試験概要の詳細については、V.3.(4)1潰瘍性大腸炎<国際共同試験>第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(活動期試験:C0524T17試験[PURSUIT-SC試験])Part1の項参照)

| | | | | |
|------------|---|---------------------|---------------------|--------------------|
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験(日本人含む) | | | |
| 対象 | 中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者896例(投与量選択前:122例、投与量選択後774例) 有効性評価はPart2(第Ⅲ相:検証パート)の投与量選択後のランダム割付患者774例のうち、GCP遵守患者761例が対象 安全性評価はPart1及びPart2の全1,065例のうち、未投与1例を除いた1,064例が対象 | | | |
| 主な登録基準 | (4)1潰瘍性大腸炎<国際共同試験>第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(活動期試験:C0524T17試験[PURSUIT-SC試験])Part1の項参照 | | | |
| 主な除外基準 | (4)1潰瘍性大腸炎<国際共同試験>第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(活動期試験:C0524T17試験[PURSUIT-SC試験])Part1の項参照 | | | |
| 投与方法 | Part2(第Ⅲ相:検証パート)の投与量選択前 0週及び2週に本剤100mg及び50mg(100mg→50mg群)、本剤200mg及び100mg(200mg→100mg群)、本剤400mg及び200mg(400mg→200mg群)又はプラセボ(プラセボ群)を皮下投与した。 Part2(第Ⅲ相:検証パート)の投与量選択後 0週及び2週に本剤200mg及び100mg(200mg→100mg群)、本剤400mg及び200mg(400mg→200mg群)又はプラセボ(プラセボ群)を皮下投与した。 | | | |
| 主要評価項目 | Part2(第Ⅲ相:検証パート)の投与量選択後 6週にclinical responseが認められた患者の割合 | | | |
| 主な副次評価項目 | Part2(第Ⅲ相:検証パート)の投与量選択後 6週にclinical remissionが認められた患者の割合 6週にmucosal healingが認められた患者の割合 6週のIBDQのベースラインからの平均変化量 | | | |
| その他の副次評価項目 | 6週のIBDQがベースラインより21以上増加した患者の割合 | | | |
| 有効性評価 | 有効性評価対象:Part2(第Ⅲ相:検証パート)の投与量選択後761例 主要評価項目 ○clinical responseが認められた患者の割合(6週) | | | |
| | | 本剤 | | |
| | | 200mg→ 100mg群 | 400mg→ 200mg群 | プラセボ群 |
| | 6週にclinical responseが認められた患者の割合(例数) | 51.0% (129/253例) | 54.9% (141/257例) | 30.3% (76/251例) |
| | p値(χ^2 検定、vs.プラセボ群、閉手順により多重性を調整) | <0.0001 | <0.0001 | — |
| | 主な副次評価項目 ○clinical remissionが認められた患者の割合(6週) | | | |
| | | 本剤 | | |
| | | 200mg→ 100mg群 | 400mg→ 200mg群 | プラセボ群 |
| | 6週にclinical remissionが認められた患者の割合(例数) | 17.8% (45/253例) | 17.9% (46/257例) | 6.4% (16/251例) |
| | p値(χ^2 検定、vs.プラセボ群、多重性は考慮されていない) | <0.0001 | <0.0001 | — |

| ○mucosal healingが認められた患者の割合(6週) | | | |
|---|--|---------------------|--------------------|
| | 本剤 | | プラセボ群 |
| | 200mg→ 100mg群 | 400mg→ 200mg群 | |
| 6週にmucosal healingが認められた患者の割合(例数) | 42.3% (107/253例) | 45.1% (116/257例) | 28.7% (72/251例) |
| p値(χ^2 検定、vs.プラセボ群、多重性は考慮されていない) | 0.0014 | 0.0001 | — |
| ○IBDQのベースラインからの変化量(6週) | | | |
| | 本剤 | | プラセボ群 |
| | 200mg→ 100mg群 | 400mg→ 200mg群 | |
| 6週のIBDQのベースラインからの変化量(Mean±SD) | 27.0±33.72 | 26.9±34.28 | 14.8±31.25 |
| p値(van der Waerden正規スコアに基づくANOVA、vs.プラセボ群、多重性は考慮されていない) | <0.0001 | <0.0001 | — |
| その他の副次評価項目 | | | |
| ○IBDQがベースラインより21以上増加した患者の割合(6週) | | | |
| | 本剤 | | プラセボ群 |
| | 200mg→ 100mg群 | 400mg→ 200mg群 | |
| 6週のIBDQがベースラインより21以上増加した患者の割合(例数) | 50.6% (128/253例) | 51.0% (131/257例) | 35.5% (89/251例) |
| p値(χ^2 検定、vs.プラセボ群、多重性は考慮されていない) | 0.0006 | 0.0004 | — |
| 安全性評価 | 安全性評価対象:Part1及びPart2の全1,064例(6週まで) | | |
| | <p>6週までの副作用の発現率は、本剤投与群全体で16.8%(123/734例)、各投与群では本剤100mg→50mg群が15.5%(11/71例)、200mg→100mg群が16.3%(54/331例)、400mg→200mg群が17.5%(58/332例)、プラセボ群が15.5%(51/330例)であった。</p> <p>重篤な副作用の発現は、本剤100mg→50mg群でサイトメガロウイルス感染1例、本剤200mg→100mg群で肺炎1例、本剤400mg→200mg群で発熱1例、脳膿瘍及び脱髄1例、気管支炎1例、肺浸潤1例、肛門膿瘍1例であった。</p> <p>また、本試験において6週までの死亡例はなかった。</p> | | |

注意) 本剤の潰瘍性大腸炎に対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量: 通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

第Ⅲ相臨床試験(維持期試験(維持療法):C0524T18試験 [PURSUIT-Maintenance試験])^{21, 22)}

| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験(日本人含む) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--------------------|--------------------|--|----|--|-------|-------|--------|---------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--|-------|--------|---|
| 対象 | 活動期試験(C0524T16試験 ²⁷⁾ 及びC0524T17試験 ^{19, 20)} で、本剤により6週のclinical responseを示した中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者1228例 有効性評価はランダム割付患者464例のうち、GCPを遵守できた456例が対象 安全性評価はランダム割付患者464例及び全投与患者(ランダム割付患者及び非ランダム割付患者)の1,228例が各々対象 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | ・活動期試験(C0524T16試験 ²⁷⁾ 及びC0524T17試験 ^{19, 20)} で、本剤の投与をすべて受け、6週のMayoスコアの評価が完了した患者 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・活動期試験(C0524T16試験²⁷⁾及びC0524T17試験^{19, 20)}の0週以降に併用潰瘍性大腸炎治療薬の投与を開始、又は投与量を増量した患者 ・結腸切除(部分切除又は全体切除)又は造瘻術(一時的な結腸造瘻術、永久的な結腸造瘻術、回腸造瘻術又はその他の腸造瘻術)を施行された患者 ・活動期試験の0週以降に臨床的に重要な感染症に罹患した患者、又は臨床的に重要な過敏症反応を発現した患者 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | <p>活動期に本剤を投与しclinical responseが得られた患者は、本試験0週に本剤50mg群(154例)、本剤100mg群(154例)、プラセボ群(156例)にランダム化され、52週まで4週ごとに皮下投与した。</p> <p>活動期にプラセボを投与しclinical responseが得られた患者には、引き続きプラセボ(129例)を52週まで4週ごとに皮下投与した。</p> <p>活動期に本剤又はプラセボ投与にてclinical responseが得られなかった患者には、ランダム化せずに本剤100mg(635例)を4週ごとに52週まで皮下投与した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | ・維持期54週までclinical responseが維持された患者の割合 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・維持期30週及び54週ともにclinical remissionが認められた患者の割合 ・維持期30週及び54週ともにmucosal healingが認められた患者の割合 ・維持期0週にclinical remissionが認められていた患者のうち、維持期30週及び54週ともにclinical remissionが認められた患者の割合 ・維持期0週にステロイドを併用していた患者のうち、維持期54週にclinical remissionが認められ、かつステロイドを併用していなかった患者の割合 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他の評価項目 | ・活動期試験0週と比べて、維持期0週にIBDQが21以上増加した患者のうち、54週のIBDQも21以上増加していた患者の割合 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 有効性評価 | <p>有効性評価対象:ランダム割付患者456例(ランダム割付患者464例のうち、GCP遵守患者)</p> <p>主要評価項目</p> <p>○clinical responseが維持された患者の割合(54週)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">本剤</th> <th rowspan="2">プラセボ群</th> </tr> <tr> <th>50mg群</th> <th>100mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>54週までclinical responseが維持された患者の割合(例数)</td> <td>47.0% (71/151例)</td> <td>49.7% (75/151例)</td> <td>31.2% (48/154例)</td> </tr> <tr> <td>p値(CMH χ^2検定^{注)}、vs.プラセボ群、閉手順により多重性を調整)</td> <td>0.010</td> <td><0.001</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 維持期0週のclinical remissionの有無及び導入療法時の投与量を層別因子とした</p> | | | | 本剤 | | プラセボ群 | 50mg群 | 100mg群 | 54週までclinical responseが維持された患者の割合(例数) | 47.0% (71/151例) | 49.7% (75/151例) | 31.2% (48/154例) | p値(CMH χ^2 検定 ^{注)} 、vs.プラセボ群、閉手順により多重性を調整) | 0.010 | <0.001 | — |
| | 本剤 | | プラセボ群 | | | | | | | | | | | | | | |
| | 50mg群 | 100mg群 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 54週までclinical responseが維持された患者の割合(例数) | 47.0% (71/151例) | 49.7% (75/151例) | 31.2% (48/154例) | | | | | | | | | | | | | | |
| p値(CMH χ^2 検定 ^{注)} 、vs.プラセボ群、閉手順により多重性を調整) | 0.010 | <0.001 | — | | | | | | | | | | | | | | |

主な副次評価項目

○clinical remissionが認められた患者の割合(30週及び54週)

| | 本剤 | | プラセボ群 |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| | 50mg群 | 100mg群 | |
| 30週及び54週ともにclinical remissionが認められた患者の割合(例数) | 23.2% (35/151例) | 27.8% (42/151例) | 15.6% (24/154例) |
| p値(CMH χ^2 検定 ^{注)} 、vs.プラセボ群、閉手順により多重性を調整) | 0.122 | 0.004 | — |

注) 維持期0週のclinical remissionの有無及び導入療法時の投与量を層別因子とした

○mucosal healingが認められた患者の割合(30週及び54週)

| | 本剤 | | プラセボ群 |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| | 50mg群 | 100mg群 | |
| 30週及び54週ともにmucosal healingが認められた患者の割合(例数) | 41.7% (63/151例) | 42.4% (64/151例) | 26.6% (41/154例) |
| p値(CMH χ^2 検定 ^{注)} 、vs.プラセボ群、閉手順により多重性を調整) | 0.011 | 0.002 | — |

注) 維持期0週のclinical remissionの有無及び導入療法時の投与量を層別因子とした

○clinical remissionが認められた患者の割合(維持期0週、30週及び54週)

| | 本剤 | | プラセボ群 |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 50mg群 | 100mg群 | |
| 0週、30週及び54週ともにclinical remissionが認められた患者の割合(例数) | 36.5% (19/52例) | 38.9% (21/54例) | 24.1% (13/54例) |
| p値(CMH χ^2 検定 ^{注)} 、vs.プラセボ群、閉手順により多重性を調整) | 0.365 | 0.098 | — |

注) 導入療法時の投与量を層別因子とした

○clinical remissionかつステロイド併用がない(54週)

(維持期0週にステロイド併用)

| | 本剤 | | プラセボ群 |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 50mg群 | 100mg群 | |
| 54週のclinical remission、かつステロイド併用なしの患者の割合(例数) | 28.2% (22/78例) | 23.2% (19/82例) | 18.4% (16/87例) |
| p値(CMH χ^2 検定 ^{注)} 、vs.プラセボ群、閉手順により多重性を調整) | 0.279 | 0.423 | — |

注) 維持期0週のclinical remissionの有無及び導入療法時の投与量を層別因子とした

その他の評価項目

○IBDQ増加の維持(54週)

(活動期試験0週と比べ、維持期0週にIBDQが21以上増加した患者)

| | 本剤 | | プラセボ群 |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|
| | 50mg群 | 100mg群 | |
| 54週のIBDQも21以上増加していた患者の割合(例数) | 44.5% (57/128例) | 40.0% (46/115例) | 27.8% (30/108例) |
| p値(van der Waerden正規スコアに基づく共分散分析 ^{注)} 、多重性は考慮されていない) | 0.026 | 0.051 | — |

注) 維持期0週のclinical remissionの有無、及び導入療法時の投与量を層別因子とした

| | |
|-------|--|
| 安全性評価 | <p>安全性評価対象:ランダム割付患者464例</p> <p>54週までの副作用の発現率は、本剤投与群全体で30.5%(94/308例)、各投与群では本剤50mg群が25.3%(39/154例)、100mg群が35.7%(55/154例)、プラセボ群が28.2%(44/156例)であった。</p> <p>重篤な副作用の発現は、本剤50mg群で膿瘍、ウイルス感染がそれぞれ1例、本剤100mg群で虫垂炎、肺腺癌、心膜炎がそれぞれ1例であった。</p> <p>安全性評価対象:全投与患者(ランダム割付患者及び非ランダム割付患者)の1228例</p> <p>54週までの副作用の発現率は、本剤投与群全体で28.9%(311/1075例)、各投与群では本剤50mg群が25.3%(39/154例)、100mg群が29.0%(274/946例)、プラセボ群が24.9%(71/285例)であった。</p> <p>また、本試験において本剤投与に関連性のある死亡例が1例認められ、本剤100mg群に割り付けられた播種性結核であった。</p> |
|-------|--|

注意) 本剤の潰瘍性大腸炎に対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量: 通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

<国内>

第Ⅲ相臨床試験(CNT0148UCO3001試験 [PURSUIT-J試験])^{24,44)}

| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検(一部、非盲検)、プラセボ対照、並行群間比較試験 | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|------------------|--|----------|-------|--|-------------------|------------------|------------|--------------------|--|--|----------|-------|---|-------------------|-----------------|
| 対象 | 中等症から重症の活動期日本人潰瘍性大腸炎患者144例 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン(0週)のMayoスコアが6以上12以下かつ、内視鏡検査サブスコアが2以上で、生検により潰瘍性大腸炎と確定診断された外来患者(18歳以上の男女) ・次の既存治療のうち1つ以上に対して効果不十分、又は忍容性不良であった患者 経口5-アミノサリチル酸、経口ステロイド、免疫調節剤 ・ステロイド依存患者 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・切迫した結腸切除リスクがある患者 ・直腸のみ又は結腸の20cm未満に限局した潰瘍性大腸炎であり、人工肛門、瘻孔、腸閉塞又は切除されていない腺腫様結腸ポリープのある患者 ・抗TNF薬の投与歴のある患者 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与方法 | <p><u>導入期(非盲検:6週)</u> 0週及び2週に本剤200mg及び100mgを皮下投与した。</p> <p><u>維持期(二重盲検/非盲検:54週)</u> 導入期6週にclinical responseが認められた患者(導入療法responder)に、本剤100mg又はプラセボを4週に1回、維持期52週まで皮下投与した。一方、導入期6週にclinical responseが認められなかった患者(導入療法non-responder)には、維持期0週及び4週に本剤100mgを皮下投与し、8週以降の投与継続を判断した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 維持期54週までclinical responseが維持された患者の割合 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な副次評価項目 | 維持期30週及び54週ともにclinical remissionが認められた患者の割合 維持期30週及び54週ともにmucosal healingが認められた患者の割合 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他の評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・維持期0週にclinical remissionが認められていた患者のうち、維持期30週及び54週ともにclinical remissionが認められた患者の割合 ・維持期0週にステロイドを併用していた患者のうち、維持期54週にclinical remissionが認められ、かつステロイドを併用していなかった患者の割合 ・導入期0週と比べて、維持期0週にIBDQが21以上増加した患者のうち、維持期54週のIBDQも21以上増加していた患者の割合 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 有効性評価 | <p>有効性評価対象:ランダム割付患者(導入療法responder):63例</p> <p>主要評価項目</p> <p>○clinical responseが維持された患者の割合(維持期54週)</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:50%;"></th> <th style="width:25%;">本剤100mg群</th> <th style="width:25%;">プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>維持期54週までclinical responseが維持された患者の割合(例数)</td> <td style="text-align:center;">56.3% (18/32例)</td> <td style="text-align:center;">19.4% (6/31例)</td> </tr> <tr> <td>群間差(95%CI)</td> <td colspan="2" style="text-align:center;">36.9% (14.8~59.0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>主な副次評価項目</p> <p>○clinical remissionが認められた患者の割合(維持期30週及び54週)</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:50%;"></th> <th style="width:25%;">本剤100mg群</th> <th style="width:25%;">プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>維持期30週及び54週ともにclinical remissionが認められた患者の割合(例数)</td> <td style="text-align:center;">50.0% (16/32例)</td> <td style="text-align:center;">6.5% (2/31例)</td> </tr> </tbody> </table> | | | 本剤100mg群 | プラセボ群 | 維持期54週までclinical responseが維持された患者の割合(例数) | 56.3% (18/32例) | 19.4% (6/31例) | 群間差(95%CI) | 36.9% (14.8~59.0%) | | | 本剤100mg群 | プラセボ群 | 維持期30週及び54週ともにclinical remissionが認められた患者の割合(例数) | 50.0% (16/32例) | 6.5% (2/31例) |
| | 本剤100mg群 | プラセボ群 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 維持期54週までclinical responseが維持された患者の割合(例数) | 56.3% (18/32例) | 19.4% (6/31例) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 群間差(95%CI) | 36.9% (14.8~59.0%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 本剤100mg群 | プラセボ群 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 維持期30週及び54週ともにclinical remissionが認められた患者の割合(例数) | 50.0% (16/32例) | 6.5% (2/31例) | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|---|---|-------------------|------------------|
| | ○mucosal healingが認められた患者の割合(維持期30週及び54週) | | |
| | | 本剤100mg群 | プラセボ群 |
| | 維持期30週及び54週ともにmucosal healingが認められた患者の割合(例数) | 59.4% (19/32例) | 16.1% (5/31例) |
| | その他の評価項目 | | |
| | ○clinical remissionが認められた患者の割合(維持期0週、30週及び54週) | | |
| | 本剤100mg群 | プラセボ群 | |
| 維持期30週及び54週ともにclinical remissionが認められた患者の割合(例数) | 64.3% (9/14例) | 15.4% (2/13例) | |
| ○clinical remissionかつステロイド併用がない(54週) (維持期0週にステロイド併用) | | | |
| | 本剤100mg群 | プラセボ群 | |
| 維持期54週のclinical remission、かつステロイド併用なしの患者の例数 | 5/9例 | 1/9例 | |
| ○IBDQ増加の維持(54週) (導入期0週と比べ、維持期0週にIBDQが21以上増加した患者) | | | |
| | 本剤100mg群 | プラセボ群 | |
| 維持期54週のIBDQも21以上増加していた患者の割合(例数) | 55.0% (11/20例) | 22.2% (6/27例) | |
| 安全性評価 | <p><u>安全性評価対象:全投与患者144例</u> 維持期における副作用の発現率は、本剤100mg群(ランダム割付患者)が34.4%(11/32例)、プラセボ群が6.5%(2/31例)であった。また、ランダム化されなかった患者も加えた本剤100mg群(安全性解析対象集団)の副作用発現率は、21.6%(24/111例)であった。 また、本試験全体を通しての重篤な副作用の発現は、本剤100mg群で潰瘍性大腸炎、サイトメガロウイルス感染がそれぞれ2例、高安動脈炎、帯状疱疹、咽頭炎、細菌性肺炎がそれぞれ1例であった。 また、本試験において死亡例は導入期、維持期のいずれにも認められなかった。</p> | | |

2) 比較試験

関節リウマチ

<海外>

第Ⅲ相臨床試験 (GO-FORWARD試験: C0524T06試験)^(13, 14)

| | | | | | |
|---|--|-----------------------|------------------------|------------------------|-------------------|
| 試験デザイン | 多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験 | | | | |
| 対象 | MTX治療で効果不十分な関節リウマチ患者444例 | | | | |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・腫脹関節数及び圧痛関節数がそれぞれ4関節以上 ・スクリーニングの3ヵ月以上前からMTX治療(15mg/週以上)を受けており、スクリーニングの4週間以上前から同一用量のMTX(15~25mg/週)を投与されている患者 ・以下4つの基準のうち2つ以上に該当する活動性のある患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) CRPが1.5mg/dL以上、又はESR(Westergren法:1時間値)が28mm以上 2) 朝のこわばり時間が30分以上持続 3) X線検査又はMRIにより骨びらんが認められる 4) 抗CCP抗体又はRFが陽性 | | | | |
| 主な除外基準 | 初回投与前4週以内にMTX以外のDMARD又は全身性免疫抑制剤を使用した患者を除く。 | | | | |
| 投与方法 | <p>MTX併用下、プラセボ(MTX単独)又は本剤(50mg/回又は100mg/回)を4週に1回皮下投与した。また、プラセボ併用下に本剤(100mg/回)を4週に1回皮下投与した(本剤100mg単独)。MTXはスクリーニングの4週以上前から52週まで、一定用量(15~25mg/週)を経口投与した。</p> <p>DMARD、全身性免疫抑制剤は初回投与4週前から52週まで併用を禁止した。</p> <p>16週目の評価において、圧痛関節数及び腫脹関節数の初回投与前からの改善が20%未満の被験者をEarly Escape(EE)例とし、二重盲検下でプラセボから実薬への変更又は本剤を増量した(50mg→100mg、本剤100mg+MTX併用群は変更なし)。プラセボ+MTX投与群の非EE例は、24週以降本剤50mgの投与を受けることとした。52週目に盲検を解除し(cross over:CO)、52週及びその後は治験担当医師の判断で本剤の増量(50mg→100mg)又はMTXの用量調節もしくは併用を可能とした。</p> | | | | |
| 主要評価項目 | ACR20%改善(14週目) HAQスコアのベースラインからの変化量(24週目) | | | | |
| 副次評価項目 | DAS28(CRP)レスポonderの割合(14, 24週目) ACR20%改善(24週目)など | | | | |
| 有効性評価 | 主要評価項目 ○ACR20%改善(14週目) | | | | |
| | | MTX単独 | 本剤100mg 単独 | 本剤50mg +MTX | 本剤100mg +MTX |
| | ACR20%改善 (例数) | 33.1% (44/133例) | 44.4% (59/133例) | 55.1% (49/89例) | 56.2% (50/89例) |
| | p値(χ^2 検定、閉手順 により多重性を調整) | — | 0.059 | 0.001 | <0.001 |
| | ○HAQスコアのベースラインからの変化量(24週目) | | | | |
| | MTX単独 | 本剤100mg 単独 | 本剤50mg +MTX | 本剤100mg +MTX | |
| 中央値 (四分位範囲) | -0.13 (-0.38;0.13) | -0.13 (-0.63;0.25) | -0.38 (-0.75;-0.13) | -0.50 (-0.75;-0.13) | |
| p値(van der Waerden 正規スコアに基づく分散分析、閉手順により 多重性を調整) | — | 0.240 | <0.001 | <0.001 | |

| 副次評価項目 | | | | |
|--------------------------------------|---|--------------------|-------------------|-------------------|
| ○DAS28(CRP)レスポナーの割合(14、24週目) | | | | |
| | MTX単独 | 本剤100mg 単独 | 本剤50mg +MTX | 本剤100mg +MTX |
| 14週目の DAS28(CRP) レスポナー (例数) | 50.4% (67/133例) | 63.2% (84/133例) | 71.9% (64/89例) | 75.3% (67/89例) |
| p値(χ^2 検定、多重性 は考慮されていない) | — | 0.035 | 0.001 | <0.001 |
| 24週目の DAS28(CRP) レスポナー (例数) | 42.1% (56/133例) | 51.1% (68/133例) | 73.0% (65/89例) | 76.4% (68/89例) |
| p値(χ^2 検定、多重性 は考慮されていない) | — | 0.140 | <0.001 | <0.001 |
| ○ACR20%改善(24週目) | | | | |
| | MTX単独 | 本剤100mg 単独 | 本剤50mg +MTX | 本剤100mg +MTX |
| ACR20%改善 (例数) | 27.8% (37/133例) | 35.3% (47/133例) | 59.6% (53/89例) | 59.6% (53/89例) |
| p値(χ^2 検定、多重性 は考慮されていない) | — | 0.187 | <0.001 | <0.001 |
| 安全性評価 | <p>本試験における副作用の発現頻度(104週目まで)は、プラセボ+MTX投与群で47.8% (64/134例)、本剤50mg+MTX併用群で64.2% (136/212例)、本剤100mg+MTX併用群で46.9% (112/239例)、本剤100mg+プラセボ投与群で59.8% (79/132例)であった。</p> <p>主な重篤な有害事象は、プラセボ+MTX投与群では基底細胞癌1.5% (2/134例)、尿路感染、滑液包炎、大腿骨骨折、心筋梗塞がそれぞれ0.7% (1/134例)であった。本剤50mg+MTX併用群では関節リウマチ、扁平上皮癌がそれぞれ1.4% (3/212例)、肺炎0.9% (2/212例)等、本剤100mg+MTX併用群では敗血症、関節リウマチ、胆石症がそれぞれ1.3% (3/239例)等であった。本剤100mg+プラセボ投与群では敗血症、肺炎、関節痛、扁平上皮癌、発熱がそれぞれ1.5% (2/132例)等であった。</p> | | | |

注意)本剤の関節リウマチに対して承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りである。

効能又は効果: 既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

用法及び用量: メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ (遺伝子組換え) として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ (遺伝子組換え) として100mgを4週に1回、皮下注射する。

第Ⅲ相臨床試験 (GO-BEFORE試験 : C0524T05試験)^{15~17)}

| | | | | | |
|---|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| 試験デザイン | 多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験 | | | | |
| 対象 | MTXの治療経験がない関節リウマチ患者637例 | | | | |
| 主な登録基準 | 腫脹関節及び圧痛関節がそれぞれ4関節以上、CRP \geq 1.5mg/dL又はESR(Westergren法:1時間値)が28mm以上、朝のこわばり時間が30分以上持続、X線検査又はMRIにより骨びらんが認められる、抗CCP抗体又はRFが陽性(陽性:基準値の上限超) | | | | |
| 主な除外基準 | 初回投与前4週以内にMTXを含むDMARD、全身性免疫抑制剤を使用した患者を除く。 | | | | |
| 投与方法 | プラセボ(MTX単独群)、本剤50mg+MTX群及び本剤100mg+MTX群並びに本剤100mg(本剤100mg単独群)で4週に1回反復皮下投与した。 | | | | |
| 主要評価項目 | ACR50%改善(24週目) 総シャープスコアのベースラインからの変化量(52週目) | | | | |
| 副次評価項目 | HAQスコアのベースラインからの変化量(52週目) | | | | |
| 有効性評価 | 主要評価項目 ○ACR20%改善(24週目) | | | | |
| | | MTX単独 | 本剤100mg 単独 | 本剤50mg +MTX | 本剤100mg +MTX |
| | ACR50%改善 (例数) | 29.4% (47/160例) | 32.7% (52/159例) | 40.3% (64/159例) | 36.5% (58/159例) |
| | p値(χ^2 検定、閉手順 により多重性を調整) | — | 0.521 | 0.042 | 0.177 |
| | ○総シャープスコアのベースラインからの変化量(52週目) | | | | |
| | | MTX単独 | 本剤100mg 単独 | 本剤50mg +MTX | 本剤100mg +MTX |
| | Mean \pm SD 中央値 | 1.37 \pm 4.555 0.00 | 1.25 \pm 6.155 0.00 | 0.74 \pm 5.233 0.00 | 0.07 \pm 1.833 0.00 |
| | p値(van der Waerden 正規スコアに基づく分 散分析、閉手順により 多重性を調整) | — | 0.266 | 0.015 | 0.025 |
| | 副次評価項目 ○HAQスコアのベースラインからの変化量(52週目) | | | | |
| | | MTX単独 | 本剤100mg 単独 | 本剤50mg +MTX | 本剤100mg +MTX |
| Mean \pm SD 中央値 | 0.5758 \pm 0.68767 0.6250 | 0.6187 \pm 0.72285 0.5000 | 0.6580 \pm 0.67614 0.5000 | 0.7476 \pm 0.67277 0.6250 | |
| p値(van der Waerden 正規スコアに基づく分 散分析、多重性は考 慮されていない) | — | 0.687 | 0.287 | 0.023 | |
| 安全性評価 | 本試験における副作用の発現頻度(104週目まで)は、MTX併用下で本剤を投与した全体で59.6%(320/537例)、本剤100mg単独群で61.8%(97/157例)であった。また、併用投与の各群では本剤50mg+MTX併用群55.6%(163/293例)、本剤100mg+MTX併用群55.4%(173/312例)であった。 いずれかの投与群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤100mg+MTX群で肺炎2例、本剤100mg+プラセボ群で貧血2例であった。 | | | | |

注意) 本剤の関節リウマチに対して承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りである。

効能又は効果: 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

《効能又は効果に関連する注意》

過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬(生物製剤を除く)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

用法及び用量: メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として100mgを4週に1回、皮下注射する。

潰瘍性大腸炎

該当資料なし

3)安全性試験

関節リウマチ

<国内>

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(MTX併用試験:JNS012-JPN-03試験)^{5~7)}

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験 |
| 対象 | MTX治療で効果不十分な関節リウマチ患者261例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・腫脹関節数及び圧痛関節数がそれぞれ4関節以上 ・初回投与3ヵ月以上前からMTX治療(6mg/週以上)を受けており、初回投与前4週間以上同一用量のMTX(6~8mg/週)を投与されている患者 ・以下4つの基準のうち2つ以上に該当する活動性のある患者 <ol style="list-style-type: none"> 1)CRPが1.5mg/dL以上、又はESR(Westergren法:1時間値)が28mm以上 2)朝のこわばり時間が30分以上持続 3)X線検査により骨びらんが認められる 4)抗CCP抗体又はRFが陽性(陽性:基準値の上限超) |
| 主な除外基準 | 初回投与前4週以内にMTX以外のDMARD、全身性免疫抑制剤を使用した患者又はMTXの用法・用量を変更した患者を除く。 |
| 投与方法 | <p>MTX併用下、プラセボ(MTX単独)又は本剤(50mg/回又は100mg/回)を4週に1回皮下投与した。MTXは初回投与4週以上前から52週の評価終了まで、一定用量(6~8mg/週)を経口投与した。</p> <p>DMARD(MTX以外)は初回投与4週前から52週の評価終了まで、全身性免疫抑制剤は初回投与4週前から最終投与後12週まで併用を禁止した。</p> <p>14週目の評価において、圧痛関節数及び腫脹関節数の初回投与前からの改善が20%未満の被験者をEarly Escape(EE)例とし、二重盲検下でプラセボから実薬への変更又は本剤を増量した(50mg→100mg)。24週目に盲検を解除し(cross over:CO)、24週及びその後はプラセボ群にも本剤50mgを4週に1回投与した。</p> |
| 主要評価項目 | (5)検証的試験 1)無作為化並行用量反応試験 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の項参照 |
| 副次評価項目 | (5)検証的試験 1)無作為化並行用量反応試験 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の項参照 |
| 有効性評価 | (5)検証的試験 1)無作為化並行用量反応試験 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の項参照 |
| 安全性評価 | <p>本試験における副作用の発現頻度(52週目まで)は、プラセボ+MTX投与群^{注)}で64.8%(57/88例)、本剤50mg+MTX併用群で83.7%(72/86例)、本剤100mg+MTX併用群で88.5%(77/87例)であった。本剤が投与された患者全体では79.8%(205/257例)であった。</p> <p>重篤な副作用は、プラセボ+MTX投与群^{注)}では認められなかった。本剤50mg+MTX併用群では感染、尿路感染、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、骨新生物、結腸癌、イレウス、子宮付属器腫瘍、発熱がそれぞれ1例、本剤100mg+MTX併用群では帯状疱疹2例、器質化肺炎、腸炎がそれぞれ1例であった。</p> <p>注)24週時の副作用の発現頻度。詳細については投与方法の欄参照。</p> |

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(単剤投与試験:JNS012-JPN-04試験)^{8,9)}

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験 |
| 対象 | 1剤以上のDMARD治療が効果不十分な関節リウマチ患者308例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・腫脹関節数及び圧痛関節数がそれぞれ6関節以上 ・以下4つの基準のうち2つ以上に該当する活動性のある患者 <ol style="list-style-type: none"> 1)CRPが2.0mg/dL以上、又はESR(Westergren法:1時間値)が28mm以上 2)朝のこわばり時間が30分以上持続 3)X線検査により骨びらんが認められる 4)抗CCP抗体又はRFが陽性(陽性:基準値の上限超) |
| 主な除外基準 | 初回投与前4週以内にMTXを含むDMARD、全身性免疫抑制剤を使用した患者を除く。 |
| 投与方法 | <p>プラセボ又は本剤(50mg/回又は100mg/回)を4週に1回皮下投与した。24週以降の評価で、明らかな効果減弱や効果不十分(ACR20%改善に達しないなど)と治験担当医師が判断した場合に限り、DMARD(MTXを含む)の併用を可能とした。</p> <p>16週目に盲検を解除し(cross over:CO)、16週及びその後はプラセボ群にも本剤50mgを4週に1回投与した。</p> |
| 主要評価項目 | (5)検証的試験 1)無作為化並行用量反応試験 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の項参照 |
| 副次評価項目 | (5)検証的試験 1)無作為化並行用量反応試験 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の項参照 |
| 有効性評価 | (5)検証的試験 1)無作為化並行用量反応試験 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の項参照 |
| 安全性評価 | <p>本試験における副作用の発現頻度(52週目まで)は、プラセボ投与群^(注)で52.4%(55/105例)、本剤50mg投与群で77.2%(78/101例)、本剤100mg投与群で78.4%(80/102例)であった。本剤が投与された患者全体では73.2%(216/295例)であった。</p> <p>重篤な副作用は、プラセボ投与群^(注)では帯状疱疹、細菌性関節炎、器質化肺炎がそれぞれ1例であった。本剤100mg投与群では蜂巣炎、乳癌、頭蓋内動脈瘤、器質化肺炎がそれぞれ1例であった。</p> <p>注)16週時の副作用の発現頻度。詳細については投与方法の欄参照。</p> |

注意) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量: メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として100mgを4週に1回、皮下注射する。

潰瘍性大腸炎

<国際共同試験>

第Ⅲ相臨床試験(C0524T18試験の継続投与試験:228週[PURSUIT-LTE試験])^{22, 23)}

| | |
|-----------|---|
| 試験デザイン | 維持期試験(C0524T18試験) ^{21, 22)} の継続投与試験 (日本人含む) |
| 対象 | 維持期試験(C0524T18試験)を完了した患者 ^{注1)} 666例 有効性評価は全投与患者666例のうち、GCPを遵守できた650例が対象 安全性評価は全投与患者666例が対象 注1)活動期試験(C0524T16試験 ²⁶⁾ 及びC0524T17試験 ^{19, 20)} で、本剤により6週のclinical responseを示した中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者のうち、維持期試験(C0524T18試験)に組み入れられ、維持期54週の有効性及び安全性の評価を完了し、継続投与により効果が得られると判断された患者 |
| 主な登録基準 | 維持期試験(C0524T18試験)を完了した患者 |
| 投与方法 | 維持期試験の52週と同じ投与量(本剤50mg、100mg ^{注2)} 又はプラセボ)を56週から212週まで継続投与した(最終投与から16週後の228週に安全性を評価)。 注2)100mg投与患者では一部、200mg投与へ増量した患者もいたが、治験実施計画書の改訂後、100mg投与に減量した。 |
| 主な有効性評価項目 | 医師による全般評価 ステロイドを併用しなかった患者の割合 |
| 有効性評価 | ○医師による全般評価(Mayoサブスコアの1項目) 疾患活動性なし又は軽症の患者の割合は、維持期0週で本剤にランダム割付された患者では、維持期54週で90.8%(177/195例)であり、56～216週は93.3～99.3%で推移した。また、維持期0週にランダム割付されなかった患者を含めた本剤投与群全体では、維持期54週で86.2%(476/552例)であり、56～216週は87.5～95.8%で推移した。 ○ステロイドを併用しなかった患者の割合 潰瘍性大腸炎治療としてステロイドを併用しなかった患者の割合は、維持期0週で本剤にランダム割付された患者では、維持期56週で87.6%(170/194例)であり、216週まで88.4～93.4%で推移した。 |
| 安全性評価 | 本試験における副作用の発現率は、本剤投与群全体で32.1%(192/599例)、各投与群では本剤50mg群が27.7%(26/94例)、100mg群が31.7%(166/524例)、プラセボ群が12.5%(12/96例)であった。 重篤な副作用の発現率は、本剤投与群全体で5.3%(32/599例)、各投与群では本剤50mg群が2.1%(2/94例)、100mg群5.7%(30/524例)であった。50mg群でみられた重篤な副作用は、卵巣上皮癌、一過性脳虚血発作がそれぞれ1例であった。100mg群でみられた主な重篤な副作用は、肛門膿瘍、帯状疱疹、ウイルス性髄膜炎、肺炎、肺結核、潰瘍性大腸炎、間質性肺疾患がそれぞれ2例であった。 また、本試験中に死亡した患者のうち本剤との関連性が認められたものは本剤100mg群で2例報告され、敗血症1例、転移性直腸癌1例であった。 |

注意) 本剤の潰瘍性大腸炎に対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量: 通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

4)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療の使用

1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

関節リウマチ

MTX併用に関する製造販売後臨床試験Ⅰ

| | |
|--------|--|
| 調査の目的 | 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(JNS012-JPN-03試験)を製造販売後臨床試験Ⅰとして延長し、倫理的配慮及び安全性を評価することを目的とした。 |
| 試験デザイン | 多施設共同試験 |
| 調査対象 | 関節リウマチ患者(MTX治療にもかかわらず活動性を有する患者) |
| 実施期間 | 2011(平成23)年7月～2011(平成23)年12月 |
| 用法・用量 | 本剤50mg又は100mgを4週に1回皮下投与 |
| 観察期間 | 本剤の承認日以降、各治験施設で本剤の市販品が投与されるまで |
| 予定症例数 | 最大261例(JNS012-JPN-03試験に組み入れた患者総数) |
| 評価項目 | 長期の安全性 |
| 投与症例数 | 199例 |
| 調査例数 | 安全性解析対象199例 |

<安全性>

製造販売後臨床試験期間における副作用発現割合は34.7%(69/199例)であり、主な副作用(基本語別で発現割合3.0%以上)は鼻咽頭炎6.0%(12例)、注射部位紅斑3.5%(7例)、上気道の炎症3.0%(6例)であった。[MedDRA/J version 22.0]

単剤投与に関する製造販売後臨床試験Ⅱ

| | |
|--------|--|
| 調査の目的 | 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(JNS012-JPN-04試験)を製造販売後臨床試験Ⅱとして延長し、倫理的配慮及び安全性を評価することを目的とした。 |
| 試験デザイン | 多施設共同試験 |
| 調査対象 | 関節リウマチ患者(抗リウマチ薬治療にもかかわらず活動性を有する患者) |
| 実施期間 | 2011(平成23)年7月～2011(平成23)年10月 |
| 用法・用量 | 本剤50mg又は100mgを4週に1回皮下投与 |
| 観察期間 | 本剤の承認日以降、各治験施設で本剤の市販品が投与されるまで |
| 予定症例数 | 最大308例(JNS012-JPN-04試験に組み入れた患者総数) |
| 評価項目 | 長期の安全性 |
| 投与症例数 | 91例 |
| 調査例数 | 安全性解析対象91例 |

<安全性>

製造販売後臨床試験期間における副作用発現割合は18.7%(17/91例)であり、主な副作用(基本語別で発現割合3.0%以上)は鼻咽頭炎4.4%(4例)であった。[MedDRA/J version 22.0]

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

関節リウマチ

使用成績調査

| | |
|-------|--|
| 調査の目的 | 関節リウマチ患者を対象として、シンボニー®皮下注50mgシリンジの使用実態下(24週間)における安全性及び有効性を調査することを目的とした。 |
| 調査方法 | 中央登録方式(全例調査) |
| 調査対象 | 関節リウマチに対して本剤が投与された患者 |
| 実施期間 | 2011(平成23)年9月から2014(平成26)年1月 |
| 目標症例数 | 3,000例(安全性解析対象例として) |
| 観察期間 | 投与開始日より24週間とした。ただし、本剤投与を終了又は中止した場合、最終投与後4週間(原則)を含め観察期間とした。 |
| 実施施設数 | 860施設 |
| 収集症例数 | 5,140例 |
| 調査例数 | 安全性解析対象5,137例、有効性解析対象3,265例 ^{※1} |

※1 安全性解析対象症例数から、有効性評価未実施1,415例、有効性評価未記載423例、本剤による治療歴あり27例、適応外使用5例、契約違反2例を除いた。

<安全性>

安全性解析対象症例における副作用発現割合は15.0%(772/5,137例、1,067件)であった。[MedDRA/J version 22.0]

使用成績調査における主な副作用・感染症(基本語別で15件以上)の発現状況

| 副作用名 | 発現症例数 | 発現割合% |
|-------------------|-------|-------|
| 感染症および寄生虫症 | 332 | 6.5 |
| 気管支炎 | 29 | 0.6 |
| 帯状疱疹 | 25 | 0.5 |
| 上咽頭炎 | 47 | 0.9 |
| 咽頭炎 | 25 | 0.5 |
| 肺炎 | 49 | 1.0 |
| 上気道感染 | 43 | 0.8 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 55 | 1.1 |
| 間質性肺疾患 | 18 | 0.4 |
| 肝胆道系障害 | 108 | 2.1 |
| 肝機能異常 | 68 | 1.3 |
| 肝障害 | 37 | 0.7 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 96 | 1.9 |
| 発疹 | 24 | 0.5 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 53 | 1.0 |
| 倦怠感 | 17 | 0.3 |
| 発熱 | 16 | 0.3 |
| 臨床検査 | 108 | 2.1 |
| 血小板数減少 | 16 | 0.3 |
| 白血球数減少 | 19 | 0.4 |

MedDRA/J version 22.0

<有効性>

有効性解析対象症例における最終評価時の疾患活動性(DAS28-ESR及びDAS28-CRP)から算出した有効率^{※2}はそれぞれ64.7%(1,528/2,362例)及び66.2%(2,152/3,253例)であった。

※2 EULAR改善基準(下表)に従って治療反応の程度を評価し、GoodとModerateを合算した症例を有効例とした。

| 評価時のDAS28 | DAS28のベースラインからの変化 | | |
|-----------|-------------------|-----------|------|
| | >1.2 | 0.6< ≤1.2 | ≤0.6 |
| ≤3.2 | Good | Moderate | No |
| 3.2~5.1 | Moderate | Moderate | No |
| >5.1 | Moderate | No | No |

長期使用に関する特定使用成績調査

| | |
|-------|---|
| 調査の目的 | 関節リウマチ患者を対象として、シンポニー [®] 皮下注50mgシリンジの長期使用実態下(52週間)における安全性及び有効性を調査することを目的とした。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 調査対象 | 関節リウマチに対して本剤が投与された患者 |
| 実施期間 | 2011(平成23)年9月から2014(平成26)年2月 |
| 目標症例数 | 300例(安全性解析対象例として) |
| 観察期間 | 原則、本剤の投与開始日より52週間とした。ただし、本剤投与を終了又は中止した場合、最終投与後4週間(原則)を含め観察期間とした。 |
| 実施施設数 | 78施設 |
| 収集症例数 | 354例 |
| 調査例数 | 安全性解析対象335例、有効性解析対象249例 ^{※1} |

※1 安全性解析対象症例数から、有効性評価未実施59例、有効性評価未記載16例、登録期間外登録11例を除いた。

<安全性>

安全性解析対象症例における副作用発現割合は31.9%(107/335例、143件)であった。[MedDRA/J version 22.0] 特定使用成績調査における主な副作用・感染症(基本語別で3件以上)の発現状況

| 副作用名 | 発現症例数 | 発現割合% |
|---------------|-------|-------|
| 感染症および寄生虫症 | 48 | 14.3 |
| 気管支炎 | 6 | 1.8 |
| 上咽頭炎 | 9 | 2.7 |
| 肺炎 | 5 | 1.5 |
| 上気道感染 | 5 | 1.5 |
| 細菌性肺炎 | 3 | 0.9 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 7 | 2.1 |
| 間質性肺疾患 | 3 | 0.9 |
| 肝胆道系障害 | 17 | 5.1 |
| 肝機能異常 | 10 | 3.0 |
| 肝障害 | 6 | 1.8 |
| 臨床検査 | 15 | 4.5 |
| 白血球数減少 | 3 | 0.9 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7 | 2.1 |
| 転倒 | 3 | 0.9 |

MedDRA/J version 22.0

<有効性>

有効性解析対象症例における最終評価時の疾患活動性(DAS28-ESR及びDAS28-CRP)から算出した有効率^{※2}はそれぞれ64.8%(142/219例)及び66.7%(166/249例)であった。

※2 EULAR改善基準(下表)に従って治療反応の程度を評価し、GoodとModerateを合算した症例を有効例とした。

| 評価時のDAS28 | DAS28のベースラインからの変化 | | |
|-----------|-------------------|-----------|------|
| | >1.2 | 0.6< ≤1.2 | ≤0.6 |
| ≤3.2 | Good | Moderate | No |
| 3.2~5.1 | Moderate | Moderate | No |
| >5.1 | Moderate | No | No |

悪性腫瘍及び重篤な感染症に関する特定使用成績調査

| | |
|-------|---|
| 調査の目的 | シンボニー®皮下注50mgシリンジの承認に際し行われた国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(JNS012-JPN-03試験、JNS012-JPN-04試験)において、ゴリムマブの投与経験を有する患者を対象に、ゴリムマブの投与開始日から最長5年間の悪性腫瘍及び重篤な感染症の発現状況を確認することを目的とした。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 調査対象 | 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、本剤を一度でも投与された患者 |
| 実施期間 | 2011(平成23)年9月から2014(平成26)年10月 |
| 目標症例数 | 552例 |
| 観察期間 | 本剤の投与継続状況に関わらず、投与開始日から5年間 |
| 実施施設数 | 66施設 |
| 収集症例数 | 356例 |
| 調査例数 | 安全性解析対象356例 |

<安全性>

安全性解析対象症例における悪性腫瘍の副作用発現割合は1.1%(4/356例、5件)であり、肺腺癌0.6%(2例)、胆嚢癌、食道癌及び前立腺癌各0.3%(1例)であった。重篤な感染症の副作用発現割合は1.7%(6/356例、6件)であり、肺炎0.8%(3例)、放線菌性腹部感染、腎盂腎炎及び感染性腸炎各0.3%(1例)であった。[MedDRA/J version 22.0]

潰瘍性大腸炎

特定使用成績調査

| | |
|---------|---|
| 調査の目的 | 潰瘍性大腸炎患者を対象として、シンボニー®皮下注50mgシリンジの長期使用実態下(52週間)における安全性及び有効性を確認する。また、悪性腫瘍の発現状況を確認するため、ゴリムマブの投与開始日より最長3年間の追跡調査を行う。 |
| 調査対象、例数 | 300例 |
| 調査期間 | 2017(平成29)年5月1日から2022(平成34)年9月30日(予定) |

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インフリキシマブ
エタネルセプト
アダリムマブ

2. 薬理作用

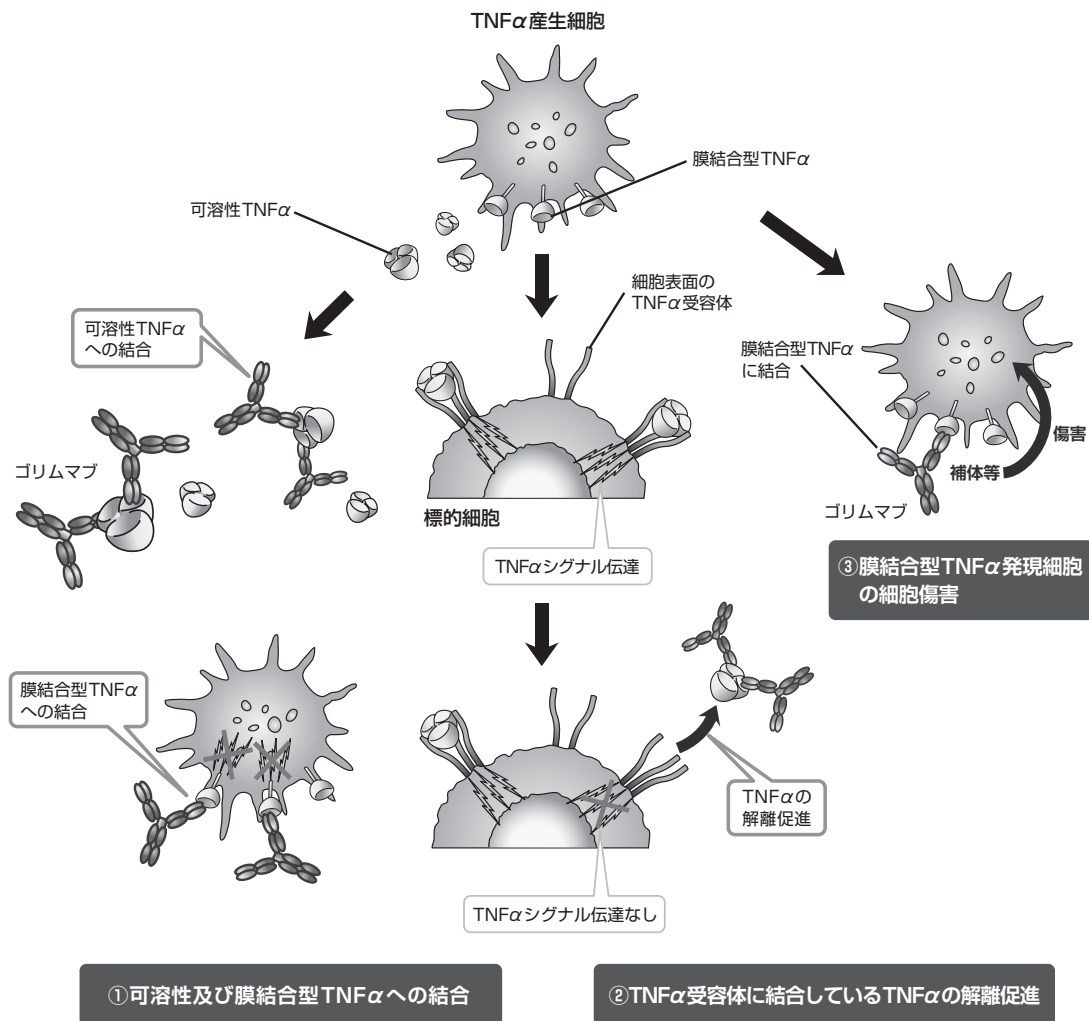
(1)作用部位・作用機序

関節リウマチ、潰瘍性大腸炎などの慢性炎症を伴う自己免疫疾患は、TNF α などの炎症性サイトカインが無秩序に増加することによって発症する。

ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体であるゴリムマブは、可溶性及び膜結合型のTNF α に結合することにより、TNF α 受容体(TNF-R)であるp55及びp75TNF-Rとの結合を阻害することで、TNF α によって誘導される細胞内シグナル伝達を抑制する。さらに、TNF-Rに結合しているTNF α の解離を促進することで、TNF α 刺激によるシグナル伝達を遮断し、サイトカイン(IL-6、IL-8、G-CSF、GM-CSF)の産生ならびに接着分子(E-セレクチン、ICAM-1、VCAM-1)の発現抑制が認められており、また、可溶性及び膜結合型のTNF α の生物活性を抑制する。

これらの作用により、ゴリムマブはTNF α の作用を阻害すると考えられる。

[可溶性及び膜結合型TNF α に対するゴリムマブの作用]



(2)薬効を裏付ける試験成績

1)可溶性TNF α に対する結合性(*in vitro*)^{31,45)}

3量体及び単量体の可溶性ヒトTNF α に対するゴリムマブの結合親和性を、表面プラズモン共鳴(SPR)によって解析した。

可溶性3量体TNF α に対するゴリムマブの結合の平衡定数(平均K_D値)は18pmol/L、可溶性単量体TNF α に対する平均K_D値は77pmol/Lであり、ゴリムマブは可溶性ヒトTNF α に対して高い結合親和性を有することが示された。

[可溶性ヒト3量体TNF α に対するゴリムマブの結合親和性(*in vitro*)]

| | 試験 | K _{as} ^{a)} (mol ⁻¹ ・L・s ⁻¹) × 10 ⁶ | k _d ^{a)} (s ⁻¹) × 10 ⁻⁵ | K _D ^{b)} (pmol/L) | K _D (平均) (pmol/L) |
|-------|----|--|---|--|---------------------------------|
| ゴリムマブ | 1 | 3.4 | 9.3 | 27 | 18 |
| | 2 | 4.6 | 4.3 | 9 | |

a) :測定結果を1:1結合モデルに近似し、各速度定数を算出した。

b) :K_D=k_d/k_{as}

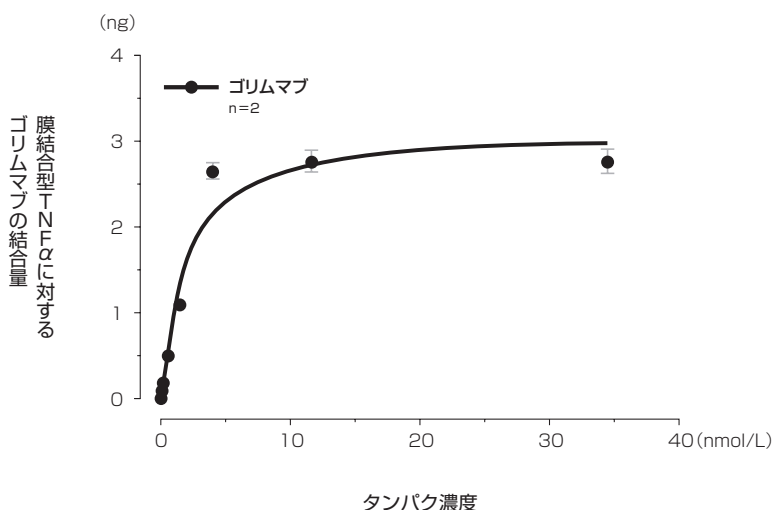
k_{as}: 結合速度定数、k_d: 解離速度定数、K_D: 平衡定数

2)細胞膜上に存在するTNF α に対する結合性(*in vitro*)⁴⁵⁾

段階希釈した^[125]標識ゴリムマブを Δ 1-12欠失変異ヒトTNF α 発現マウス骨髄腫細胞株(K2)細胞に添加し、特異的に結合した放射活性を測定した。

膜結合型TNF α に対するゴリムマブの結合量は濃度依存的に増加し、高濃度では結合の飽和が認められた。ゴリムマブの膜結合型TNF α に対する平衡定数(平均K_D値)は、1.62nmol/Lであった。

[細胞膜上の膜結合型TNF α に対するゴリムマブの結合(*in vitro*)]



各シンボル及びError barは、それぞれ平均値及び測定値の範囲(n=2)を示す。

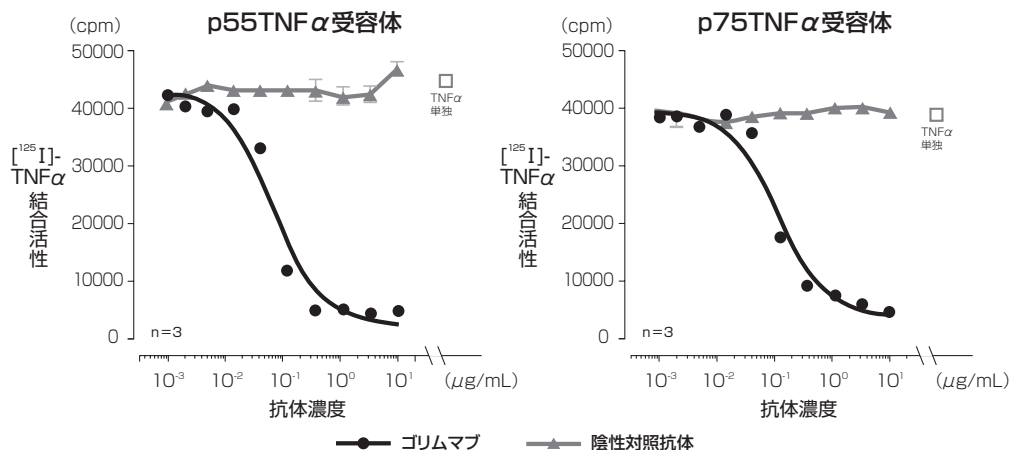
3) TNF α 受容体へのTNF α の結合阻害作用及びTNF α 受容体からのTNF α の解離促進作用(*in vitro*)⁴⁶⁾

TNF α 受容体に対するTNF α の結合阻害作用

p55又はp75TNF α 受容体(TNF-R)とIgG1のFc領域を融合させたタンパク(TNF-R融合タンパク)をコートしたウェルに、^[125]-TNF α と段階希釈したゴリムマブ又は陰性対照抗体の混合液を添加し、ウェルに結合した放射活性を測定した。

ゴリムマブは、TNF α 受容体(p55及びp75)に対するヒトTNF α の結合を濃度依存的に阻害した。TNF α 受容体に対するゴリムマブの50%阻害濃度(IC₅₀)は、p55TNF α 受容体で67ng/mL、p75TNF α 受容体で110ng/mLであった。

[TNF α 受容体へのTNF α 結合に対する阻害作用(*in vitro*)]



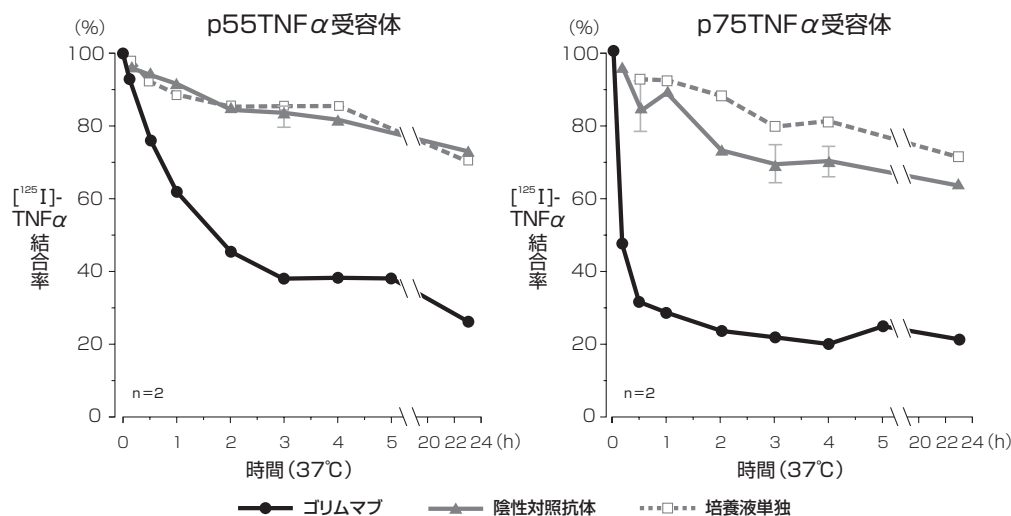
□はTNF α のみを添加した時の値を示す。各シンボル及びError barは、それぞれ平均値及びSEM(n=3)を示す。

TNF α 受容体からのTNF α の解離促進作用

TNF-R融合タンパクをコートしたウェルにあらかじめ[¹²⁵I]-TNF α を結合させ、5 μ g/mLのゴリムマブ又は陰性対照抗体とともに各時間静置し、ウェルに結合した放射活性を測定した。

TNF α 受容体(p55及びp75)からのTNF α 解離は、陰性対照抗体又は培養液単独では23時間後に30~35%程度であったのに対し、ゴリムマブ存在下では両TNF α 受容体ともにTNF α の解離が促進され、3時間後に60~80%、23時間後に75%程度の解離が認められた。

[TNF α 受容体からのTNF α 解離に対する促進作用(*in vitro*)]



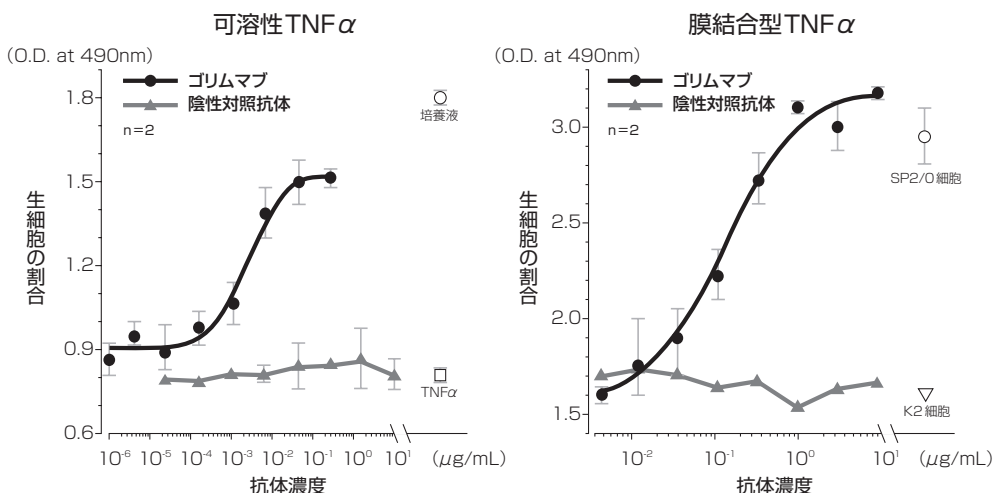
0時間の[¹²⁵I]-TNF α 結合量を100%として、各ウェルに残存した[¹²⁵I]-TNF α 量をパーセントで示した。各シンボル及びError barは、それぞれ平均値及び測定値の範囲(n=2)を示す。

4) ヒトTNF α による細胞傷害活性に対する抑制作用(*in vitro*)³⁰⁾

0.1ng/mL(最終濃度)の可溶性ヒトTNF α あるいは膜結合型ヒトTNF α 発現K2細胞と、各濃度のゴリムマブ又は陰性対照抗体を混合した後、ヒト横紋筋肉腫細胞株(KYM)とともに培養し、生細胞の割合をMTSによる比色定量法で測定した。

ヒト横紋筋肉腫細胞株(KYM細胞)における可溶性TNF α 及び膜結合型TNF α による細胞傷害活性に対し、ゴリムマブは濃度依存的な抑制作用を示した。

[可溶性TNF α 及び膜結合型TNF α の細胞傷害活性に対する抑制作用(*in vitro*)]



グラフ右側の○は培養液単独、□はTNF α 単独を添加し培養した値を表す。各シンボル及びError barはそれぞれ平均値及び測定値の範囲(n=2)を示す。

グラフ右側の○はマウス骨髄腫細胞株SP2/0、▽は $\Delta 1-12$ 欠変異ヒトTNF α 発現マウス骨髄腫細胞株K2を加えて培養した値を表す。各シンボル及びError barはそれぞれ平均値及び測定値の範囲(n=2)を示す。

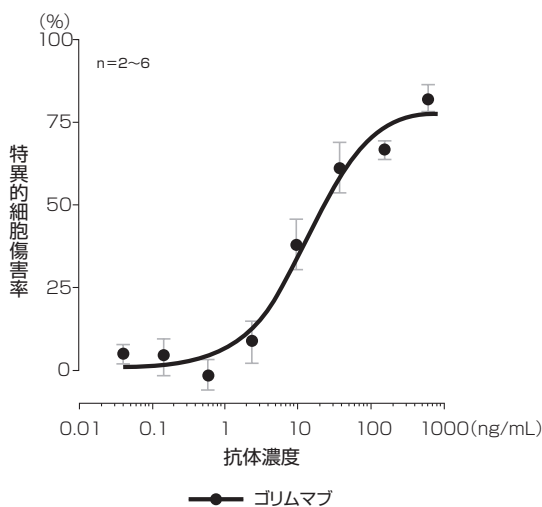
5) 膜結合型ヒトTNF α 発現細胞に対する抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性及び補体依存性細胞傷害(CDC)活性(*in vitro*)³⁰⁾

ゴリムマブの抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性及び補体依存性細胞傷害(CDC)活性について、膜結合型ヒトTNF α を過剰発現させたマウス細胞株(K2細胞)を標的細胞として検討したところ、ゴリムマブによるADCC活性、ゴリムマブ及び補体処理によるCDC活性が認められた。

ADCC活性の測定では、膜結合型ヒトTNF α を過剰発現させたマウス細胞株K2(標的細胞)に段階希釈したゴリムマブを添加後、ヒト末梢血単核球(エフェクター細胞:標的細胞=50:1)を加えて2時間培養し、時間分解蛍光法により傷害された細胞の割合を求めた。

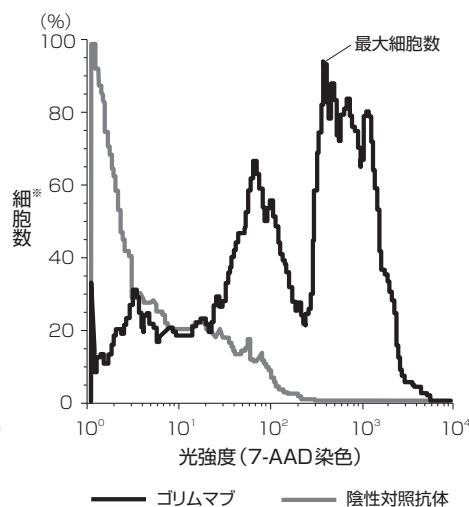
CDC活性の測定では、同様の標的細胞にゴリムマブ又はリツキシマブ(陰性対照抗体)を添加後、ヒト血清補体成分を加えて45分間静置し、死細胞(7-アミノアクチノマイシンD染色)をフローサイトメトリーにより解析した。

[膜結合型ヒトTNF α 発現K2細胞に対する抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性(*in vitro*)]



各シンボル及びError barは、それぞれ平均値及びSEM(n=2~6)を示す。

[膜結合型ヒトTNF α 発現K2細胞に対する補体依存性細胞傷害(CDC)活性(*in vitro*)]



※:最大細胞数を100%とした場合の細胞数

6) TNF α 及び各種細胞系の生理活性に対する作用(*in vitro*)⁴⁶⁾

TNF α 及び各種細胞系の生理活性に対するゴリムマブの作用について、TNF α のヒト腫瘍細胞株に対する細胞傷害及び細胞接着分子E-セレクチンの発現に対する作用、TNF α によるHUVECの細胞接着分子ICAM-1及びVCAM-1の発現、並びにIL-6、IL-8及びGM-CSFの産生、皮膚線維芽細胞のIL-6、GM-CSF及びG-CSFの産生についてゴリムマブのIC₅₀値を検討した結果は以下のとおりである。

[各種細胞系の生理活性に対するゴリムマブの作用(*in vitro*)]

| <i>in vitro</i> 試験系 | ゴリムマブのIC ₅₀ 値 (ng/mL) | IC ₅₀ 値の比 ^{a)} | p値 ^{b)} |
|---------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| 細胞傷害: | | | |
| 可溶性TNF α | 3.2 | 5.0 | 0.001 |
| 膜結合性TNF α | 160 | 1.9 | NS |
| 血管内皮細胞活性化: | | | |
| E-セレクチン | 6.2 | 2.8 | 0.009 |
| ICAM-1 | 10 | 2.1 | 0.021 |
| VCAM-1 | 6.1 | 0.9 | NS |
| IL-6 | 3.0 | 2.6 | NS |
| IL-8 | 1.2 | 3.4 | NS |
| GM-CSF | 1.1 | 3.7 | NS |
| 皮膚線維芽細胞活性化: | | | |
| IL-6 | 1.0 | 2.8 | NS |
| GM-CSF | 0.5 | 2.2 | NS |
| G-CSF | 0.8 | 2.7 | NS |

a):インフリキシマブIC₅₀値/ゴリムマブIC₅₀値、b):t-検定、NS:有意差なし

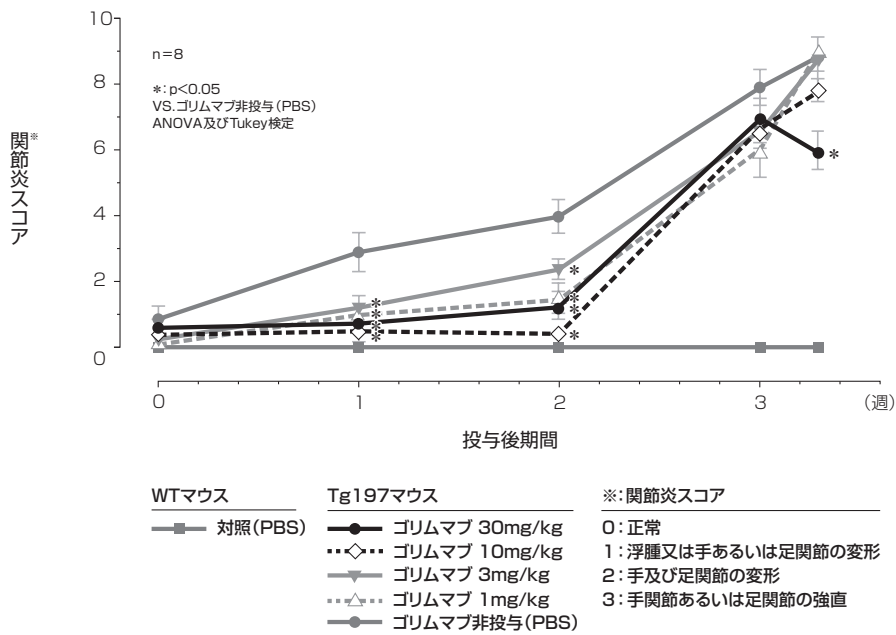
7) マウス多発性関節炎モデルに対する抑制作用(マウス)^{31, 47)}

ヒトTNF α 遺伝子を恒常的に発現させたトランスジェニックマウスTg197は、生後3、4週目より多発性関節炎を発病し、これは病理組織的にヒトの関節リウマチに類似している。このマウス(雌、4週齢、1群8匹)にゴリムマブ1、3、10又は30mg/kgを単回皮下投与した。ゴリムマブ非投与Tg197マウス及び野生型(WT)マウスにはリン酸緩衝生理食塩液(PBS)を投与した。

Tg197マウスでは、ゴリムマブの単回皮下投与により関節炎スコアが有意に抑制された($p < 0.05$ vs. ゴリムマブ非投与(PBS): ANOVA及びTukey検定)。

病理組織学的所見では、浸潤細胞の減少、軟骨損傷の抑制及び骨びらんの減少が認められた。

[Tg197マウスの関節炎に対する抑制作用]



各シンボル及びError barは、それぞれ平均値±SEM(n=8)を示す。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

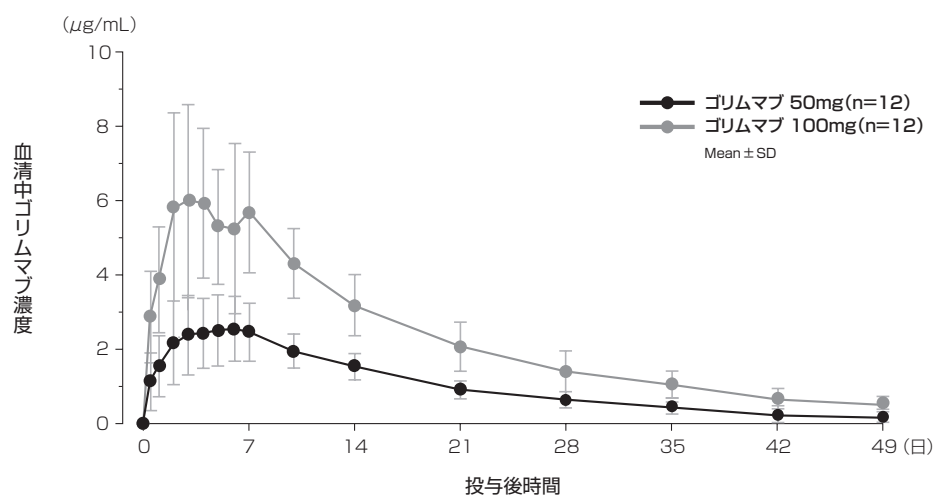
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

(健康成人男性)^{11,12)}

健康成人男性(日本人)に本剤50mg及び100mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は、投与後3.50～5.50日に最高濃度に達し、約12～13日の消失半減期で低下した。血清中ゴリムマブの C_{max} 及び AUC_{∞} は、50mg及び100mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。

[血清中ゴリムマブ濃度推移(単回皮下投与時)]



薬物動態パラメータ(Mean±SD)

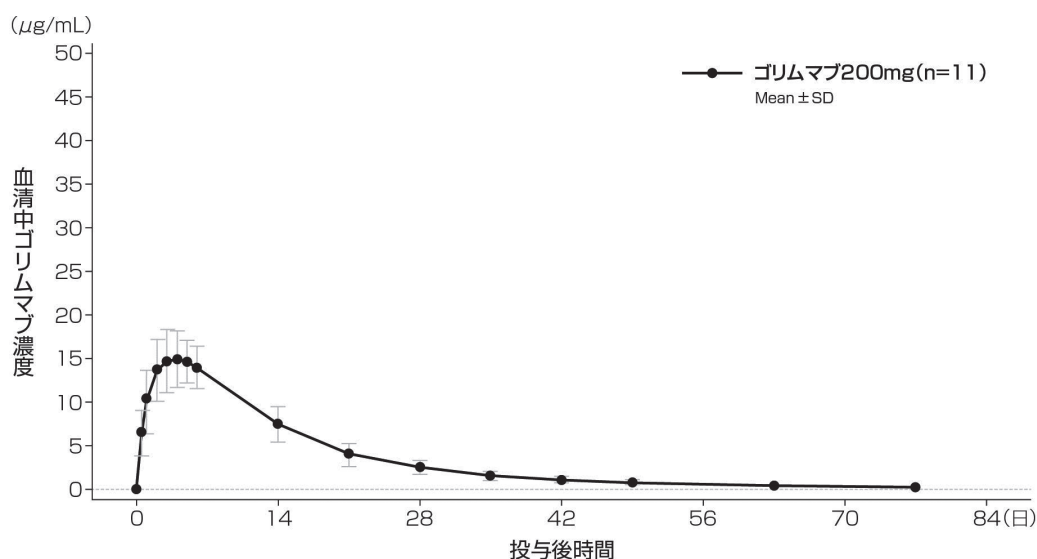
| | ゴリムマブ投与量 | |
|----------------------------|-------------------|------------------|
| | 50mg (n=12) | 100mg (n=12) |
| C_{max} (µg/mL) | 2.82 ± 0.97 | 6.72 ± 2.35 |
| T_{max} (day) | 5.50 (3.00～10.07) | 3.50 (2.00～7.01) |
| AUC_{∞} (µg·day/mL) | 53.25 ± 13.06 | 121.63 ± 33.89 |
| CL/F (mL/day/kg) | 15.21 ± 3.88 | 13.41 ± 3.74 |
| Vd_z/F (mL/kg) | 256.73 ± 60.94 | 237.00 ± 57.98 |
| $t_{1/2}$ (day) | 11.92 ± 2.32 | 12.56 ± 2.41 |

T_{max} : 中央値(最小値～最大値)

(健康成人男性)¹⁸⁾

健康成人男性(日本人)に本剤200mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は投与後5.00日に最高濃度に達し、約12日の消失半減期で低下した。

[血清中ゴリムマブ濃度推移(単回皮下投与時)]



薬物動態パラメータ(Mean±SD)

| | ゴリムマブ200mg(n=11) |
|----------------------------|------------------|
| C_{max} (µg/mL) | 15.85 ± 2.98 |
| T_{max} (day) | 5.00 (3.0~6.0) |
| AUC_{∞} (µg·day/mL) | 268.87 ± 51.79 |
| CL/F (mL/day/kg) | 11.47 ± 1.66 |
| Vdz/F (mL/kg) | 202.87 ± 38.26 |
| $t_{1/2}$ (day) | 12.27 ± 1.48 |

T_{max} : 中央値(最小値~最大値)

(健康成人男性)(外国人データ)³²⁾

健康成人男性(外国人)に本剤100mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ(平均値)は51%であった。上腕部、腹部及び大腿部に皮下投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは投与部位間で差はなかった。

注意) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量: メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として100mgを4週に1回、皮下注射する。

注意) 本剤の潰瘍性大腸炎に対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量: 通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

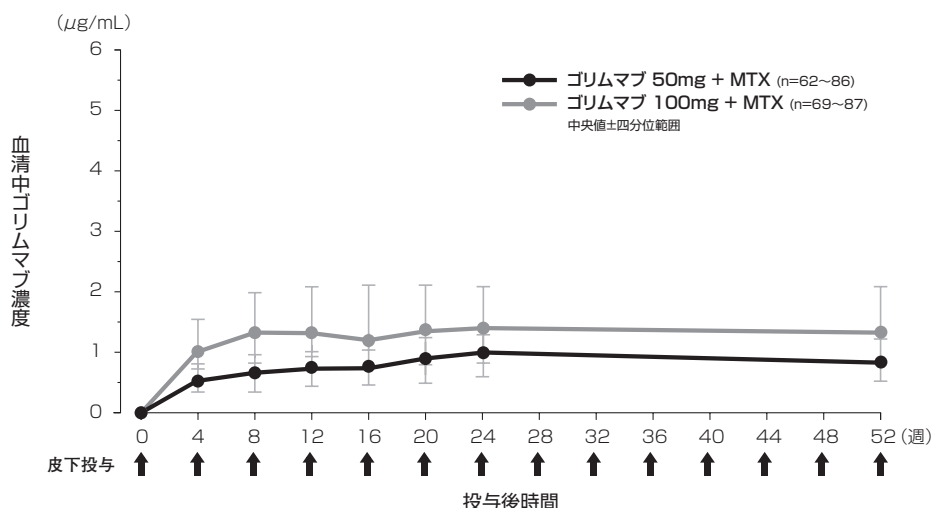
2) 反復投与

(関節リウマチ患者(成人))^{5, 6, 8, 9)}

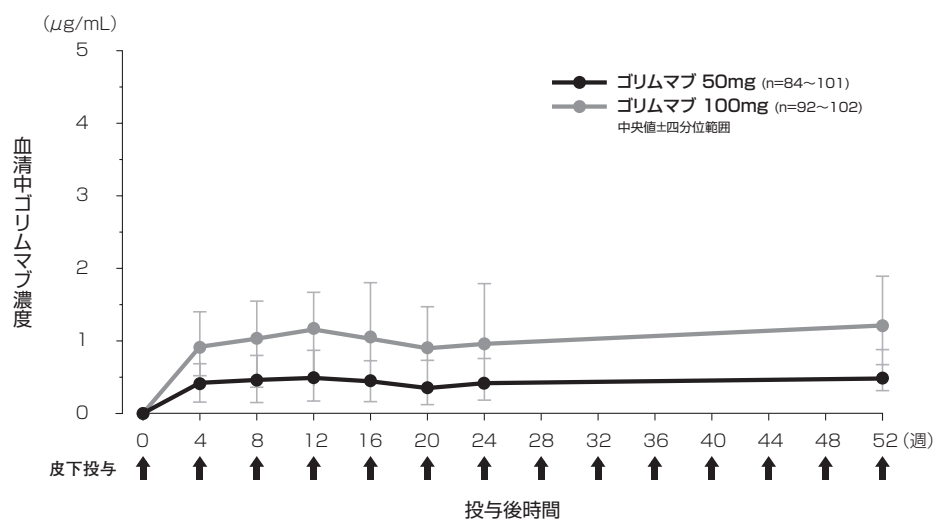
関節リウマチ患者(日本人)にゴリムマブ50mg又は100mgをMTX併用投与により4週ごとに反復皮下投与したところ、血清中ゴリムマブ濃度は投与12週までに定常状態に達し、投与52週の血清中ゴリムマブのトラフ濃度は24週までのトラフ濃度と同程度であった。また、血清中ゴリムマブのトラフ濃度は用量にほぼ比例して上昇した。

ゴリムマブ単剤投与により反復皮下投与したときの血清中ゴリムマブのトラフ濃度(投与12週及び16週、中央値)は、MTX併用投与時と比較して、9~37%低値を示した。

[血清中ゴリムマブ濃度推移 (MTX併用投与時)]



[血清中ゴリムマブ濃度推移 (単剤投与時)]



反復皮下投与時の血清中ゴリムマブ濃度のトラフ値 (µg/mL)

| | ゴリムマブ投与量 | |
|--------|-------------------------|--------------------------|
| | 50mg | 100mg |
| 投与20週後 | 0.37 (0.15~0.76) (n=93) | 0.93 (0.36~1.52) (n=100) |
| 投与24週後 | 0.43 (0.20~0.79) (n=92) | 0.99 (0.46~1.83) (n=99) |
| 投与52週後 | 0.51 (0.33~0.91) (n=84) | 1.25 (0.69~1.94) (n=92) |

中央値 (四分位範囲)

注意) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量: メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ (遺伝子組換え) として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ (遺伝子組換え) として100mgを4週に1回、皮下注射する。

注意) 本剤の潰瘍性大腸炎に対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

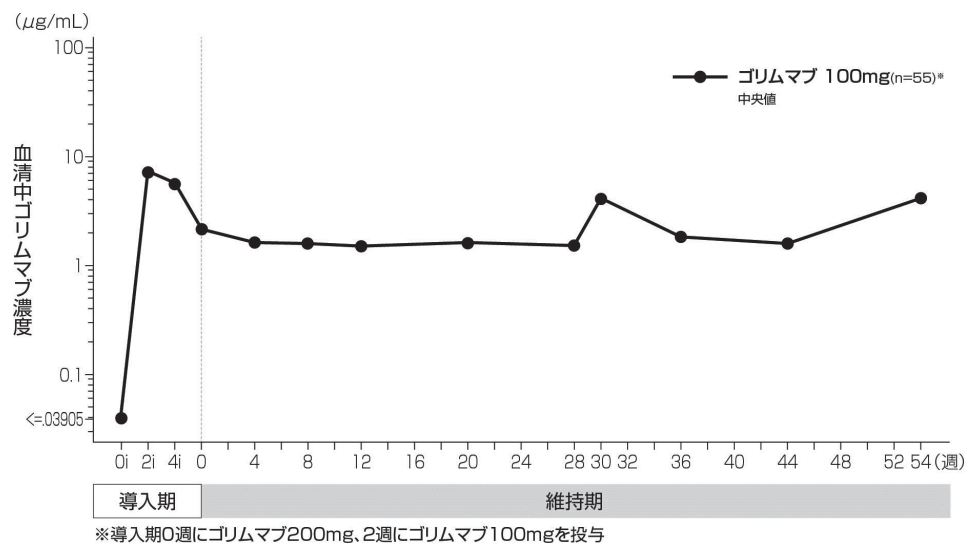
用法及び用量: 通常、成人にはゴリムマブ (遺伝子組換え) として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

(潰瘍性大腸炎患者(成人^{注)})(外国人データを含む)²⁵⁾

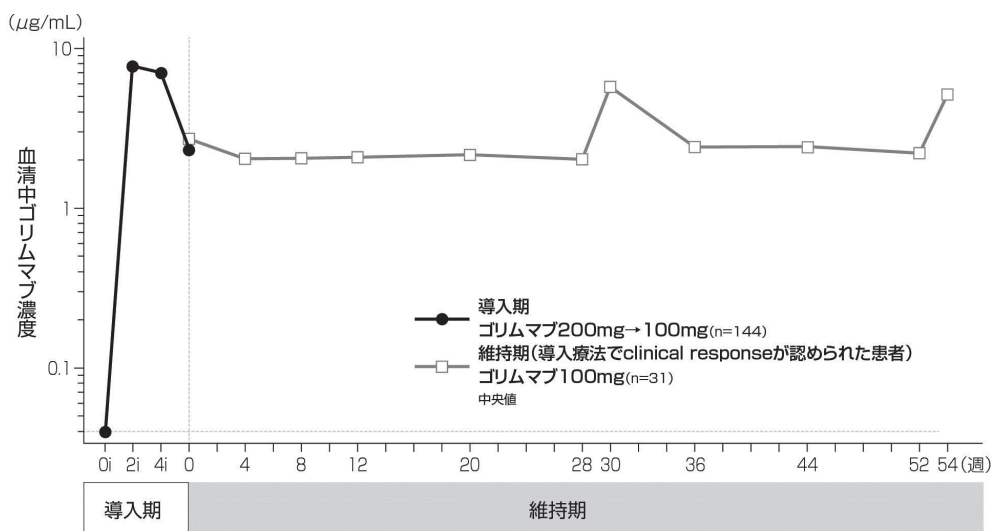
日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者に、0週及び2週に本剤200mg及び100mgを、その後、本剤100mgを4週に1回皮下投与したとき、血清中ゴリムマブ濃度は投与開始14週目までに定常状態に達した。

注)18～79歳

血清中ゴリムマブ濃度推移(反復皮下投与時:日本人及び外国人)²⁵⁾



血清中ゴリムマブ濃度推移(反復皮下投与時:日本人)²⁵⁾



(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

関節リウマチ(外国人データ)

外国人関節リウマチ患者にゴリムマブを反復皮下投与し24週までに得られた血清中ゴリムマブ濃度データを用いてポピュレーション薬物動態解析を実施した結果、みかけの全身クリアランスに対して統計学的に有意($p \leq 0.005$ 、 χ^2 検定)な共変量は、ベースライン時の体重(100kg超では100kg以下より24.4%高値を示した)、MTX併用の有無(併用有では併用無より17.1%低値を示した)、抗ゴリムマブ抗体陽性/陰性(陽性は陰性より29%高値を示した)、ベースライン時のCRP値であった。また、みかけの分布容積に対して統計学的に有意($p \leq 0.005$ 、 χ^2 検定)な共変量は、ベースライン時の体重(100kg超では100kg以下より高値を示した)であった。

潰瘍性大腸炎(外国人データを含む)^{20, 22, 27)}

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者にゴリムマブを皮下又は静脈内投与し54週までに得られた血清中ゴリムマブ濃度データ(1227例11280ポイント)を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、全身クリアランスに対して統計学的に有意($p < 0.001$ 、 χ^2 検定)な共変量は、ベースライン時の体重、血清アルブミン、アルカリホスファターゼ及びCRP値、並びに抗ゴリムマブ抗体陽性であった。また、体重は、中枢コンパートメントの分布容積、末梢コンパートメントの分布容積及び中枢コンパートメントと末梢コンパートメント間のクリアランスに対しても統計学的に有意($p < 0.001$ 、 χ^2 検定)な共変量であった。

注意) 本剤の潰瘍性大腸炎に対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

用法及び用量: 通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析

(2)吸収速度定数

関節リウマチ

外国人関節リウマチ患者の母集団薬物動態パラメータを推定した結果、体重を70kgとしたとき、吸収速度定数 K_a は 0.668 day^{-1} (95%CI: $0.564 \sim 0.875 \text{ day}^{-1}$) と推定された。

潰瘍性大腸炎

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者の母集団薬物動態パラメータを推定した結果、吸収速度定数 K_a (中央値)は 0.213 day^{-1} (95%CI: $0.200 \sim 0.230 \text{ day}^{-1}$)と推定された。

(3)バイオアベイラビリティ

「VII.1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

「VII.1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6)分布容積

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

雌雄カニクイザルにゴリムマブ(液剤)を25及び50mg/kgの用量で週2回、26週間反復皮下投与したとき、定常状態は両用量群とも投与41回目(初回投与140日後^a)までに達し、AUCから算出した累積率はそれぞれ5.71及び8.90であった。また、同様に週1回、25週間反復静脈内投与したとき、定常状態は両用量群とも投与16回目(初回投与112日後^b)までに達し、累積率はそれぞれ2.99及び2.48であった。³⁰⁾

a:投与初日を1日目としたとき、試験141日

b:投与初日を1日目としたとき、試験113日

4. 分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠カニクイザルにゴリムマブ(液剤)を25及び50mg/kgの用量で週2回、妊娠20～51日に反復皮下投与したとき、血清中ゴリムマブ濃度の胎児/母動物比は、それぞれ0.38及び1.32であり、ゴリムマブの胎児移行が認められた。⁴⁸⁾

母動物に対する胎児の血清中ゴリムマブ濃度比

| | 胎児/母動物比 |
|---------|----------------------|
| 25mg/kg | 0.38±0.13(0.25～0.56) |
| 50mg/kg | 1.32±1.53(0.51～3.61) |

平均値±標準偏差、():範囲、n=4

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

妊娠～授乳期のカニクイザルにゴリムマブ(凍結乾燥製剤)を25及び50mg/kgの用量で週2回、妊娠50日～出産後33日に反復皮下投与したとき、25及び50mg/kg投与群における乳汁中ゴリムマブ濃度は、授乳14日目ではそれぞれ0.75及び3.65 µg/mL、授乳28日目ではそれぞれ0.79及び3.62 µg/mLであり、ゴリムマブの乳汁移行が認められた。⁴⁸⁾

授乳14及び28日目における乳汁中ゴリムマブ濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)

| | 25mg/kg ^{a)} | 50mg/kg ^{b)} |
|--------|-----------------------|-----------------------|
| 授乳14日目 | 0.75 \pm 0.20 | 3.65 \pm 1.95 |
| 授乳28日目 | 0.79 \pm 0.19 | 3.62 \pm 2.09 |

平均値 \pm 標準偏差、 a):n=10、 b):n=8

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性³³⁾

外国人健康成人にゴリムマブ100mgを単回静脈内投与したときの分布容積(V_{d_z})は118.88mL/kg(中央値)であった。このことから、ゴリムマブは主として循環血中に局在しており、血管外への分布が少ないことが示唆された。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁰⁾

ゴリムマブの代謝試験は実施しなかったが、内因性IgG抗体はチトクロームP450によって代謝されず、リソソーム内³⁴⁾で小ペプチド及びアミノ酸に加水分解される。

したがって、ヒト型IgG1抗体であるゴリムマブも、内因性IgG抗体と同様³⁵⁾に代謝されることが考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路³⁰⁾

ゴリムマブはヒト型IgG1抗体であることから、内因性IgG抗体と同様³⁵⁾に、小ペプチド及びアミノ酸に加水分解された後、そのまま排泄されるか、タンパク質に合成されて再利用されると考えられる。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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現若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。[8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1、11.1.3、11.1.4参照]

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。[8.1、9.1.1、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、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

[8.3、9.1.2、11.1.3参照]

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現若しくは悪化が、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。[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リウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.5 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤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潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

(解説)

1.1 本剤を含む抗TNF製剤の投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症や脱髄疾患の新たな発現若しくは悪化等が報告されている。また、本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤は原因療法ではなく、対症療法であることも含め、これらの情報を患者に十分に説明し、理解したことを確認し、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を行うこと。

また、本剤投与により重篤な副作用により致命的な経過をたどる可能性があるため、緊急時においても十分な対応が可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用すること。本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。

(「禁忌」の項、「重要な基本的注意」の項、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、「重大な副作用」の項を参照すること。)

1.2.1 本剤の投与により免疫機能が低下し、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発現する可能性がある。感染を示唆する徴候又は症状が生じた場合には、主治医に連絡するように患者に指導すること。

なお、本剤の海外臨床試験においては、50mg投与群に比較して100mg投与群で重篤な感染症の発現頻度が高く認められている。

(「禁忌」の項、「重要な基本的注意」の項、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、「重大な副作用」の項、「その他の注意」の項を参照すること。)

1.2.2 本剤を含む抗TNF製剤の投与により、結核の発現が報告されており、中には致死的な例も報告されている。また、結核の既感染者においては、結核症状の顕在化や悪化の可能性があるため、本剤投与に先立って、以下の方法等により、結核感染の有無を確認すること。

- ・ 結核に関する十分な問診(既往歴の確認等)
- ・ 胸部X線検査
- ・ インターフェロン- γ 遊離試験
- ・ ツベルクリン反応検査
- ・ 胸部CT検査

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、原則として適切な抗結核薬の投与を行った上で本剤を投与すること。

活動性結核と診断された患者には、本剤を投与しないこと。

また、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核が認められた例も報告されているので、結核の発症には十分に注意すること。

なお、本剤の海外臨床試験においては、50mg投与群に比較して100mg投与群で結核の発現頻度が高く認められている。

(「禁忌」の項、「重要な基本的注意」の項、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、「重大な副作用」の項、「その他の注意」の項を参照すること。)

1.3 本剤を含む抗TNF製剤の投与により、中枢神経系又は末梢神経系の脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の新たな発現又は悪化が報告されている。脱髄疾患及びその既往歴のある患者に対しては、本剤の投与は行わないこと。また、脱髄疾患を疑う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。

なお、本剤の海外臨床試験においては、50mg投与群に比較して100mg投与群で脱髄疾患の発現頻度が高く認められている。

(「禁忌」の項、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、「重大な副作用」の項、「その他の注意」の項を参照すること。)

1.4 本剤は、効能・効果のとおり、既存の治療で効果不十分な関節リウマチに使用することとし、本剤の使用を開始する前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による治療を考慮すること。

また、本剤の使用に際しては、本剤治療のリスク・ベネフィットを十分検討する必要があるため、本剤及びリウマチ治療に精通した医師が使用すること。

1.5 本剤は、効能・効果のとおり、中等症から重症の潰瘍性大腸炎に使用することとし、本剤の使用を開始する前に、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等を考慮すること。また、本剤の使用に際しては、本剤治療のリスク・ベネフィットを十分検討する必要があるため、本剤及び潰瘍性大腸炎の治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌内容とその理由

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。][8.1、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。][8.3、11.1.3参照]
- 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。][9.1.3、11.1.4参照]
- 2.5 うっ血性心不全の患者[11.1.6、15.1.2参照]

(解説)

- 2.1 敗血症等重篤な感染症の症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。
- 2.2 活動性結核の症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。
- 2.3 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者においては、本剤の投与によりアレルギー反応を引き起こす可能性があるため、投与しないこと。
- 2.4 脱髄疾患の症状の再燃や悪化のおそれがあるため、本剤を投与しないこと。
- 2.5 本剤を含む抗TNF製剤の投与により、うっ血性心不全の悪化や新規発現の報告がある。現時点では本剤におけるうっ血性心不全の患者を対象とした臨床試験は行われていないが、類薬の記載も考慮し、うっ血性心不全の患者は禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節する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免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。
また、他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。
患者には、感染症のリスクについて情報を提供し、感染源への接触を避けるようにすること。また、患者に対し、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。さらに、真菌症が流行している地域に居住又は渡航した患者が、重篤な全身性疾患を発現した場合には、流行性、侵襲性真菌感染症を検討すること。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 本剤を含む抗TNF製剤で、悪性リンパ腫、白血病の発現が報告されている。本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験において、抗TNF製剤投与群の悪性リンパ腫の発現頻度は、コントロール群に比較して高かった。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等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。[1.1、15.1.4参照]

- 8.3 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。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、体重減少、発熱等)には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.3参照]
- 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を確認すること。[9.1.6、11.1.1参照]
- 8.5 本剤投与中は、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。
- 8.6 本剤の投与において、新たな自己抗体(抗核抗体、抗ds-DNA抗体)の発現が報告されている。[11.1.8参照]
- 8.7 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後、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、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の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。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

(解説)

- 8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNF α の生理活性を抑制するため、感染症に対する宿主免疫能を低下させることがある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪について十分注意すること。

また、他の生物製剤から変更する場合は、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

患者には、感染症のリスクについて情報提供し、感染源への接触を避けるよう指導すること。

患者に対し、発熱、倦怠感等の感染症を疑う症状があらわれた場合には、速やかに主治医を受診するよう指導すること。

本剤において、真菌感染症の報告もあることから、真菌症が流行している地域に居住又は渡航した患者が、重篤な全身性疾患を発現した場合には、流行性、侵襲性真菌感染症を検討すること。

なお、真菌症が流行している地域については、CDC(米国疾病予防管理センター)の情報等を参考にすること。

(<http://www.cdc.gov/>)

- 8.2 本剤を含む抗TNF製剤において、悪性腫瘍(悪性リンパ腫、白血病、小児悪性腫瘍等)の発現が報告されている。特に関節リウマチのように長期にわたって免疫抑制療法を行うことで、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には十分に注意すること。

悪性腫瘍発現頻度(海外臨床試験)²⁶⁾

海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎、潰瘍性大腸炎(国際共同試験)、non-radiographic軸性脊椎関節炎を対象とした試験の併合解析において、リンパ腫の発現は、0.09/100人年であった(曝露期間の中央値:4.2年、被験者数:3,666例、延べ投与:11,663人年)。この発現率は、一般集団での推定値の3.81倍であった。その他の悪性腫瘍の発現は、一般集団での推定値と類似していた。

8.3 結核の既往歴のある患者に対するリスクは明らかではないが、本剤は結核菌を含む細胞内細菌への防御免疫反応を阻害する可能性がある。

本剤の投与に先立ち、以下の方法等により、結核感染の有無を確認すること。

－結核に対する十分な問診

－胸部X線検査、インターフェロン- γ 遊離試験、ツベルクリン反応検査、必要に応じ胸部CT検査等

活動性結核の患者には本剤の投与はしないこと。結核の既感染者には、本剤投与前に結核に対する治療を行うこと。結核の既往歴を有する患者において、過去に適切な治療を受けたことが確認できない場合には、抗結核剤による治療を検討すること。

8.4 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(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎の再燃が報告されている(特に免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた患者)。本剤投与前に感染の有無の検査を行うこと。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は、B型肝炎に関して専門知識を持つ医師と相談すること。

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、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い、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状に注意すること。

8.5 本剤は免疫抑制作用を有することから、本剤による治療中に生ワクチンを接種した場合には、生ワクチンによる二次感染の可能性を否定できない。従って、本剤による治療中は生ワクチンの接種は避けること。

8.6 本剤の投与において、新たな自己抗体(抗核抗体、抗ds-DNA抗体)の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は本剤の投与を中止すること。

8.7 平成30年3月5日付で「特掲診療料の施設基準等」(平成20年厚生労働省告示第63号)が公布され、在宅自己注射指導管理料等に規定する注射薬として本剤が追加された。また、同日付「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」(厚生労働省通知 保医発0305第1号)において、本剤は、関節リウマチに対して用いた場合に限り、在宅自己注射指導管理料を算定することができる旨が定義された。さらに、令和2年3月5日付「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」(厚生労働省通知 保医発0305第1号)において、潰瘍性大腸炎に対しても、在宅自己注射指導管理料を算定することが可能となった(平成30年3月5日付では「関節リウマチに対して用いた場合に限り算定する」と効能が限定されていたが、令和2年3月5日付では削除になった)。これらを踏まえ、自己注射にかかる注意喚起を記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

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

適切な処置と十分な観察が必要である。[1.1、1.2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1)結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、8.3、11.1.3参照]

(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。下記のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、1.2.2、8.3、11.1.3参照]

- ・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、各患者で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。

(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。[1.1、1.3、2.4、11.1.4参照]

9.1.4 重篤な血液疾患(汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等)の患者又はその既往を有する患者

症状が悪化するおそれがある。[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。[11.1.2参照]

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。また、B型肝炎に関して専門知識を持つ医師に相談することが望ましい。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報告されている。報告された症例の多くは、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。[8.4、11.1.1参照]

9.1.7 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者

アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。充填済み注射器の注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム(ラテックス類縁物質)を含む。

(解説)

9.1.1 本剤の免疫抑制作用により、既存の感染症を増悪又は顕在化させるおそれがあるため、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には、十分な観察を行いながら慎重に投与を行うこと。(「重要な基本的注意」の項を参照すること。)

9.1.2 (1)本剤の免疫抑制作用により、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性があるため、これらの患者に対しては、本剤投与中は結核の徴候及び症状を注意深く観察しながら、慎重に投与を行うこと。(「重要な基本的注意」の項を参照すること。)

(2)下記のいずれかの患者には、結核について診療経験を有する医師と連携の下、原則として以下に該当する場合には、本剤の投与開始前に適切な抗結核薬の投与を行うこと。

- ・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・・・(注)過去に肺結核にかかった痕が残っている若しくは既感染が推定される陰影を有する場合
- ・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者・・・(注)過去の結核に対する適切な治療が確認出来ない場合
- ・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

本剤投与中及び投与後には、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど、発熱、咳、呼吸困難、寝汗等の結核の徴候及び症状に注意し、結核の症状が疑われる場合には、結核の診療経験のある医師に相談すること。

また、患者に対しても結核の症状が疑われる場合には、速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。

- 9.1.3 本剤を含む抗TNF製剤の投与により、中枢神経系又は末梢神経系の脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の新たな発生又は悪化が報告されている。脱髄疾患の疑いのある患者又は家族歴のある患者に対しては、適宜神経学的評価やMRI等の画像診断等を行い、患者の状態に注意しながら、慎重に投与を行うこと。
- 9.1.4 本剤を含む抗TNF製剤の投与により、汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な血液疾患の報告がある。血液疾患のある患者又はその既往歴を有する患者では、慎重に投与を行うこと。
- 9.1.5 抗TNF製剤を間質性肺炎の既往のある患者に投与した場合、肺線維症を含む間質性肺炎があらわれる可能性がある。間質性肺炎の既往歴のある患者に対しては、定期的に関診を行うなど、十分な観察を行いながら慎重に投与を行うこと。
- 9.1.6 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(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎の再燃が報告されている(特に免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた患者)。本剤投与前に感染の有無の検査を行うこと。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は、B型肝炎に関して専門知識を持つ医師と相談すること。
B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、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い、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状に注意すること。
- 9.1.7 プレフィルドシリンジの針カバーには、乾燥天然ゴム(ラテックス類縁物質)が含まれている。ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合には、アレルギー反応を起こす可能性があるため、注意すること。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

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。本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。従って、本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、感染症のリスクが高まる可能性があるため、乳児に生ワクチンを投与する際には注意が必要である。

(解説)

- 9.5 妊娠カニクイザル(各群4例)に本剤25及び50mg/kgを、妊娠20～51日に週2回反復皮下投与したところ、妊娠100～103日における血清中本剤濃度の胎児/母動物比は、それぞれ 0.38 ± 0.13 及び 1.32 ± 1.53 であり、本剤は胎児へ移行することが示された。

(6)授乳婦

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。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(サル)で乳汁中へ移行することが報告されている⁴⁸⁾。

(解説)

9.6 妊娠～授乳期のカニクイザルに本剤25及び50mg/kg(それぞれ10及び8例)を、妊娠50日～出産後33日に週2回反復皮下投与したところ、乳汁中本剤濃度は授乳14日目(投与後2日目)においてそれぞれ 0.75 ± 0.20 及び $3.65 \pm 1.95 \mu\text{g/mL}$ 、授乳28日目(投与後2日目)ではそれぞれ 0.79 ± 0.19 及び $3.62 \pm 2.09 \mu\text{g/mL}$ であり、本剤は乳汁中に排泄されることが示された。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

(解説)

日本人の小児等を対象とした臨床試験を実施しておらず、安全性は確立していない。

(8)高齢者

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。

(解説)

海外臨床試験において、高齢者(65歳以上)では非高齢者と比較して、安全性に違いは認められなかった。しかしながら、一般に高齢者では、生理機能(免疫機能等)が低下していることにより、副作用が発現しやすくなることが考えられる。患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 敗血症性ショック、敗血症(頻度不明)、肺炎(0.9%)等の重篤な感染症

重篤な感染症及び真菌感染症等の日和見感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。異常が認められた場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。[1.1、1.2.1、2.1、8.1、8.4、9.1.1、9.1.6参照]

11.1.2 間質性肺炎(0.5%)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、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(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。[9.1.5参照]

11.1.3 結核(頻度不明)

結核(播種性結核、肺外結核を含む)があらわれることがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.4 脱髄疾患(頻度不明)

中枢神経系又は末梢神経系の脱髄疾患(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)があらわれることがある。[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)

汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがある。[9.1.4参照]

11.1.6 うっ血性心不全(頻度不明)

うっ血性心不全の発現又は悪化があらわれることがある。[2.5参照]

11.1.7 重篤なアレルギー反応(頻度不明)

アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。本剤初回投与後に発現した症例もある。

11.1.8 ループス様症候群(頻度不明)

[8.6参照]

(解説)

重大な副作用の頻度は、関節リウマチ承認時の集計及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした C0524T17 試験^{19、20}、C0524T18 試験^{21～23}の日本人データ及び CNT0148UCO3001 試験²⁴で本剤と合理的に関連性がある有害事象(因果関係が、可能性小、可能性大又はほぼ確実)を集計した。

11.1.1 本剤の投与により免疫機能が低下し、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発現する可能性がある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行い、感染症が消失するまでは本剤を投与しないこと。臨床試験においては、肺炎が7例(0.9%)に認められた。なお、本剤の海外臨床試験においては、50mg投与群に比較して100mg投与群で重篤な感染症の発現頻度が高く認められている。(「その他の注意」の項を参照すること。)

11.1.2 国内市販後(関節リウマチ)において、本剤との因果関係を否定できない間質性肺炎が集積された。発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、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(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。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

代表的な症例の概略を以下に示す。

■症例の概要

| 患者 | | 1日投与量 (投与期間) | 経過及び処置 | |
|-----------|---------------------------------------|------------------------------|------------------|---|
| 性別 年齢 | 使用理由 (合併症) | | | |
| 女性 70代 | 関節リウマチ (高血圧、浮動性めまい、 上室性期外収縮、胃炎) | 本剤100mg 皮下注/4週 (154日間) | 副作用名:間質性肺炎 | |
| | | | 投与開始12年前 | 関節リウマチ発症。 |
| | | | 投与開始日 | 本剤100mg投与開始。 |
| | | | 投与154日目 | 本剤100mg最終投与。 |
| | | | 投与160日目頃 | 労作的の呼吸困難出現。 |
| | | | 投与167日目 (発現日) | 咳嗽と呼吸困難発現。 【胸部X線所見】小粒状影～間質性陰影が出現。 ニューモシスティス肺炎(PCP)も含めた肺炎を疑われ、 緊急入院。 喀痰検査、β-D-グルカンなど陰性であったが、PCPを 疑い、ST合剤開始。また、間質性肺炎に対してプレドニ ゾロン80mg/日投与開始。 |
| | | | 発現6日目 | プレドニゾロン40mg/日に減量。 |
| | | | 発現10日目 | プレドニゾロン20mg/日に減量。 |
| | | | 発現13日目 | プレドニゾロン10mg/日に減量。 |
| | | | 発現17日目 | 気管支鏡検査行ってもPCP-PCR陰性。再び肺症状および CRP上昇がみられた。 |
| | | | 発現18日目 | プレドニゾロン30mg/日に増量。 |
| | | | 発現32日目 | プレドニゾロン27mg/日に減量。 |
| | | | 発現39日目 | 間質性肺炎は回復し、退院した。 本剤の再投与は無し。 |

臨床検査値

| | 投与開始 2日前 | 投与 154日目 | 投与 167日目 (発現日) | 発現 2日目 | 発現 4日目 | 発現 12日目 | 発現 15日目 | 発現 19日目 | 発現 26日目 | 発現 30日目 |
|----------------|-------------|-------------|----------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| CRP (mg/dL) | 0.0 | 0.5 | 3.1 | 2.9 | 0.5 | 0.2 | 0.7 | 0.1 | 0.0 | 0.0 |
| KL-6 (U/mL) | — | 374 | — | 1280 | — | — | — | — | — | 1280 |

併用薬:インダパミド、バルサルタン、アムロジピンベシル酸塩、ピルシカイニド塩酸塩水和物、ピソプロロールフマル酸塩、
アスピリン・ダイアルミネート、イルソグラジンマレイン酸塩、モサプリドクエン酸塩水和物

| 患者 | | 1日投与量 (投与期間) | 経過及び処置 | |
|-----------------|---|----------------------------|------------|--|
| 性別 年齢 | 使用理由 (合併症) | | | |
| 女性 60代 | 関節リウマチ (骨粗鬆症、 間質性肺疾 患、慢性気 管支炎、不 眠症、そう 痒症、慢性心不 全) | 本剤50mg 皮下注/4週 (29日間) | 副作用名:間質性肺炎 | |
| | | | 日付不明 | エタネルセプト投与(25mg 2回/週、本剤投与開始前月 まで(投与期間不明))。 |
| | | | 日付不明 | メトトレキサート6mg/週 投与開始。 |
| | | | 日付不明 | 本剤投与前の間質性肺炎の状態:両側胸腹下優位、肺 底部優位に小粒状影の散在。網状影と淡い濃度上昇 認め、間質性肺炎の所見内部には、けん引性と思われ る気管支拡張。 |
| | | | 投与開始19日前 | 【胸部CT検査所見】 異常なし |
| | | | 投与開始日 | 本剤50mg投与開始。 |
| | | | 投与29日目 | 本剤50mg最終投与(本剤2回投与)。 |
| | | | 投与45日目 | メトトレキサート6mg/週 投与中止。 |
| 投与55日目 (発現日) | 間質性肺炎増悪。 間質性肺炎の症状:背部痛、熱発、咳嗽、頻脈。 | | | |
| 発現3日目 | 【胸部X線検査所見】 両側下葉背側間質影、両下肺 網状影。 | | | |
| 発現17日目 | 間質性肺炎は回復。 | | | |

臨床検査値

| | 投与開始日 | 投与29日目 | 投与52日目 | 投与55日目 (発現日) | 発現19日目 |
|---------------------|-------|--------|--------|-----------------|--------|
| β-D-グルカン (pg/mL) | 9.8 | — | — | — | — |
| CRP (mg/dL) | 2.27 | 1.84 | 1.22 | 0.73 | 0.18 |
| KL-6 (U/mL) | — | — | — | 354 | 54.2 |

併用薬:メトトレキサート(併用被疑薬)、プレドニゾロン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、レボセチリジン塩酸塩、クラリスロマイシン、テブレノン、ゾルピデム酒石酸塩、葉酸、ミドロン酸水和物、カルベジロール、エソメプラゾールマグネシウム水和物、酵素製剤、リマプロストアルファデクス、メプロロール酒石酸塩、アムホテリシンB、ヘパリン類似物質

| 患者 | | 1日投与量 (投与期間) | 経過及び処置 | | | | | | | |
|---|------------------|---|---|---|-------------|-------------|----------------------|------------|------------|------------|
| 性別 年齢 | 使用理由 (合併症) | | | | | | | | | |
| 女性 70代 | 関節リウマチ (圧迫骨折) | 本剤50mg 皮下注/4週 ↓ 本剤100mg 皮下注/4週 (176日間) | 副作用名:間質性肺炎 | | | | | | | |
| | | | 投与開始31年前 投与開始5年前 日付不明 投与開始日 投与176日目 投与206日目 (発現日) 発現13日目 発現15日目 発現16日目 発現17日目 発現52日目 | 関節リウマチ発症。 間質性肺炎を指摘された。 【胸部CT所見】 両肺下葉末梢に軽度の蜂窩肺変化を認める。 本剤50mg投与開始。 本剤投与6回目に効果不十分のため100mgに増量(本剤最終投与)。 本剤7回目の受診時に、CRPが9.1mg/dLと高値を認めた。だるさはみられたものの、発熱や呼吸器症状はみられず、聴診でも特に所見を認めなかった。本剤投与は延期。 呼吸困難症状が徐々にみられ、CRPが12.7mg/dLと高値を継続。 間質性肺炎に伴う臨床症状:咳、息切れ・呼吸困難。 【胸部CT所見】 異常(多発性)、浸潤影。 悪性関節リウマチ発現。 【胸部X線所見】 異常(両側性:左上中肺野、右下肺野)、浸潤影。 心電図所見:正常洞調律。 ステロイドパルス療法(3日間×2)、人工呼吸器(23日間)、酸素投与(37日間)、抗生剤(20日間)などで加療。 気管支鏡検査および組織検査:好中球優位の細胞数増多、培養陰性、悪性所見なし。 喀痰:菌検出なし。 血液:未実施。 尿:未実施。 β-D-グルカン:<6.0pg/mL。 ニューモシスチスPCR:陰性。 サイトメガロウイルスPCR:陰性。 回復せず、未明に死亡。 死因:間質性肺炎、リウマチ性血管炎 | | | | | | |
| 臨床検査値 | | | | | | | | | | |
| | 投与 87日前 | 投与 開始日 | 投与 29日目 | 投与 99日目 | 投与 134日目 | 投与 176日目 | 投与 206日目 (発現日) | 発現 13日目 | 発現 16日目 | 発現 48日目 |
| CRP (mg/dL) | 1.1 | 5.0 | 0.1 | 3.3 | 3.0 | 3.2 | 9.1 | 12.7 | 18.39 | 19.40 |
| KL-6 (U/mL) | 392 | — | — | 283 | — | 350 | — | — | 509 | 1430 |
| 併用薬:サラゾスルファピリジン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ラベプラゾールナトリウム、リセドロン酸ナトリウム水和物、エピナスチン塩酸塩、メコパラミン | | | | | | | | | | |

| 患者 | | 1日投与量 (投与期間) | 経過及び処置 | | | | | |
|--|----------------------------------|-----------------------------|-------------------|--|----------------------|-----------|------------|------------|
| 性別 年齢 | 使用理由 (合併症) | | | | | | | |
| 男性 70代 | 関節リウマチ (うつ病、胃 食道逆流性 疾患) | 本剤50mg 皮下注/4週 (197日間) | 副作用名:間質性肺炎 | | | | | |
| | | | 投与開始約1年半前 日付不明 | 関節リウマチ発症。 前治療薬としてエタネルセプト投与(投与情報不明)、ア ダリムマブ(40mg/2週、本剤投与開始21日前まで(投与 期間不明))の投与あり。 | | | | |
| | | | 日付不明 | メトトレキサート6mg/週投与開始。 | | | | |
| | | | 投与開始日 | 【胸部CT所見】 気腫性変化のみ(投与前)。 本剤50mg投与開始。 | | | | |
| | | | 投与57日目 | 【胸部X線所見】 変化なし。 | | | | |
| | | | 投与85日目 | 【胸部X線所見】 変化なし。 【胸部CT所見】 変化なし。 経ロプレドニゾン10mg/日投与開始。 | | | | |
| | | | 投与169日目 | 【胸部X線所見】 変化なし。 | | | | |
| | | | 投与197日目 | 【胸部X線所見】 変化なし。 本剤50mg最終投与(本剤8回投与)。 | | | | |
| | | | 投与232日目 (発現日) | 間質性肺炎、細菌性肺炎発現。 【胸部X線所見】 結核関連所見なし。 【胸部CT所見】 結核関連所見なし。 入院。本剤の投与は中止。メトトレキサート、経ロプレド ニゾンは投与量変更なし。 メチルプレドニゾン250mg/日×4日、ピペラシリンナトリ ウム4g/日×6投与。 | | | | |
| | | | 発現3日目 | 【胸部CT所見】 右肺間質像の悪化。 | | | | |
| | | | 発現10日目 | 【胸部CT所見】 右肺間質像の不変。 メチルプレドニゾン250mg/日×3日投与。 | | | | |
| | | | 発現13日目 | 【胸部CT所見】 右肺間質像の軽快。 | | | | |
| | | | 発現33日目 | 【胸部CT所見】 右肺間質像の消失。 | | | | |
| | | | 発現75日目 | 以後、リウマチの治療も入れて改善した。 | | | | |
| | | | 発現80日目 | 間質性肺炎、細菌性肺炎回復。患者退院。 | | | | |
| 臨床検査値 | | | | | | | | |
| | 投与開始日 | 投与 29日目 | 投与 57日目 | 投与 141日目 | 投与 232日目 (発現日) | 発現 3日目 | 発現 35日目 | 発現 80日目 |
| β-D-グルカン (pg/mL) | 17.8 | ≤5.0 | ≤5.0 | ≤5.0 | ≤5.0 | — | ≤5.0 | — |
| CRP (mg/dL) | 4.67 | 17.06 | 13.65 | 0.21 | 6.84 | 1.85 | 4.55 | 1.87 |
| KL-6 (U/mL) | — | — | — | — | — | 554 | 476 | — |
| 併用薬:メトトレキサート(併用被疑薬)、プレドニゾン(併用被疑薬)、セレコキシブ、ランソプラゾール、ミルナシプラン塩 酸塩 | | | | | | | | |

11.1.3 本剤を含む抗TNF製剤の投与により結核の発現が報告されている。異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。本剤投与前の結核に対する注意については、「重要な基本的注意」の項の解説を参照すること。なお、関節リウマチの承認時までの国内臨床試験においては、結核の報告は認められなかった。

11.1.4 抗TNF療法において、中枢神経系(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患の新規発現や悪化が報告されている。
従って、脱髄疾患及びその既往歴のある患者には本剤は投与しないこと。また、脱髄疾患が疑われる患者

や家族歴のある患者には、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、リスク・ベネフィットを十分に検討の上、本剤適用の妥当性がある場合にのみ、慎重に投与すること。投与後も十分な観察を続けること。異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。なお、関節リウマチの承認時までの国内臨床試験においては、脱髄疾患の報告は認められなかった。

11.1.5 本剤を含む抗TNF製剤の投与により、汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な血液障害の報告がある。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。なお、関節リウマチの承認時までの国内臨床試験においては、重篤な血液障害の報告は認められなかった。

11.1.6 本剤を含む抗TNF製剤の投与により、うつ血性心不全の新規発現又は悪化が報告されている。異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。なお、関節リウマチの承認時までの国内臨床試験においては、うつ血性心不全の報告は認められなかった。

11.1.7 海外において、市販後に重篤なアレルギー反応の報告がある。中には本剤初回投与後に発現した症例もある。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、関節リウマチの承認時までの国内臨床試験においては、重篤なアレルギー反応の報告は認められなかった。

11.1.8 海外において、市販後に重篤なループス様症候群の報告がある。ループス様症候群を発現した場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|--------------|-------------------------|---|---|---|
| 感染症及び寄生虫症 | 鼻咽頭炎、上気道感染 | 咽頭炎、細菌感染、気管支炎、口腔ヘルペス、膀胱炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎 | 扁桃炎、爪囲炎、インフルエンザ、蜂巣炎、膿瘍、喉頭炎、髄膜炎、鼻炎、侵襲性真菌感染、腎盂腎炎、ニューモシスティス症 | ウイルス感染、下気道感染、非定型マイコバクテリア感染、原虫感染、細菌性関節炎、感染性滑液包炎、ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症 |
| 血液及びリンパ系障害 | | | 貧血 | |
| 免疫系障害 | | アレルギー反応 | サルコイドーシス | 自己抗体陽性 |
| 神経系障害 | | 浮動性めまい | | 錯感覚 |
| 血管障害 | | 高血圧 | 全身性血管炎 | |
| 胃腸障害 | | 便秘 | | |
| 肝胆道系障害 | | ALT上昇 | AST上昇 | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | 発疹 | 乾癬(手掌/足底乾癬、膿疱性乾癬)、皮膚血管炎、脱毛症 | 皮膚剥脱、水疱性皮膚炎 |
| 全身障害及び投与局所様態 | 注射部位反応(紅斑、硬結、そう痒感、蕁麻疹等) | 発熱 | | |

頻度は関節リウマチを対象とした国内臨床試験及び、潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験及び国際共同試験(日本人症例のみ)の集計結果による。

(解説)

既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に実施した国内臨床試験の副作用(因果関係が否定できなかった有害事象)発現状況、並びに既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国際共同試験及び国内臨床試験の副作用(本剤と合理的に関連性がある有害事象[因果関係が、可能性小、可能性大又はほぼ確実])発現状況については、項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧を参照すること。頻度は関節リウマチを対象とした国内臨床試験(JNS012-JPN-01試験、JNS012-JPN-02試験、JNS012-JPN-03試験、JNS012-JPN-04試験)及び、潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験(CNTO148UCO3001試験)及び国際共同試験(C0524T17試験、C0524T18試験)(日本人症例)の集計結果に基づく。

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

| 対 象 | 関節リウマチ※ ¹ | 潰瘍性大腸炎※ ² | 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ※ ³ | 関節リウマチ及び 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ※ ⁴ |
|----------|----------------------|----------------------|----------------------------------|--|
| 調査症例数 | 581 例 | 1357 例 | 212 例 | 793 例 |
| 副作用発現症例数 | 449 例 | 453 例 | 66 例 | 515 例 |
| 副作用発現症例率 | 77.3% | 33.4% | 31.1% | 64.9% |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例率(%) | | | |
|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|--|
| | 関節リウマチ※ ¹ | 潰瘍性大腸炎※ ² | 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ※ ³ | 関節リウマチ及び 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ※ ⁴ |
| 感染症および寄生虫症 | 268 (46.1) | 191 (14.1) | 28 (13.2) | 296 (37.3) |
| 鼻咽頭炎 | 131 (22.5) | 35 (2.6) | 4 (1.9) | 135 (17.0) |
| 咽頭炎 | 30 (5.2) | 13 (1.0) | 1 (0.5) | 31 (3.9) |
| 胃腸炎 | 22 (3.8) | 1 (0.1) | 0 | 22 (2.8) |
| 気管支炎 | 17 (2.9) | 12 (0.9) | 0 | 17 (2.1) |
| 带状疱疹 | 11 (1.9) | 10 (0.7) | 4 (1.9) | 15 (1.9) |
| 口腔ヘルペス | 10 (1.7) | 11 (0.8) | 3 (1.4) | 13 (1.6) |
| 膀胱炎 | 11 (1.9) | 3 (0.2) | 2 (0.9) | 13 (1.6) |
| 上気道感染 | 10 (1.7) | 28 (2.1) | 0 | 10 (1.3) |
| 毛包炎 | 8 (1.4) | 3 (0.2) | 1 (0.5) | 9 (1.1) |
| 歯肉炎 | 9 (1.5) | 0 | 0 | 9 (1.1) |
| インフルエンザ | 4 (0.7) | 9 (0.7) | 2 (0.9) | 6 (0.8) |
| 爪囲炎 | 6 (1.0) | 1 (0.1) | 0 | 6 (0.8) |
| 扁桃炎 | 5 (0.9) | 6 (0.4) | 0 | 5 (0.6) |
| 肺炎 | 4 (0.7) | 5 (0.4) | 1 (0.5) | 5 (0.6) |
| 尿路感染 | 3 (0.5) | 5 (0.4) | 2 (0.9) | 5 (0.6) |
| 急性副鼻腔炎 | 5 (0.9) | 1 (0.1) | 0 | 5 (0.6) |
| 蜂巣炎 | 5 (0.9) | 1 (0.1) | 0 | 5 (0.6) |
| 歯周炎 | 5 (0.9) | 0 | 0 | 5 (0.6) |
| 副鼻腔炎 | 3 (0.5) | 17 (1.3) | 1 (0.5) | 4 (0.5) |
| 鼻炎 | 4 (0.7) | 3 (0.2) | 0 | 4 (0.5) |
| 爪の皮膚糸状菌症 | 3 (0.5) | 2 (0.1) | 1 (0.5) | 4 (0.5) |
| 感染性腸炎 | 2 (0.3) | 2 (0.1) | 2 (0.9) | 4 (0.5) |
| 白癬感染 | 4 (0.7) | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.5) |
| 足部白癬 | 4 (0.7) | 0 | 0 | 4 (0.5) |
| 結膜炎 | 3 (0.5) | 5 (0.4) | 0 | 3 (0.4) |
| 麦粒腫 | 3 (0.5) | 4 (0.3) | 0 | 3 (0.4) |
| サイトメガロウイルス感染 | 0 | 4 (0.3) | 3 (1.4) | 3 (0.4) |
| ウイルス性胃腸炎 | 3 (0.5) | 2 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| 中耳炎 | 3 (0.5) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| クロストリジウム・ディフィシル感染 | 0 | 6 (0.4) | 2 (0.9) | 2 (0.3) |
| せつ | 1 (0.2) | 4 (0.3) | 1 (0.5) | 2 (0.3) |
| 喉頭炎 | 1 (0.2) | 3 (0.2) | 1 (0.5) | 2 (0.3) |
| 単純ヘルペス | 2 (0.3) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 口腔カンジダ症 | 2 (0.3) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 食道カンジダ症 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 外耳炎 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 口角口唇炎 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例率 (%) | | | |
|-----------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| | 関節リウマチ ^{※1} | 潰瘍性大腸炎 ^{※2} | 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※3} | 関節リウマチ及び 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※4} |
| 膿痂疹 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 歯肉膿瘍 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 化膿 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 細菌性扁桃炎 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 手白癬 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 皮下組織膿瘍 | 0 | 3 (0.2) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| 気道感染 | 0 | 3 (0.2) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| 慢性副鼻腔炎 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 腎盂腎炎 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 百日咳 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| サイトメガロウイルス性大腸炎 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| 細菌性肺炎 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| 感染性皮膚嚢腫 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| エプスタイン・バーウイルス感染 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 感染 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 髄膜炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 歯髄炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 歯感染 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 全身性真菌症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 皮膚カンジダ | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 癬風 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 胃感染 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 細菌性咽頭炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺感染 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| レンサ球菌感染 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| ウイルス性腸炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| ニューモシスチス・イロベチ肺炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 真菌感染 | 0 | 5 (0.4) | 0 | 0 |
| 外陰腔真菌感染 | 0 | 4 (0.3) | 0 | 0 |
| 播種性結核 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 |
| 限局性感染 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 |
| 爪真菌症 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 |
| 耳感染 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 精巣上体炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 皮膚真菌感染 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| ヘルペスウイルス感染 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| ウイルス感染 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| ウイルス性咽頭炎 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 外陰部腔カンジダ症 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| カンジダ感染 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 腹壁膿瘍 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 膿瘍 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 虫垂炎 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 異型肺炎 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 脳膿瘍 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 感染性皮膚炎 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 丹毒 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 紅色陰癬 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 消化管感染 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例率 (%) | | | |
|--|----------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| | 関節リウマチ ^{※1} | 潰瘍性大腸炎 ^{※2} | 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※3} | 関節リウマチ及び 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※4} |
| 感染性皮膚潰瘍 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 迷路炎 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 下気道感染 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 膿疱性皮疹 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 敗血症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 皮膚感染 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 歯膿瘍 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 結核 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 腸チフス熱 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 腔感染 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 肛門膿瘍 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 皮膚細菌感染 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 細菌性敗血症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| クロストリジウム感染 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 口腔真菌感染 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| ウイルス性気道感染 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 軟部組織感染 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| ウイルス性下気道感染 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| メタニューモウイルス感染 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 9 (1.5) | 5 (0.4) | 0 | 9 (1.1) |
| 皮膚乳頭腫 | 4 (0.7) | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.5) |
| 甲状腺の良性新生物 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 骨新生物 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 乳癌 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 結腸癌 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 子宮平滑筋腫 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 脂肪腫 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 肺腺癌 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 肛門性器疣贅 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| ヒュルトレ細胞癌 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 8 (1.4) | 28 (2.1) | 1 (0.5) | 9 (1.1) |
| 鉄欠乏性貧血 | 3 (0.5) | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| 貧血 | 2 (0.3) | 8 (0.6) | 0 | 2 (0.3) |
| 好中球減少症 | 0 | 10 (0.7) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| 白血球減少症 | 0 | 5 (0.4) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| リンパ節症 | 1 (0.2) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 低色素性貧血 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| リンパ節炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| リンパ球減少症 | 0 | 4 (0.3) | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 好酸球増加症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 溶血性貧血 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| リンパ節痛 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 好中球増加症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 6 (1.0) | 2 (0.1) | 0 | 6 (0.8) |
| 季節性アレルギー | 4 (0.7) | 0 | 0 | 4 (0.5) |
| 続発性アミロイドーシス | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 過敏症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 4型過敏症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例率 (%) | | | |
|------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| | 関節リウマチ ^{※1} | 潰瘍性大腸炎 ^{※2} | 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※3} | 関節リウマチ及び 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※4} |
| 内分泌障害 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 自己免疫性甲状腺炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 代謝および栄養障害 | 21 (3.6) | 6 (0.4) | 0 | 21 (2.6) |
| 高脂血症 | 7 (1.2) | 0 | 0 | 7 (0.9) |
| 糖尿病 | 4 (0.7) | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.5) |
| 高コレステロール血症 | 4 (0.7) | 0 | 0 | 4 (0.5) |
| 低血糖 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 脂質代謝障害 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 脱水 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 高尿酸血症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 食欲減退 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 高カルシウム血症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 鉄欠乏 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| ビタミンD欠乏 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 細胞死 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 精神障害 | 8 (1.4) | 8 (0.6) | 0 | 8 (1.0) |
| 不眠症 | 5 (0.9) | 3 (0.2) | 0 | 5 (0.6) |
| 不安 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 神経過敏 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 錯乱状態 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 抑うつ気分 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 情動障害 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 落ち着きのなさ | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 48 (8.3) | 51 (3.8) | 3 (1.4) | 51 (6.4) |
| 頭痛 | 22 (3.8) | 37 (2.7) | 2 (0.9) | 24 (3.0) |
| 浮動性めまい | 12 (2.1) | 5 (0.4) | 1 (0.5) | 13 (1.6) |
| 坐骨神経痛 | 4 (0.7) | 0 | 0 | 4 (0.5) |
| 感覚鈍麻 | 3 (0.5) | 2 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| 片頭痛 | 1 (0.2) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 脳梗塞 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| 異常感覚 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| 意識変容状態 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 小脳梗塞 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 体位性めまい | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 味覚異常 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 知覚過敏 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 頭蓋内動脈瘤 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 緊張性頭痛 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 三叉神経痛 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 第6脳神経麻痺 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 平衡障害 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 嗅覚減退 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 錯感覚 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 |
| 振戦 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 手根管症候群 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 脱髄 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 痙攣発作 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例率 (%) | | | |
|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| | 関節リウマチ ^{※1} | 潰瘍性大腸炎 ^{※2} | 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※3} | 関節リウマチ及び 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※4} |
| 眼障害 | 25 (4.3) | 10 (0.7) | 2 (0.9) | 27 (3.4) |
| アレルギー性結膜炎 | 4 (0.7) | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 5 (0.6) |
| 眼乾燥 | 4 (0.7) | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.5) |
| 眼瞼炎 | 2 (0.3) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 霰粒腫 | 2 (0.3) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 眼精疲労 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 2 (0.3) |
| 白内障 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 結膜出血 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 眼充血 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 点状角膜炎 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 複視 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 眼瞼浮腫 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 角膜炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 瞼板腺炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 視神経乳頭浮腫 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 網膜剥離 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 視力障害 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 眼の炎症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 眼そう痒症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 12 (2.1) | 4 (0.3) | 0 | 12 (1.5) |
| 回転性めまい | 4 (0.7) | 2 (0.1) | 0 | 4 (0.5) |
| 耳鳴 | 4 (0.7) | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.5) |
| 難聴 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 片耳難聴 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 耳不快感 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 突発性難聴 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 耳痛 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 8 (1.4) | 3 (0.2) | 1 (0.5) | 9 (1.1) |
| 動悸 | 6 (1.0) | 2 (0.1) | 1 (0.5) | 7 (0.9) |
| 上室性期外収縮 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 頻脈 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 発作性頻脈 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 心膜炎 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 血管障害 | 13 (2.2) | 10 (0.7) | 1 (0.5) | 14 (1.8) |
| 高血圧 | 10 (1.7) | 2 (0.1) | 0 | 10 (1.3) |
| 低血圧 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 高安動脈炎 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| 末梢循環不全 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 血管炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| ほてり | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 |
| 潮紅 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 血腫 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 末梢冷感 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 89 (15.3) | 40 (2.9) | 4 (1.9) | 93 (11.7) |
| 上気道の炎症 | 56 (9.6) | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 57 (7.2) |
| 口腔咽頭痛 | 9 (1.5) | 11 (0.8) | 2 (0.9) | 11 (1.4) |
| 咳嗽 | 9 (1.5) | 20 (1.5) | 1 (0.5) | 10 (1.3) |
| アレルギー性鼻炎 | 4 (0.7) | 0 | 0 | 4 (0.5) |
| 口腔咽頭不快感 | 3 (0.5) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 呼吸困難 | 2 (0.3) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例率 (%) | | | |
|-------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| | 関節リウマチ ^{※1} | 潰瘍性大腸炎 ^{※2} | 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※3} | 関節リウマチ及び 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※4} |
| 喘息 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 鼻の炎症 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 湿性咳嗽 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 器質化肺炎 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 鼻閉塞 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| 無気肺 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 過換気 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 間質性肺疾患 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺線維症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 鼻部不快感 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 中葉症候群 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 咽頭紅斑 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 逆流性喉頭炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 副鼻腔うっ血 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 |
| 気道うっ血 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 労作性呼吸困難 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 喀血 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 喘鳴 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 上気道分泌増加 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 107 (18.4) | 80 (5.9) | 4 (1.9) | 111 (14.0) |
| 齲歯 | 19 (3.3) | 0 | 0 | 19 (2.4) |
| 便秘 | 16 (2.8) | 6 (0.4) | 1 (0.5) | 17 (2.1) |
| 下痢 | 14 (2.4) | 4 (0.3) | 0 | 14 (1.8) |
| 口内炎 | 11 (1.9) | 1 (0.1) | 0 | 11 (1.4) |
| 胃炎 | 8 (1.4) | 1 (0.1) | 0 | 8 (1.0) |
| 腹部不快感 | 8 (1.4) | 0 | 0 | 8 (1.0) |
| 悪心 | 6 (1.0) | 13 (1.0) | 1 (0.5) | 7 (0.9) |
| 腸炎 | 7 (1.2) | 0 | 0 | 7 (0.9) |
| 上腹部痛 | 5 (0.9) | 1 (0.1) | 0 | 5 (0.6) |
| 嘔吐 | 3 (0.5) | 3 (0.2) | 0 | 3 (0.4) |
| 慢性胃炎 | 3 (0.5) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 歯周病 | 3 (0.5) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 潰瘍性大腸炎 | 0 | 27 (2.0) | 2 (0.9) | 2 (0.3) |
| 大腸ポリープ | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 十二指腸潰瘍 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 胃ポリープ | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 胃腸障害 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 歯痛 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 腹痛 | 1 (0.2) | 7 (0.5) | 0 | 1 (0.1) |
| 腹部膨満 | 1 (0.2) | 3 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 下腹部痛 | 1 (0.2) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 痔核 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 硬便 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 胃潰瘍 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| びらん性胃炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 胃十二指腸潰瘍 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 舌痛 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| イレウス | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例率 (%) | | | |
|--------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| | 関節リウマチ ^{※1} | 潰瘍性大腸炎 ^{※2} | 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※3} | 関節リウマチ及び 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※4} |
| メレナ | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 口腔内不快感 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 唾液腺痛 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 心窩部不快感 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 胃腸粘膜障害 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 歯肉腫 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 胃粘膜病変 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 便通不規則 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 軟便 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 排便回数増加 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 |
| アフタ性潰瘍 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 消化不良 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 血便排泄 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 直腸ポリープ | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 口唇症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 血性下痢 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 放屁 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 消化器痛 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 口腔内痛 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 肛門の炎症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 胃腸の炎症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 28 (4.8) | 3 (0.2) | 0 | 28 (3.5) |
| 肝機能異常 | 19 (3.3) | 0 | 0 | 19 (2.4) |
| 脂肪肝 | 4 (0.7) | 0 | 0 | 4 (0.5) |
| 肝障害 | 4 (0.7) | 0 | 0 | 4 (0.5) |
| 非アルコール性脂肪性肝炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 薬物性肝障害 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 肝炎 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 肝腫大 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 93 (16.0) | 103 (7.6) | 13 (6.1) | 106 (13.4) |
| 発疹 | 21 (3.6) | 29 (2.1) | 3 (1.4) | 24 (3.0) |
| 湿疹 | 23 (4.0) | 2 (0.1) | 1 (0.5) | 24 (3.0) |
| そう痒症 | 9 (1.5) | 16 (1.2) | 1 (0.5) | 10 (1.3) |
| 紅斑 | 8 (1.4) | 6 (0.4) | 0 | 8 (1.0) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 7 (1.2) | 0 | 0 | 7 (0.9) |
| 接触性皮膚炎 | 2 (0.3) | 3 (0.2) | 2 (0.9) | 4 (0.5) |
| 膿疱性乾癬 | 2 (0.3) | 3 (0.2) | 2 (0.9) | 4 (0.5) |
| 過角化 | 4 (0.7) | 0 | 0 | 4 (0.5) |
| 皮膚乾燥 | 3 (0.5) | 9 (0.7) | 0 | 3 (0.4) |
| 脱毛症 | 1 (0.2) | 9 (0.7) | 2 (0.9) | 3 (0.4) |
| 貨幣状湿疹 | 3 (0.5) | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| 脂漏性皮膚炎 | 3 (0.5) | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| 皮膚潰瘍 | 3 (0.5) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 乾皮症 | 3 (0.5) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 乾癬 | 2 (0.3) | 3 (0.2) | 0 | 2 (0.3) |
| ざ瘡 | 1 (0.2) | 3 (0.2) | 1 (0.5) | 2 (0.3) |
| 皮膚炎 | 1 (0.2) | 3 (0.2) | 1 (0.5) | 2 (0.3) |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例率 (%) | | | |
|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| | 関節リウマチ ^{※1} | 潰瘍性大腸炎 ^{※2} | 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※3} | 関節リウマチ及び 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※4} |
| 全身性皮疹 | 1 (0.2) | 3 (0.2) | 1 (0.5) | 2 (0.3) |
| そう痒性皮疹 | 2 (0.3) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 蕁麻疹 | 2 (0.3) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 円形脱毛症 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 皮膚嚢腫 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 光線過敏性反応 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 紫斑 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 薬疹 | 1 (0.2) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 結節性紅斑 | 1 (0.2) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| 皮膚サルコイドーシス | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 皮膚血管炎 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 皮下出血 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 嵌入爪 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 網状皮斑 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 丘疹 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 日光蕁麻疹 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 爪床出血 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 全身性そう痒症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 5 (0.4) | 0 | 0 |
| 多汗症 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 |
| 寝汗 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 |
| 日光角化症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 水疱 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 滴状乾癬 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 斑 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 爪変色 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 爪の障害 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 点状出血 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| ばら色靴擦疹 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 痒疹 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 斑状皮疹 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 酒さ | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 皮膚刺激 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 皮膚病変 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 光線性皮膚症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 乾癬様皮膚炎 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 34 (5.9) | 52 (3.8) | 2 (0.9) | 36 (4.5) |
| 背部痛 | 7 (1.2) | 4 (0.3) | 0 | 7 (0.9) |
| 筋肉痛 | 2 (0.3) | 5 (0.4) | 1 (0.5) | 3 (0.4) |
| 四肢痛 | 3 (0.5) | 3 (0.2) | 0 | 3 (0.4) |
| 筋痙縮 | 2 (0.3) | 4 (0.3) | 0 | 2 (0.3) |
| 頸部痛 | 2 (0.3) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 滑液嚢腫 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 関節炎 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 関節腫脹 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 多発性関節炎 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例率 (%) | | | |
|--------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| | 関節リウマチ ^{※1} | 潰瘍性大腸炎 ^{※2} | 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※3} | 関節リウマチ及び 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※4} |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 滑液包炎 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 尾骨痛 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 外骨腫 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| シェーグレン症候群 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 変形性脊椎症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 顎関節症候群 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 開口障害 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 下肢腫瘍 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 椎間板突出 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 足変形 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 脊椎すべり症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 筋硬化症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 軟部組織壊死 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 関節痛 | 0 | 30 (2.2) | 0 | 0 |
| 単径部痛 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 線維筋痛 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 腱痛 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 3 (0.5) | 4 (0.3) | 0 | 3 (0.4) |
| 頻尿 | 1 (0.2) | 3 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 尿管結石 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 神経因性膀胱 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 水腎症 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 尿意切迫 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 15 (2.6) | 4 (0.3) | 1 (0.5) | 16 (2.0) |
| 不正子宮出血 | 4 (0.7) | 0 | 0 | 4 (0.5) |
| 女性化乳房 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 頻発月経 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 陰部そう痒症 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| 子宮頸管ポリープ | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 月経困難症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 子宮内膜症 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 月経障害 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 月経遅延 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 不規則月経 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 卵巣嚢胞 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 月経前症候群 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 子宮付属器腫瘍 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 乳房障害 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 月経過多 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 97 (16.7) | 113 (8.3) | 18 (8.5) | 115 (14.5) |
| 注射部位紅斑 | 54 (9.3) | 34 (2.5) | 11 (5.2) | 65 (8.2) |
| 注射部位反応 | 16 (2.8) | 3 (0.2) | 0 | 16 (2.0) |
| 発熱 | 6 (1.0) | 22 (1.6) | 3 (1.4) | 9 (1.1) |
| 注射部位腫脹 | 7 (1.2) | 6 (0.4) | 2 (0.9) | 9 (1.1) |
| 注射部位内出血 | 8 (1.4) | 2 (0.1) | 0 | 8 (1.0) |
| 倦怠感 | 6 (1.0) | 2 (0.1) | 1 (0.5) | 7 (0.9) |
| 注射部位そう痒感 | 4 (0.7) | 6 (0.4) | 2 (0.9) | 6 (0.8) |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例率 (%) | | | |
|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| | 関節リウマチ ^{※1} | 潰瘍性大腸炎 ^{※2} | 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※3} | 関節リウマチ及び 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※4} |
| 注射部位硬結 | 6 (1.0) | 1 (0.1) | 0 | 6 (0.8) |
| 胸痛 | 3 (0.5) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 注射部位疼痛 | 1 (0.2) | 6 (0.4) | 1 (0.5) | 2 (0.3) |
| 注射部位蕁麻疹 | 2 (0.3) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 異常感 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 2 (0.3) |
| 浮腫 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 2 (0.3) |
| 熱感 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 注射部位熱感 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 顔面浮腫 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) |
| 投与部位反応 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| 注射部位小水疱 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| 投与部位発疹 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| 小結節 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 注射部位斑 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 疲労 | 0 | 11 (0.8) | 0 | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 8 (0.6) | 0 | 0 |
| 無力症 | 0 | 7 (0.5) | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 0 | 5 (0.4) | 0 | 0 |
| 注射部位発疹 | 0 | 4 (0.3) | 0 | 0 |
| 高熱 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 |
| 注射部位炎症 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 粘膜の炎症 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 疼痛 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 適用部位紅斑 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 胸部不快感 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 悪寒 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 不快感 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 冷感 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 注射部位腫瘍 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 口渇 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 限局性浮腫 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 108 (18.6) | 48 (3.5) | 9 (4.2) | 117 (14.8) |
| 肝機能検査異常 | 24 (4.1) | 4 (0.3) | 1 (0.5) | 25 (3.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 17 (2.9) | 12 (0.9) | 1 (0.5) | 18 (2.3) |
| 白血球数減少 | 13 (2.2) | 4 (0.3) | 3 (1.4) | 16 (2.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 9 (1.5) | 0 | 0 | 9 (1.1) |
| 尿中血陽性 | 9 (1.5) | 0 | 0 | 9 (1.1) |
| 血圧上昇 | 7 (1.2) | 1 (0.1) | 0 | 7 (0.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 5 (0.9) | 7 (0.5) | 0 | 5 (0.6) |
| 好中球数減少 | 3 (0.5) | 6 (0.4) | 2 (0.9) | 5 (0.6) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 4 (0.7) | 1 (0.1) | 0 | 4 (0.5) |
| 血中コレステロール増加 | 4 (0.7) | 0 | 0 | 4 (0.5) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 4 (0.7) | 0 | 0 | 4 (0.5) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (0.2) | 5 (0.4) | 2 (0.9) | 3 (0.4) |
| 肝酵素上昇 | 3 (0.5) | 3 (0.2) | 0 | 3 (0.4) |
| 体重増加 | 3 (0.5) | 1 (0.1) | 0 | 3 (0.4) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 3 (0.5) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 血中尿素増加 | 3 (0.5) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 脂質異常 | 3 (0.5) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| ヘモグロビン減少 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例率 (%) | | | |
|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| | 関節リウマチ ^{※1} | 潰瘍性大腸炎 ^{※2} | 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※3} | 関節リウマチ及び 潰瘍性大腸炎 (日本人症例) ^{※4} |
| リンパ球数減少 | 2 (0.3) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.3) |
| 血中ブドウ糖増加 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 血中トリグリセリド増加 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 血小板数減少 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 白血球数増加 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 二本鎖 DNA 抗体 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 尿中蛋白陽性 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 収縮期血圧上昇 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.5) | 1 (0.1) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 血中カリウム減少 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 血中尿酸増加 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 心電図異常 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 心電図異常 QRS 群 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 心電図 ST 部分上昇 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| グリコヘモグロビン増加 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 心拍数増加 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 眼圧上昇 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 単球数増加 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 血小板数増加 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 好酸球百分率増加 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| QRS 軸異常 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 細胞マーカー増加 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 体重減少 | 0 | 4 (0.3) | 0 | 0 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 |
| 単球数減少 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 |
| 抱合ビリルビン増加 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 血中非抱合ビリルビン増加 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 血中カルシウム増加 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 好酸球数増加 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 国際標準比増加 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| リンパ球数増加 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 好中球数増加 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 総蛋白減少 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 心エコー像異常 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7 (1.2) | 5 (0.4) | 1 (0.5) | 8 (1.0) |
| 凍瘡 | 3 (0.5) | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| 挫傷 | 1 (0.2) | 5 (0.4) | 1 (0.5) | 2 (0.3) |
| 靭帯捻挫 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 肋骨骨折 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 歯牙破折 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 外科および内科処置 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |
| 副鼻腔手術 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 |

※1 JNS012-JPN-01試験、JNS012-JPN-02試験、JNS012-JPN-03試験、JNS012-JPN-04試験(承認時)

※2 C0524T17試験、C0524T18試験、CNT0148UCO3001試験(効能追加承認時)

※3 C0524T17試験、C0524T18試験、CNT0148UCO3001試験の日本人症例(効能追加承認時)

※4 JNS012-JPN-01試験、JNS012-JPN-02試験、JNS012-JPN-03試験、JNS012-JPN-04試験及びC0524T17試験、C0524T18試験、CNT0148UCO3001試験の日本人症例(効能追加承認時に再集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱説明書等の関連資料を読むこと。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

(解説)

14.1.1 取扱説明書等の関連資料を読み、本剤を使用すること。

14.2.1 投与時の不快感軽減のため、投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻すこと。

14.3.1 注射部位反応防止の一つの方法として、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 関節リウマチについて、国内では52週間を超えた長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 本剤はうつ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、本剤投与下でうつ血性心不全の発現又は悪化が報告されている。他の抗TNF製剤におけるうつ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。[2.5参照]

15.1.3 関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎を対象とした海外臨床試験の併合解析における5年間の長期投与時の安全性データは以下の通りである。[7.1参照]

(1)本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりのリンパ腫の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.03(1例)であったのに対して、100mg群が追跡期間5547人年で0.14(8例)と高かった。

(2)本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの重篤な感染症の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で2.54(64例)であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で4.40(159例)と高かった。

また、100人年あたりの結核の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.13(4例)であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.34(19例)と高かった。

さらに、100人年あたりの日和見感染症の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.09(3例)であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.31(17例)と高かった。

(3)本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの脱髄疾患の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.00(0例)であったのに対して、100mg群が追跡期間5545人年で0.13(7例)と高かった。

15.1.4 海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎、潰瘍性大腸炎(国際共同試験)、non-radiographic軸性脊椎関節炎を対象とした試験の併合解析において、リンパ腫の発現は、0.09/100人年であった(曝露期間の中央値:4.2年、被験者数:3666例、延べ投与:11663人年)。この発現率は、一般集団での推定値の3.81倍であった。その他の悪性腫瘍の発現は、一般集団での推定値と類似していた。²⁶⁾[8.2参照]

(解説)

15.1.1 本剤は、関節リウマチを対象とした臨床試験において、国内では52週間を超えた長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験は実施していないが、本剤を含む抗TNF製剤において、うつ血性心不全の悪化や新規発現の報告がある。

15.1.3 関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎を対象とした試験の併合解析における5年間の長期投与時の安全性データは以下の通りである。

(1) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりのリンパ腫の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.03(1例)であったのに対して、100mg群が追跡期間5547人年で0.14(8例)であった。

(2) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの重篤な感染の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で2.54(64例)であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で4.40(159例)であった。また、100人年あたりの結核の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.13(4例)であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.34(19例)であった。さらに、100人年あたりの日和見感染症の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.09(3例)であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.31(17例)であった。

(3) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの脱髄疾患の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.00(0例)であったのに対して、100mg群が追跡期間5545人年で0.13(7例)であった。

15.1.4 悪性腫瘍発現頻度(海外臨床試験)²⁶⁾

海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎、潰瘍性大腸炎(国際共同試験)、non-radiographic軸性脊椎関節炎を対象とした試験の併合解析において、リンパ腫の発現は、0.09/100人年であった(曝露期間の中央値:4.2年、被験者数:3,666例、延べ投与:11,663人年)。この発現率は、一般集団での推定値の3.81倍であった。その他の悪性腫瘍の発現は、一般集団での推定値と類似していた。

(2)非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 がん原性試験は実施されていない。

(解説)

15.2.1 本剤はげっ歯類のTNFとアミノ酸配列が異なり、TNFに対する親和性も異なるため、がん原性を正しく評価することができなかった。カニクイザルを本剤で最長9か月間曝露した反復投与試験では、投与に関連した増殖性病変は認められなかった。更に、マウスに抗マウスTNF α モノクローナル抗体(cV1q)を6か月間投与しても、投与に関連した増殖性病変は認められなかった。

Ⅸ.非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2)副次的薬理試験(*in vitro*)³⁰⁾

ヒト正常組織に対するゴリムマブの交差反応性について検討するために、正常組織凍結標本を用いた免疫組織化学的交差反応性試験を実施した。

大部分の正常組織に対してゴリムマブ(1及び10 μ g/mL)による特異的な染色は認められなかったが、3例中2例の皮膚上皮組織(皮膚付属器など)に軽微から中等度の染色が見られ、また3例中1例の乳頭上皮(乳腺のマルピギー層など)に軽微から中等度の染色が認められた。これらの染色は10 μ g/mLでのみ認められた。

TNF α に対する抗体による免疫組織染色で、ヒト皮膚上皮の基底層及び皮脂腺、エクリン腺などにTNF α が発現していることが報告されており^{42,43)}、これらの報告に一致する所見と考えられる。

(3)安全性薬理試験(カニクイザル)³⁰⁾

安全性薬理試験の評価項目を検討した反復投与毒性試験(カニクイザル)において、1ヵ月間反復投与毒性試験(0、10及び50mg/kg、週1回静脈内投与)では10及び50mg/kg投与群(雌)で2週目に心拍数の低下及びRR間隔の延長、50mg/kg投与群(雌)で2週目にQTc間隔の延長、10mg/kg投与群(雄)で2及び5週目にQRS間隔の延長が認められた(いずれも $p < 0.05$, vs. 対照群, Dunnett's method)。しかし、6ヵ月間反復投与毒性試験(0、25及び50mg/kg、週2回皮下投与又は週1回静脈内投与)ではゴリムマブ投与に関連するECGの変化は認められず、3試験に一貫して再現された心血管系の変化も認められなかった。その他、ゴリムマブ投与に関連する中枢神経系及び呼吸系に対する影響は認められなかった。

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験(カニクイザル)³⁰⁾

ゴリムマブの単回投与毒性試験は実施していない。

反復投与毒性試験(カニクイザル)の初回投与後の観察期間(皮下投与:3日間、静脈内投与:1週間)では、50mg/kg投与でも急性の毒性兆候は認められなかった。

(2)反復投与毒性試験(カニクイザル)³⁰⁾

6ヵ月間反復投与毒性試験(0、25及び50mg/kg、週2回皮下投与)

投与部位(皮下)に軽微から中等度の慢性炎症がみられたが、用量依存性は認められなかった。

1ヵ月間反復投与毒性試験(0、10及び50mg/kg、週1回静脈内投与)

ゴリムマブ投与に関連する所見は認められなかった。

6ヵ月間反復投与毒性試験(0、25及び50mg/kg、週1回静脈内投与)

ゴリムマブ投与に関連する所見として、末梢血リンパ球サブセット検査でみられたリンパ球数の軽度増加及びT細胞依存性抗原スカシ貝ヘモシアニン(KLH)に対する一次液性免疫応答の軽度低下が認められた。

無毒性量は、いずれの試験においても50mg/kgと考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験(カニクイザル)

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

カニクイザルを用いた受胎能試験は実際的ではないと考えられるため、ゴリムマブの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施していない。

胚・胎児発生に関する試験⁴⁸⁾

妊娠カニクイザルの器官形成期(妊娠20～51日)にゴリムマブ0、25及び50mg/kgを週2回皮下投与し、妊娠100～103日に帝王切開した結果、母動物及び胎児発生への影響は認められなかった。

胎児の免疫機能について、臍帯血を用いた血液学的検査及びリンパ球サブセット検査、リンパ組織の免疫組織化学的検査を行った結果、ゴリムマブ投与に関連する影響は認められなかった。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験⁴⁸⁾

妊娠カニクイザルの妊娠50日から分娩後33日までにゴリムマブ0、25及び50mg/kgを週2回皮下投与し、母動物は自然分娩させ、出生児は生後180～235日まで観察して剖検した結果、母動物への影響は認められず、出生児の発生、身体発育、反射及び運動機能への影響も認められなかった。さらに、出生児の免疫機能を血液学的検査、末梢血リンパ球サブセット検査、液性免疫応答[抗KLH抗体、抗破傷風トキソイド(TTX)抗体]、TTX皮下投与に対する遅延型過敏反応及びリンパ組織の免疫組織化学的検査で検討した結果、免疫機能への影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性³⁰⁾

遺伝毒性試験

ゴリムマブの遺伝毒性試験は実施していない。

(理由:ICH S6 ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」において、遺伝毒性試験はモノクローナル抗体等のバイオ医薬品に対しては適切でないとされていること、モノクローナル抗体は分子量が大きく、核膜を通過してDNAや他の染色体成分に直接相互作用するとは考えにくいことから、遺伝毒性試験は実施していない。)

がん原性試験

ゴリムマブのがん原性試験は実施していない。

(理由:ゴリムマブはげっ歯類のTNFに対して中和活性を示さないため、げっ歯類を用いた2年間投与がん原性試験は実施していない。)

局所刺激性試験(カニクイザル)

ゴリムマブ(100mg/mL)をカニクイザルに皮下投与(単回投与及び週2回4週間反復投与)した結果、投与部位に軽度な局所刺激性及び炎症が認められたが、ヒト静注用免疫グロブリン(IGIV)投与群においても同様に認められ、ゴリムマブに特異的なものではないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: シンポニー®皮下注50mgシリンジ
シンポニー®皮下注50mgオートインジェクター
生物由来製品、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
有効成分: ゴリムマブ(遺伝子組換え):生物由来製品

2. 有効期間又は使用期限

シンポニー®皮下注50mgシリンジ:36ヵ月
シンポニー®皮下注50mgオートインジェクター:36ヵ月

3. 貯法・保存条件

2～8℃で保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取り扱い上の留意点について

20. 取扱い上の注意

- 20.1 激しく振盪しないこと。
- 20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、開封後は直ちに使用すること。
- 20.3 凍結しないこと。

(2)薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目 11. 適用上の注意」の項を参照
くすりのしおり:有り
患者向医薬品ガイド:有り

(3)調剤時の留意点について

| | 50mgシリンジ | 50mgオートインジェクター |
|--------------|-----------|----------------|
| 内装箱の色調 | 白地に紺色と黄緑色 | 白地に紺色 |
| プラスチックケースの色調 | 透過性がある水色 | 青みがある乳白色 |

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画(RMP:Risk Management Plan)」は下記URLにて公表されている。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「RMP提出品目一覧」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 包装

<シンポニー®皮下注50mgシリンジ>

0.5mL[1シリンジ]

<シンポニー®皮下注50mgオートインジェクター>

0.5mL[1オートインジェクター]

7. 容器の材質

シンポニー®皮下注50mgシリンジ

<針付きシリンジ>

シリンジ:ガラス

針:ステンレス鋼

プランジャーストッパー:臭化ブチルゴム

針カバー:ブチルゴム(乾燥天然ゴム含有)

<針刺し防止装置>

針カバー、ボディー、プランジャーロッド:ポリカーボネート

スプリング:ステンレス鋼

シンポニー®皮下注50mgオートインジェクター

<針付きシリンジ>

シリンジ:ガラス

針:ステンレス鋼

プランジャーストッパー:臭化ブチルゴム

針カバー:ブチルゴム(乾燥天然ゴム含有)

<オートインジェクター>

構成部品(ケースやキャップ等):アクリロニトリルブタジエンスチレン、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、シリコン、亜鉛メッキ鋼又はステンレス鋼

8. 同一成分・同効薬

同一成分:なし

同効薬:インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブ、アバタセプト、サリルマブ、ベドリズマブ

9. 国際誕生年月日

2009年4月7日(カナダ)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

シンポニー®皮下注50mgシリンジ:2011年7月1日 22300AMX00596000

シンポニー®皮下注50mgオートインジェクター:2019年3月8日 23100AMX00278000

11. 薬価基準収載年月日

シンポニー®皮下注50mgシリンジ:2011年9月12日

シンポニー®皮下注50mgオートインジェクター:2019年5月29日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2017年3月30日(効能又は効果追加、用法及び用量変更追加):

効能・効果:中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

用法・用量:通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日:2021年 3月10 日

再審査結果:医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

関節リウマチ:8年間(2019年6月満了)

潰瘍性大腸炎:4年間(2021年3月満了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

| 販売名 | HOT(9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|-------------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| シンポニー®皮下注50mgシリンジ | 120700201 | 3999433G1024 | 622070002 |
| シンポニー®皮下注50mgオートインジェクター | 126758701 | 3999433G2020 | 622675801 |

17. 保険給付上の注意

保険適用上の取扱いに係る留意事項

シンポニー®皮下注50mgシリンジ:

「薬価基準等の一部改正について」等の一部改正等について(平成30年3月26日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0326第8号) 抜粋

- ①本製剤の関節リウマチへの使用に当たっては、効能・効果に関連する使用上の注意に「過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬(生物製剤を除く)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。」と記載されているので、十分留意すること。
- ②本製剤の潰瘍性大腸炎への使用に当たっては、原則として生物製剤も含めた他の薬物療法で効果不十分な場合に本製剤の使用を検討すること。
- ③本製剤の潰瘍性大腸炎への投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
 - ア 他の薬物療法として使用していた薬剤の品名及び使用期間
 - イ 本製剤の投与が必要と判断した理由
- ④本製剤はゴリムマブ製剤であり、本製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、診療報酬の算定方法(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ⑤本製剤について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。

シンボニー®皮下注50mgオートインジェクター:

使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和元年5月28日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0528第1号) 抜粋

- ①本製剤の関節リウマチへの使用に当たっては、効能・効果に関連する使用上の注意に「過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬(生物製剤を除く)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。」と記載されているので、十分留意すること。
- ②本製剤の潰瘍性大腸炎への使用に当たっては、原則として生物製剤も含めた他の薬物療法で効果不十分な場合に本製剤の使用を検討すること。
- ③本製剤の潰瘍性大腸炎への投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
 - ア 他の薬物療法として使用していた薬剤の品名及び使用期間
 - イ 本製剤の投与が必要と判断した理由
- ④本製剤はゴリムマブ製剤であり、本製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」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ⑤本製剤は、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。

XI.文献

1. 参考文献

- 1) 坪井洋人, 他:関節リウマチ治療を一変させたTNF阻害療法 関節破壊進行の完全制御. 生物学的製剤による難病の治療革命. 田中良哉 編,日本医学出版, p43, 2009 (J088930)
- 2) 社内資料:遺伝子発現構成体の調製 (J901066)
- 3) 社内資料:国内第I相臨床試験成績(JNS012-JPN-01)(承認時評価資料) (J900557)
- 4) 社内資料:国内第I相臨床試験成績(JNS012-JPN-02)(承認時評価資料) (J900558)
- 5) 社内資料:本川英範, 他:国内第II/III相臨床試験成績24週(JNS012-JPN-03)(2011年7月1日承認、CTD2.7.3.3)(承認時評価資料) (J900530)
- 6) 社内資料:本川英範, 他:国内第II/III相臨床試験成績52週(JNS012-JPN-03)(2011年7月1日承認、CTD2.7.6.12)(承認時評価資料) (J900531)
- 7) Tanaka, Y., et al.: Ann. Rheum. Dis., 71: 817, 2012(承認時評価資料) (J083045)
- 8) 社内資料:本川英範, 他:国内第II/III相臨床試験成績16週(JNS012-JPN-04)(2011年7月1日承認、CTD2.7.6.7)(承認時評価資料) (J900532)
- 9) 社内資料:本川英範, 他:国内第II/III相臨床試験成績52週(JNS012-JPN-04)(2011年7月1日承認、CTD2.7.6.13)(承認時評価資料) (J900533)
- 10) Takeuchi, T., et al.: Ann. Rheum. Dis., 72: 1488, 2013 (J096837)
- 11) Ling J, et al.:J Clin Pharmacol. 2010; 50: 792-802(PMID:20133508) (J084739)
- 12) 社内資料:Harrison, P. J., et al.: 海外第I相臨床試験成績(C0524T23試験)(承認時評価資料) (J900559)
- 13) 社内資料:海外第III相臨床試験成績(GO-FORWARD試験:C0524T06試験)(承認時評価資料) (J900534)
- 14) Keystone EC, et al.:Ann Rheum Dis. 2009; 68: 789-796(PMID:19066176) (J084756)
- 15) 社内資料:海外第III相臨床試験成績(GO-BEFORE試験:C0524T05試験)(承認時評価資料) (J900563)
- 16) Emery, P., et al.: Arthritis & Rheumatism, 60: 2272, 2009(承認時評価資料) (J079190)
- 17) Emery, P., et al.: Arthritis & Rheumatism, 63: 1200, 2011(承認時評価資料) (J089154)

- 18) 社内資料:第Ⅰ相臨床試験成績(CNTO148NAP1001)(2011年7月1日承認、CTD2.7.2.2)(承認時評価資料)
(J901061)
- 19) Sandborn, W. J., et al.: Gastroenterology, 146: 85, 2014(C0524T17試験) (J099932)
- 20) 社内資料:第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績(C0524T17)(2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4)(承認時評価資料)
(J901062)
- 21) Sandborn, W. J., et al.: Gastroenterology, 146: 96, 2014(C0524T18試験54週) (J099933)
- 22) 社内資料:第Ⅲ相臨床試験成績54週(C0524T18)(2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4)(承認時評価資料)
(J901063)
- 23) Gibson, P.R., et al.: Clin. Transl. Gastroenterol., e168.doi:10.1038/ctg.2016.24.(C0524T18-LTE試験)
(J106749)
- 24) 社内資料:国内第Ⅲ相臨床試験成績(CNTO148UCO3001)(2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4)(承認時評価資料)
(J901060)
- 25) 社内資料:臨床薬理試験(承認時評価資料) (J901064)
- 26) 社内資料:海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度(2017年3月30日承認、CTD2.7.4.2) (J900930)
- 27) Rutgeerts, P., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 42(5): 504, 2015(C0524T16試験:承認時評価資料)
(J103872)
- 28) 社内資料:第Ⅱ相臨床試験成績(C0524T02試験)(承認時評価資料) (J900560)
- 29) Kay, J., et al.: Arthritis & Rheumatism, 58: 964, 2008(承認時評価資料) (J072774)
- 30) 社内資料:ゴリムマブ非臨床試験 (J900564)
- 31) Shealy, D., et al.: mAbs, 2(4): 428, 2010 (J084807)
- 32) Xu Z, et al.: J Clin Pharmacol. 2010; 50: 276-284(PMID:19940229) (J084867)
- 33) 社内資料:海外第Ⅰ相臨床試験成績(C0524T15試験) (J900565)
- 34) Ghetie, V., et al.: Annu. Rev. Immunol., 18: 739, 2000 (J088932)
- 35) Tabrizi MA, et al.: Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88(PMID:16478695) (J083472)
- 36) Weinblatt, M., et al.: Arthritis & Rheumatism, 54: 2807, 2006 (J090687)
- 37) Weinblatt, M., et al.: Ann. Rheum. Dis., 66: 228, 2007 (J090688)
- 38) Tanaka, Y., et al.: Mod. Rheumatol., 26: 481, 2016 (J104333)
- 39) Emery, P., et al.: Arthritis. CareRes. (Hoboken), 68: 744, 2016 (J104331)
- 40) Keystone, E. C., et al.: J. Rheumatol., 43: 298, 2016 (J104887)
- 41) Smolen, J. S., et al.: Arthritis. Res. Ther., 17: 14, 2015 (J103276)
- 42) Kolde, G., et al.: Arch. Dermatol. Res., 284: 154, 1992 (J088933)
- 43) Kristensen, M., et al.: Clin. Exp. Immunol., 94: 354, 1993 (J088934)
- 44) Hibi, T., et al.: J. Gastroenterol., DOI 10.1007/s00535-017-1326-1(CNTO148UCO3001) (J107152)
- 45) 社内資料:ゴリムマブのTNF α への結合(2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1) (J900568)
- 46) 社内資料:ゴリムマブのTNF α 結合を介した作用(2011年7月1日承認、CTD 2.6.2.1) (J900569)
- 47) 社内資料:TNF α トランスジェニックマウスの実験的関節炎に対するゴリムマブの効果(2011年7月1日承認、CTD
2.6.2.1) (J900570)
- 48) 社内資料:カニクイザル出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(2011年7月1日承認、CTD2.6.6.1) (J900544)
- 49) 社内資料:シンポニー®の安定性 (J901300)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ゴリムマブは2009年4月にカナダで承認された後、2020年4月現在、105の国と地域で皮下注製剤、注射剤の剤形で承認されており、皮下注製剤が承認されている大半の国や地域においてオートインジェクター製剤が承認されている。

注意) 本邦において本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りである。

効能又は効果: 既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

用法及び用量: < 関節リウマチ >

メトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ (遺伝子組換え) として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

メトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ (遺伝子組換え) として100mgを4週に1回、皮下注射する。

< 潰瘍性大腸炎 >

通常、成人にはゴリムマブ (遺伝子組換え) として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

| | |
|--------|--|
| 国名 | 米国 |
| 会社名 | Janssen Biotech, Inc. |
| 販売名 | SIMPONI(ゴリムマブ)皮下用注射液 |
| 剤形・規格 | <ul style="list-style-type: none"> ・50mg/0.5mL、単回使用プレフィルドSmartJect®オートインジェクター ・50mg/0.5mL、単回使用プレフィルドシリンジ ・100mg/1mL、単回使用プレフィルドSmartJect®オートインジェクター ・100mg/1mL、単回使用プレフィルドシリンジ |
| 発売年 | 2009年 |
| 効能又は効果 | <p>SIMPONI is a tumor necrosis factor (TNF) blocker indicated for the treatment of adult patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) in combination with methotrexate •Active psoriatic arthritis (PsA) alone, or in combination with methotrexate •Active ankylosing spondylitis (AS) •Moderate to severe Ulcerative colitis (UC) with an inadequate response or intolerant to prior treatment or requiring continuous steroid therapy <ul style="list-style-type: none"> -inducing and maintaining clinical response -improving endoscopic appearance of the mucosa during induction -inducing clinical remission -achieving and sustaining clinical remission in induction responders |
| 用法及び用量 | <ul style="list-style-type: none"> •<u>RA, PsA, and AS</u>: 50 mg administered by subcutaneous injection once a month •<u>UC</u>: 200 mg initially administered by subcutaneous injection at Week 0, followed by 100 mg at Week 2 and then 100 mg every 4 weeks |

(2021年9月時点)

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。(2021年9月10日アクセス)

米国: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125289

欧州: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/simponi

主な外国での発売状況(続き)

| | |
|--------|--|
| 国名 | EU |
| 会社名 | Janssen Biologics B.V. |
| 販売名 | Simponi 45 mg/0.45 mL solution for injection in pre-filled pen. Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled pen. Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled syringe. Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled pen. Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled syringe. |
| 剤形・規格 | <ul style="list-style-type: none"> ・プレフィルドペン(注射)用注射液 VarioJect プレフィルドペン1本は、0.45mL中にゴリムマブ45mgを含有する。 ・プレフィルドペン(注射)用注射液 Smart Ject 0.5mLプレフィルドペン1本は、ゴリムマブ50mgを含有する。 各1mLプレフィルドペン1本は、ゴリムマブ100mgを含有する。 ・プレフィルドシリンジ(注射)用注射液 0.5mLプレフィルドシリンジ1本は、ゴリムマブ50mgを含有する。 各1mLプレフィルドシリンジは、ゴリムマブ100mgを含有する。 |
| 発売年 | 2009年 |
| 効能又は効果 | <p><u>Rheumatoid arthritis (RA)</u> Simponi, in combination with methotrexate (MTX), is indicated for: -the treatment of moderate to severe, active rheumatoid arthritis in adults when the response to disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy including MTX has been inadequate. -the treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis in adults not previously treated with MTX.</p> <p>Simponi, in combination with MTX, has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function.</p> <p><u>Juvenile idiopathic arthritis</u> <i>Polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA)</i> Simponi in combination with MTX is indicated for the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis in children 2 years of age and older, who have responded inadequately to previous therapy with MTX.</p> <p><u>Psoriatic arthritis (PsA)</u> Simponi, alone or in combination with MTX, is indicated for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous DMARD therapy has been inadequate. Simponi has been shown to reduce the rate of progression of peripheral joint damage and to improve physical function.</p> <p><u>Axial spondyloarthritis</u> <i>Ankylosing spondylitis (AS)</i> Simponi is indicated for the treatment of severe, active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy.</p> <p><i>Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-Axial SpA)</i> Simponi is indicated for the treatment of adults with severe, active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation as indicated by elevated C-reactive protein (CRP) and/or magnetic resonance imaging (MRI) evidence, who have had an inadequate response to, or are intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).</p> |

| <p>効能又は効果</p> | <p><u>Ulcerative colitis (UC)</u> Simponi is indicated for treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in adult patients who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6-mercaptopurine (6-MP) or azathioprine (AZA), or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies. * Simponi 45 mg/0.45 mL solution for injection in pre-filled penはJuvenile idiopathic arthritisのみ。また、Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled pen/syringeはJuvenile idiopathic arthritisの効能又は効果は有していない。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--|-----------|-------|------------------------|-------|-------|-------|-------|--|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|--|-----------|--|--|--|--|--|--|-------------|------------|------|------|-----|--|--|--|--|------------|------|------|-----|-----|--|--|--|------------|------|-----|-----|------|------|-----|--|-------------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|--------------|------|-----|------|------|-----|-----|-----|--------------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|--------------|--|-----|------|-----|-----|------|------|--------------|--|------|------|-----|-----|------|------|--------------|--|--|------|-----|------|------|-----|--------------|--|--|-----|-----|------|------|-----|--------------|--|--|--|------|------|-----|-----|--------------|--|--|--|--|------|-----|-----|
| <p>用法及び用量</p> | <p>< Simponi 45 mg/0.45 mL solution for injection in pre-filled pen > Treatment is to be initiated and supervised by qualified physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which Simponi is indicated. Patients treated with Simponi should be given the Patient Reminder Card which is included in the pack.</p> <p>The 45 mg/0.45 mL pre-filled pen is for paediatric patients. Each pre-filled pen is for single use in a single patient, and should be discarded immediately after use.</p> <p><u>Paediatric population</u> <u>Juvenile idiopathic arthritis</u> <i>Polyarticular juvenile idiopathic arthritis in children with body weight less than 40 kg</i> The recommended dose of Simponi for children with a body weight less than 40 kg with polyarticular juvenile idiopathic arthritis is 30 mg/m² body surface area up to maximum single dose of 40 mg administered once a month, on the same date each month. The prescribed volume of injection should be selected according to patient's height and weight as shown in Table 1.</p> <p>Table 1: Simponi dose in millilitres (mL) by height and weight of patients with pJIA</p> <table border="1" data-bbox="491 1048 1417 1597"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="7">Total Body Weight (kg)</th> </tr> <tr> <th>10-12</th> <th>13-17</th> <th>18-22</th> <th>23-27</th> <th>28-32</th> <th>33-37</th> <th>38-39</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="7">Dose (mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th rowspan="10">Height (cm)</th> <th>70 to < 75</th> <td>0.15</td> <td>0.15</td> <td>0.2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <th>75 to < 85</th> <td>0.15</td> <td>0.15</td> <td>0.2</td> <td>0.2</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <th>85 to < 95</th> <td>0.15</td> <td>0.2</td> <td>0.2</td> <td>0.25</td> <td>0.25</td> <td>0.3</td> <td></td> </tr> <tr> <th>95 to < 105</th> <td>0.15</td> <td>0.2</td> <td>0.2</td> <td>0.25</td> <td>0.25</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <th>105 to < 115</th> <td>0.15</td> <td>0.2</td> <td>0.25</td> <td>0.25</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <th>115 to < 125</th> <td>0.2</td> <td>0.2</td> <td>0.25</td> <td>0.25</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> <td>0.35</td> </tr> <tr> <th>125 to < 135</th> <td></td> <td>0.2</td> <td>0.25</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> <td>0.35</td> <td>0.35</td> </tr> <tr> <th>135 to < 145</th> <td></td> <td>0.25</td> <td>0.25</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> <td>0.35</td> <td>0.35</td> </tr> <tr> <th>145 to < 155</th> <td></td> <td></td> <td>0.25</td> <td>0.3</td> <td>0.35</td> <td>0.35</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <th>155 to < 165</th> <td></td> <td></td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> <td>0.35</td> <td>0.35</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <th>165 to < 175</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.35</td> <td>0.35</td> <td>0.4</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <th>175 to < 180</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.35</td> <td>0.4</td> <td>0.4</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Polyarticular juvenile idiopathic arthritis in children with a body weight of at least 40 kg</i> For children with body weight of at least 40 kg, a 50 mg pre-filled pen or pre-filled syringe is available.</p> <p>Available data suggest that clinical response is usually achieved within 12 to 14 weeks of treatment (after 3-4 doses). Continued therapy should be reconsidered in children who show no evidence of therapeutic benefit within this time period.</p> <p>There is no relevant use of Simponi in patients aged less than 2 years for the indication of pJIA.</p> <p><u>Missed dose</u> If a patient forgets to inject Simponi on the planned date, the forgotten dose should be injected as soon as the patient remembers. Patients should be instructed not to inject a double dose to make up for the forgotten dose.</p> | | | Total Body Weight (kg) | | | | | | | 10-12 | 13-17 | 18-22 | 23-27 | 28-32 | 33-37 | 38-39 | | | Dose (mL) | | | | | | | Height (cm) | 70 to < 75 | 0.15 | 0.15 | 0.2 | | | | | 75 to < 85 | 0.15 | 0.15 | 0.2 | 0.2 | | | | 85 to < 95 | 0.15 | 0.2 | 0.2 | 0.25 | 0.25 | 0.3 | | 95 to < 105 | 0.15 | 0.2 | 0.2 | 0.25 | 0.25 | 0.3 | 0.3 | 105 to < 115 | 0.15 | 0.2 | 0.25 | 0.25 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 115 to < 125 | 0.2 | 0.2 | 0.25 | 0.25 | 0.3 | 0.3 | 0.35 | 125 to < 135 | | 0.2 | 0.25 | 0.3 | 0.3 | 0.35 | 0.35 | 135 to < 145 | | 0.25 | 0.25 | 0.3 | 0.3 | 0.35 | 0.35 | 145 to < 155 | | | 0.25 | 0.3 | 0.35 | 0.35 | 0.4 | 155 to < 165 | | | 0.3 | 0.3 | 0.35 | 0.35 | 0.4 | 165 to < 175 | | | | 0.35 | 0.35 | 0.4 | 0.4 | 175 to < 180 | | | | | 0.35 | 0.4 | 0.4 |
| | | | | Total Body Weight (kg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 10-12 | 13-17 | 18-22 | 23-27 | 28-32 | 33-37 | 38-39 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Dose (mL) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Height (cm) | 70 to < 75 | 0.15 | 0.15 | 0.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 75 to < 85 | 0.15 | 0.15 | 0.2 | 0.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 85 to < 95 | 0.15 | 0.2 | 0.2 | 0.25 | 0.25 | 0.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 95 to < 105 | 0.15 | 0.2 | 0.2 | 0.25 | 0.25 | 0.3 | 0.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 105 to < 115 | 0.15 | 0.2 | 0.25 | 0.25 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 115 to < 125 | 0.2 | 0.2 | 0.25 | 0.25 | 0.3 | 0.3 | 0.35 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 125 to < 135 | | 0.2 | 0.25 | 0.3 | 0.3 | 0.35 | 0.35 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 135 to < 145 | | 0.25 | 0.25 | 0.3 | 0.3 | 0.35 | 0.35 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 145 to < 155 | | | 0.25 | 0.3 | 0.35 | 0.35 | 0.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 155 to < 165 | | | 0.3 | 0.3 | 0.35 | 0.35 | 0.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 165 to < 175 | | | | 0.35 | 0.35 | 0.4 | 0.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 175 to < 180 | | | | | 0.35 | 0.4 | 0.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

用法及び用量

The next dose should be administered based on the following guidance:
-if the dose is less than 2 weeks late, the patient should inject the forgotten dose and stay on the original schedule.
-if the dose is more than 2 weeks late, the patient should inject the forgotten dose and a new schedule should be established from the date of this injection.

Special populations

Renal and hepatic impairment

Simponi has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

Paediatric population

The safety and efficacy of golimumab have not been established in patients with pJIA below the age of 2 years. No data are available.

Method of administration

Simponi is for subcutaneous use. After proper training in subcutaneous injection technique, patients may self-inject if their physician determines that this is appropriate, with medical follow-up as necessary. Patients should be instructed to inject the prescribed amount of Simponi according to the comprehensive instructions for use provided in the pack.

< Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled pen, Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled syringe, Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled pen, Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled syringe >

Treatment is to be initiated and supervised by qualified physicians experienced in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, or ulcerative colitis. Patients treated with Simponi should be given the Patient Reminder Card.

Rheumatoid arthritis

Simponi 50 mg given once a month, on the same date each month.
Simponi should be given concomitantly with MTX.

Psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, or non-radiographic axial spondyloarthritis

Simponi 50 mg given once a month, on the same date each month.

For all of the above indications, available data suggest that clinical response is usually achieved within 12 to 14 weeks of treatment (after 3-4 doses). Continued therapy should be reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within this time period.

Patients with body weight greater than 100 kg

For all of the above indications, in patients with RA, PsA, AS, or nr-Axial SpA with a body weight of more than 100 kg who do not achieve an adequate clinical response after 3 or 4 doses, increasing the dose of golimumab to 100 mg once a month may be considered, taking into account the increased risk of certain serious adverse reactions with the 100 mg dose compared with the 50 mg dose. Continued therapy should be reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit after receiving 3 to 4 additional doses of 100 mg.

Ulcerative colitis

Patients with body weight less than 80 kg

Simponi given as an initial dose of 200 mg, followed by 100 mg at week 2. Patients who have an adequate response should receive 50 mg at week 6 and every 4 weeks thereafter. Patients who have an inadequate response may benefit from continuing with 100 mg at week 6 and every 4 weeks thereafter.

Patients with body weight greater than or equal to 80 kg

Simponi given as an initial dose of 200 mg, followed by 100 mg at week 2, then 100 mg every 4 weeks, thereafter.

用法及び用量

During maintenance treatment, corticosteroids may be tapered in accordance with clinical practice guidelines.

Available data suggest that clinical response is usually achieved within 12–14 weeks of treatment (after 4 doses). Continued therapy should be reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within this time period.

Missed dose

If a patient forgets to inject Simponi on the planned date, the forgotten dose should be injected as soon as the patient remembers. Patients should be instructed not to inject a double dose to make up for the forgotten dose.

The next dose should be administered based on the following guidance:

- if the dose is less than 2 weeks late, the patient should inject the forgotten dose and stay on the original schedule.
- if the dose is more than 2 weeks late, the patient should inject the forgotten dose and a new schedule should be established from the date of this injection.

Special populations

Elderly (≥ 65 years)

No dose adjustment is required in the elderly.

Renal and hepatic impairment

Simponi has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

Paediatric population

- Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled pen/syringe
The safety and efficacy of Simponi in patients aged less than 18 for indications other than pJIA have not been established.
- Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled pen/syringe
Simponi 100 mg is not recommended in children aged less than 18.

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis

Simponi 50 mg administered once a month, on the same date each month, for children with a body weight of at least 40 kg. A 45 mg/0.45 mL pre-filled pen is available for administration to children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis weighing less than 40 kg.

Available data suggest that clinical response is usually achieved within 12 to 14 weeks of treatment (after 3–4 doses). Continued therapy should be reconsidered in children who show no evidence of therapeutic benefit within this time period.

Method of administration

Simponi is for subcutaneous use. After proper training in subcutaneous injection technique, patients may self-inject if their physician determines that this is appropriate, with medical follow-up as necessary. Patients should be instructed to inject the full amount of Simponi according to the comprehensive instructions for use provided in the package leaflet. If multiple injections are required, the injections should be administered at different sites on the body.

(2021年9月時点)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5妊婦」、「9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりで、米国の添付文書およびオーストラリア分類とは異なる。

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。本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。従って、本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、感染症のリスクが高まる可能性があるため、乳児に生ワクチンを投与する際には注意が必要である。

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。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(サル)で乳汁中へ移行することが報告されている⁴⁸⁾。

米国の添付文書(2021年9月時点)

Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled trials of SIMPONI in pregnant women. Monoclonal antibodies, such as golimumab, are transported across the placenta during the third trimester of pregnancy and may affect immune response in the *in utero* exposed infant. In an animal reproductive study, golimumab administered by the subcutaneous route to pregnant monkeys, during the period of organogenesis, at doses that produced exposures approximately 360 times the maximum recommended human dose (MRHD) had no adverse fetal effects. In a pre- and post-natal development study with pregnant monkeys, subcutaneous administration of golimumab, during the later gestational and lactation periods, at doses producing maximal maternal blood concentrations approximately 460 times those found with the MRHD had no adverse developmental effects on infants. SIMPONI should be used during pregnancy only if clearly needed.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and of miscarriage is 15-20%, respectively.

Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of SIMPONI in human milk, the effects on breastfed infants, or the effects on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. If golimumab is transferred into human milk, the effects of local exposure in the gastrointestinal tract and potential limited systemic exposure in the infant to golimumab are unknown. The developmental and health benefits of breast-feeding should be considered along with the mother's clinical need for SIMPONI and any potential adverse effects on the breast-fed infants from SIMPONI, or from the underlying maternal condition.

オーストラリア分類(The Australian categories for prescribing medicines in pregnancy)

Category C: (2021年9月時点)

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2)小児等への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.7小児等」の項の記載は以下のとおりで、米国の添付文書の記載とは異なる。

| |
|--|
| 9.7 小児等 小児等に対する臨床試験は実施していない。 |
|--|

| | 記載内容 |
|--------------------|--|
| 米国の添付文書(2021年9月時点) | 8.4 Pediatric Use Effectiveness of SIMPONI in pediatric patients less than 18 years of age has not been established. |

XIII.備考

その他の関連情報

関節リウマチの臨床成績における有効性の評価指標

ACR改善基準

| | |
|---|--|
| 以下のA及びBを満たす場合をACR20%改善とする。 A. ACR(American college of Rheumatology)コアセット構成項目の1(圧痛関節数)及び2(腫脹関節数)でともに20%以上の改善が認められること B. ACRコアセット構成項目の3～7の5項目のうち、いずれか3項目で20%以上の改善が認められること ※本剤のJNS012-JPN-03試験、JNS012-JPN-04試験、C0524T06試験においてはCRP値を用いた。 | ACRコアセット構成項目 1. 圧痛関節数(68関節中) 2. 腫脹関節数(66関節中) 3. 患者による疼痛度の評価(VAS) 4. 患者による疾患活動性の全般的評価(VAS) 5. 医師による疾患活動性の全般的評価(VAS) 6. 患者による身体機能の評価(HAQ) 7. 赤沈値(ESR)又はCRP値※ |
|---|--|

ESR:赤血球沈降速度、CRP:C-反応性タンパク Felson, D. T., et al.: Arthritis. Rheum., 38: 727, 1995一部改変(J088935)

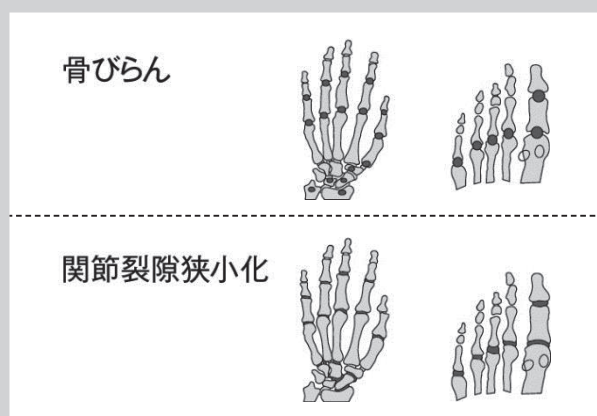
EULAR改善基準[Disease Activity Score28(ESR/CRP)]

| |
|--|
| DAS28構成項目を用いて、DAS28(ESR)、DAS28(CRP)を以下の式から算出する。 $DAS28(ESR) = 0.56\sqrt{TJC} + 0.28\sqrt{SJC} + 0.70 \ln ESR + 0.014GH$ $DAS28(CRP) = 0.56\sqrt{TJC} + 0.28\sqrt{SJC} + 0.36 \ln (CRP+1) + 0.014GH + 0.96$ |
| DAS28構成項目 •TJC:圧痛関節数(28関節中の圧痛関節数) •CRP:[mg/L] •SJC:腫脹関節数(28関節中の腫脹関節数) •GH:患者による疾患活動性の全般的評価 •ESR:[mm/hour] |

Prevoo, M. L., et al.: Arthritis. Rheum., 38: 44, 1995一部改変(J088937)

総シャープスコア(TSS)

| |
|--|
| 関節X線評価[van der Heijde modified Sharp(vdH-S)スコア] 関節のX線写真を用いて骨びらん、関節裂隙狭小化(Joint space narrowing)を点数で表し、その合計スコア(総シャープスコア:TSS)により関節破壊の程度を評価する(スコア範囲:0～448)。 |
| ●骨びらんスコア(スコア範囲:0～280) 手関節では、関節部位のびらん数、関節部位の表面積におけるびらんの範囲から、0～5の6段階(0=びらんなし、5=関節の完全な破壊)、足関節では、関節部位の表面積におけるびらんの範囲から、0～10の11段階(0=びらんなし、10=関節の完全な破壊)で判定する。 |
| ●関節裂隙狭小化スコア(スコア範囲:0～168) 関節裂隙の狭小及び脱臼の程度から、0～4の5段階(0=狭小化なし、4=関節の強直又は完全脱臼)で判定する。 |



van der Heijde, D. M. et al.: Bailliers. Clin. Rheumatol., 10: 435, 1996一部改変(J085245)

HAQ(Health Assessment Questionnaire)スコア

患者の身体機能改善度を評価する方法である。HAQスコアは8種類の 카테고리からなり、各カテゴリーは2種類以上の回答項目で構成される。回答(点数)は各設問共通に、何の困難もない(0点)、いくらか困難(1点)、かなり困難(2点)、できない(3点)とする。カテゴリーの点数は各カテゴリー中の最高得点とし、HAQスコア=各カテゴリーの最高点の総和/回答したカテゴリー数で算出する。

HAQスコア構成項目

1. 衣服着脱、及び身支度
2. 起立
3. 食事
4. 歩行
5. 衛生
6. 伸展
7. 握力
8. 活動

Fries, J. F., et al.: Arthritis. Rheum., 23: 137, 1980一部改変(J088936)

用語

ESR:赤血球沈降速度

CRP:C-反応性タンパク

抗CCP抗体:抗環状シトルリン化ペプチド抗体

RF:リウマトイド因子

潰瘍性大腸炎の臨床成績における有効性の評価指標

●clinical response

(定義):次の①②を満たした場合

- ①Mayoスコアが導入期0週から30%以上かつ3点以上減少
- ②直腸出血サブスコアが導入期0週から1点以上減少又は0か1の場合

●clinical remission

(定義)Mayoスコアが2点以下になり、サブスコアがいずれも0又は1の場合

●mucosal healing

(定義)Mayoスコアの内視鏡所見サブスコアが0又は1の場合

●partial Mayoスコアの推移

(定義)Mayoスコアから内視鏡検査の所見を除いた3項目のサブスコアの合計値の推移

【Mayoスコア】

UCの治療効果に用いられる疾患活動性評価指標。排便回数、直腸からの出血、内視鏡所見、医師による全般評価の4つのサブスコアを0～3で点数化し、スコアの合計(0～12点)で評価する。

| 項目 | サブスコア | |
|-------------|-------|-------------------------------|
| ①排便回数サブスコア | 0 | 患者の通常の排便回数 |
| | 1 | 通常の排便回数よりも1-2回多い |
| | 2 | 通常の排便回数よりも3-4回多い |
| | 3 | 通常の排便回数よりも5回以上多い |
| ②直腸出血サブスコア | 0 | 血液は認められない |
| | 1 | 半分未満の排便で、便に線状の血液が認められる |
| | 2 | ほとんどの排便で、便に明らかな血液が認められる |
| | 3 | 血液のみ排出される |
| ③内視鏡検査サブスコア | 0 | 異常なし又は非活動性疾患 |
| | 1 | 軽症(紅斑、血管パターンの減少又は軽度の脆弱化) |
| | 2 | 中等症(顕著な紅斑、血管パターンの消失、脆弱化又はびらん) |
| | 3 | 重症(特発性出血又は潰瘍形成) |
| ④医師による全般評価 | 0 | 異常なし |
| | 1 | 軽症 |
| | 2 | 中等症 |
| | 3 | 重症 |

参考)疾患活動度 軽度:3-5点 中等度:6-10点 重度:11-12点

寛解:2点以下かつ、単一の項目で2点にならない場合

粘膜治癒:③が0または1点

Schroeder, K. W., et al.: N. Engl. J., 317(26): 1625, 1987(J106804)

【IBDQ(Inflammatory Bowel Disease Questionnaire:炎症性腸疾患調査票)】

炎症性腸疾患患者に対する32項目の調査票で、1)腸の状態(軟便、腹痛)、2)全身状態(疲労、睡眠パターンの変化)、3)社会面(仕事への出勤率、社会行事のキャンセルを要する度合い)、4)情緒面(怒り、気分の落ち込み、いらだち)の4つのカテゴリーのスコアにより生活の質(QOL)を評価する。スコアの合計は32～224であり、高スコアほどQOLが良好である。

IBDQ21以上増加の設定根拠:公表論文[Higgins P. D. R., et al.:Gut., 54(6): 782, 2005(J106805)]における潰瘍性大腸炎でのIBDQ反応の定義と一致させた。

