

ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤

ゴリムマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品*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Simponi[®] Subcutaneous Injection

※注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	シリンジ	オートインジェクター
承認番号	22300AMX00596000	23100AMX00278000
販売開始	2011年9月	2019年5月

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死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[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。

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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
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	
添加剤	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	

本剤はマウスミエローマ(Sp2/0)細胞株を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約0.9(生理食塩液に対する比)

4. 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り)

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。

6. 用法及び用量

(関節リウマチ)

6.1 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。

6.2 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)

6.3 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。

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電子添文についても熟読し、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。

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に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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

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。下記は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。

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生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¹⁾。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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ィス肺炎との鑑別診断（ β -Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[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]

11.2 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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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。

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

（シリンジ）

14.3.1 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。

（オートインジェクター）

14.3.2 投与は、腹部又は大腿部を選ぶこと。

（製剤共通）

14.3.3 同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

15. その他の注意

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 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の発現又は悪化が報告されている。他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[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。²⁾ [8.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

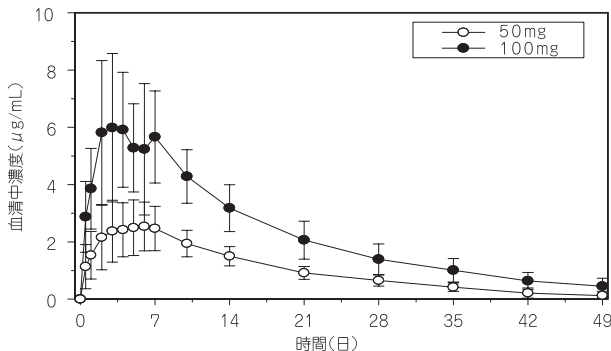
15.2.1 がん原性試験は実施されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤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。^{3), 4)}



健康成人に本剤を単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度推移 (平均値±SD, N=12)

健康成人に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±SD)

用量	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
Vdz/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。

健康成人に本剤200mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±SD)

	(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)

16.1.2 反復投与

日本人関節リウマチ患者に4週ごとに本剤50mg又は100mgを反復皮下投与したとき、血清中ゴリムマブ濃度は投与開始12週目までに定常状態に達した。血清中ゴリムマブのトラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。

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。

16.2 吸収

健康成人男性に本剤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⁵⁾。(外国人データ)

16.4 代謝

ゴリムマブは、ヒトIgG1モノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンG1と同様⁶⁾に代謝されると推察される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(関節リウマチ)

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (メトトレキサート併用試験)

メトトレキサート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、メトトレキサート併用下で、プラセボ (メトトレキサート単独)、本剤50mg及び本剤100mgを4週に1回反復皮下投与した。^{7), 8)} 成績は以下の通りであった。[7.3参照]

(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)。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。

投与14週でのACR20%改善 (MTX併用試験^{注1)})

	MTX単独	本剤50mg + MTX	本剤100mg + MTX
例数	88	86	87
ACR20%改善	27.3%	72.1%	74.7%
p値 ^{注2)}		<0.0001	<0.0001

注1) MTX (メトトレキサート) 併用下 (6~8mg/週)

注2) カイ二乗検定

(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)。

投与24週でのX線スコアのベースラインからの変化量 (MTX併用試験^{注1)})

	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 ^{注2)}		0.0203	0.0006

注1) MTX (メトトレキサート) 併用下 (6~8mg/週)

注2) 共分散分析

本剤50mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度は、83.7% (72例/86例) であった。主な副作用は、鼻咽頭炎28例 (32.6%)、注射部位紅斑8例 (9.3%)、咽頭炎6例 (7.0%)、気管支炎6例 (7.0%)、浮腫性めまい4例 (4.7%)、膀胱炎4例 (4.7%) であった。本剤100mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度は、88.5% (77例/87例) であった。主な副作用は、鼻咽頭炎27例 (31.0%)、注射部位紅斑11例 (12.6%)、咽頭炎6例 (6.9%)、帯状疱疹5例 (5.7%) であった。

(3) 本剤に対する抗体産生

52週までに本剤に対する抗体産生は認められなかった。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (単剤投与試験)

1剤以上の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。^{9), 10)}

成績は以下の通りであった。

(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)。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。

投与14週でのACR20%改善 (単剤投与試験)

	プラセボ	本剤50mg	本剤100mg
例数	105	101	102
ACR20%改善	19.0%	50.5%	58.8%
p値 ^{注1)}		<0.0001	<0.0001

注) カイ二乗検定

(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。

投与24週でのX線スコアのベースラインからの変化量 (単剤投与試験)

	プラセボ	本剤50mg	本剤100mg ^{注1)}
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 ^{注2)}		0.1852	0.0102

注1) 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

注2) 共分散分析

本剤50mg群の副作用発現頻度は、77.2% (78例/101例) であった。主な副作用は、鼻咽頭炎24例 (23.8%)、注射部位紅斑11例 (10.9%)、咽頭炎5例 (5.0%)、発疹3例 (3.0%)、ALT増加3例 (3.0%) であった。

本剤100mg群の副作用発現頻度は、78.4% (80例/102例) であった。主な副作用は、鼻咽頭炎21例 (20.6%)、注射部位紅斑14例 (13.7%)、発疹5例 (4.9%)、咽頭炎4例 (3.9%)、高血圧4例 (3.9%) であった。

(3) 本剤に対する抗体産生

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。

17.1.3 海外臨床試験 (第Ⅲ相二重盲検比較試験: GO-FORWARD試験)

メトトレキサート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 (メトトレキサート単独群)、本剤50mg+メトトレキサート群及び本剤100mg+メトトレキサート群並びに本剤100mg (本剤100mg単独群)で4週に1回反復皮下投与した。14週でのACR20%改善は、メトトレキサート単独群33.1% (44/133例)に対し、本剤50mg+メトトレキサート群で55.1% (49/89例)、本剤100mg+メトトレキサート群で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 $p=0.001$ 、 $p<0.001$)。¹¹⁾

本剤100mg単独群は44.4% (59/133例)で、メトトレキサート単独群と比べ有意差は認められなかったが ($p=0.059$)、より高い有効率を示した。[7.3、7.4参照]

投与14週でのACR20%改善 (GO-FORWARD試験)

	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	33.1	44.4	55.1	56.2
p値 ^(注2)		0.059	0.001	<0.001

注1) MTX (メトトレキサート)

注2) カイ二乗検定

本剤100mg単独群の副作用発現頻度 (104週) は40.9% (54例/132例)であった。主な副作用は、注射部位紅斑9例 (6.8%)、上気道感染6例 (4.5%)、気管支炎6例 (4.5%)、鼻咽頭炎6例 (4.5%)、注射部位そう痒感6例 (4.5%)、副鼻腔炎5例 (3.8%)、発疹5例 (3.8%)であった。

本剤50mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度 (104週) は39.6% (84例/212例)であった。主な副作用は、上気道感染13例 (6.1%)、気管支炎6例 (2.8%)、注射部位紅斑6例 (2.8%)、発疹6例 (2.8%)、咽頭炎5例 (2.4%)であった。

本剤100mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度 (104週) は29.3% (70例/239例)であった。主な副作用は、上気道感染14例 (5.9%)、気管支炎7例 (2.9%)、咽頭炎7例 (2.9%)、注射部位紅斑7例 (2.9%)、副鼻腔炎5例 (2.1%)であった。

<潰瘍性大腸炎>

17.1.4 国際共同試験

(1) 活動期試験 (導入療法)

他の治療法 (ステロイド、アザチオプリン等) 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^(注)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 $p<0.0001$)。¹²⁾

注) Mayoスコアが導入期0週から30%以上かつ3点以上減少し、さらに直腸出血サブスコアが導入期0週から1点以上減少するか、若しくは0又は1の場合、clinical responseが認められたと定義した。

本剤200mg→100mg群の副作用発現頻度は16.3% (54例/331例)であった。主な副作用は、鼻咽頭炎6例 (1.8%)、注射部位紅斑5例 (1.5%)、発熱2例 (0.6%)、白血球減少症2例 (0.6%)であった。本剤400mg→200mg群の副作用発現頻度は17.5% (58例/332例)であった。主な副作用は、注射部位紅斑4例 (1.2%)、発熱4例 (1.2%)、注射部位反応2例 (0.6%)、咽頭炎2例 (0.6%)、副鼻腔炎2例 (0.6%)、便秘2例 (0.6%)、浮動性めまい2例 (0.6%)であった。

(2) 維持期試験 (維持療法)

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 $p<0.001$)。¹³⁾

本剤50mg群の副作用発現頻度は25.3% (39例/154例)であった。主な副作用は、発疹7例 (4.5%)、鼻咽頭炎5例 (3.2%)、気管支炎3例 (1.9%)、咽頭炎2例 (1.3%)であった。

本剤100mg群の副作用発現頻度は35.7% (55例/154例)であった。主な副作用は、鼻咽頭炎6例 (3.9%)、発疹4例 (2.6%)、注射部位紅斑4例 (2.6%)、上気道感染3例 (1.9%)、副鼻腔炎3例 (1.9%)であった。

17.1.5 国内臨床試験 (導入療法及び維持療法)

他の治療法 (ステロイド、アザチオプリン等) 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。導入療法開始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。¹⁴⁾ 導入期の副作用発現頻度は10.4% (15例/144例)であった。主な副作用は、注射部位紅斑5例 (3.5%)、注射部位そう痒感1例 (0.7%)、帯状疱疹1例 (0.7%)、発疹1例 (0.7%)であった。

維持期の副作用発現頻度は34.4% (11例/32例)であった。主な副作用は、注射部位紅斑5例 (15.6%)、注射部位そう痒感1例 (3.1%)、ALT増加1例 (3.1%)、膿疱性乾癬1例 (3.1%)、脱毛症1例 (3.1%)であった。

17.1.6 本剤に対する抗体産生

国際共同試験において、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%であった。

国内臨床試験において、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%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及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同試験と異なる。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は*in vitro*試験において、可溶性及び膜結合型TNF α に対して選択的に結合し、以下の作用を示した^{15)、16)}。

- ・TNF α のTNF受容体への結合を阻害した。
- ・TNF α 刺激による線維芽細胞又は内皮細胞のサイトカイン (IL-6、IL-8、G-CSF、GM-CSF) の産生及び内皮細胞での接着分子 (E-セレクチン、ICAM-1、VCAM-1) の発現を抑制した。

18.2 抗リウマチ作用

本剤は、ヒトTNF α トランスジェニックマウスの関節炎の発症を有意に遅延し、関節の病理組織学的変化を有意に抑制した¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見知

一般的名称: ゴリムマブ (遺伝子組換え)

[Golimumab (Genetical Recombination)]

分子式: H鎖 C₂₂₂₂H₃₄₂₇N₅₉₅O₆₈₀S₁₇

L鎖 C₁₀₄₃H₁₆₀₈N₂₈₀O₃₃₃S₅

分子量: 149,802~151,064

本質: 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。

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。

*21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

(シンボニー皮下注50mgシリンジ)

0.5mL [1シリンジ]

(シンボニー皮下注50mgオートインジェクター)

0.5mL [1オートインジェクター]

23. 主要文献

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) Ling J, et al.: J Clin Pharmacol. 2010; 50: 792-802
- 4) 社内資料: 第I相臨床試験成績 (CNT0148NAP1001) (2011年7月1日承認、CTD2.7.2.2)
- 5) Xu Z, et al.: J Clin Pharmacol. 2010; 50: 276-284
- 6) Tabrizi MA, et al.: Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) Keystone EC, et al.: Ann Rheum Dis. 2009; 68: 789-796
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 社内資料: 国内第Ⅲ相臨床試験成績 (CNT0148UCO3001) (2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4)
- 15) 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)
- 16) 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、CTD2.6.2.1)
- 17) 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、CTD2.6.2.1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
<https://www.janssenpro.jp>

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
フリーダイヤル 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

26.2 発売元

田辺三菱製薬株式会社
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen 



発売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10