

TNF α 阻害薬

(ペグヒト化抗ヒトTNF α モノクローナル抗体Fab'断片製剤)

シムジア[®]皮下注200mg シリンジ

Cimzia[®] 200mg Syringe for S.C. Injection
セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)製剤

規制区分:

劇薬

処方箋医薬品

(注意-医師等の処方箋により使用すること)

貯法: 遮光、凍結を避け2~8℃で保存

使用期限: 包装に表示

※※

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22400AMX01488000 |
| 薬価収載 | 2013年2月 |
| 販売開始 | 2013年3月 |
| 効能追加 | 2015年5月 |
| 国際誕生 | 2007年9月 |

【警告】

- 1.本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 2.感染症
(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。
(2)結核
播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。
- 3.脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
- 4.関節リウマチ患者では、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し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。]
- 2.活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 3.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。]
- 5.うっ血性心不全の患者[症状を悪化させるおそれがある。] (「その他の注意」の項参照)

【組成・性状】

| | |
|----------------------|-------------------------------------|
| 販売名 | シムジア皮下注200mg シリンジ |
| 有効成分 | セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え) |
| 成分・含量 (1シリンジ1mL中) | セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え) 200mg |
| 添加物 (1シリンジ1mL中) | 酢酸ナトリウム水和物 1.36mg 塩化ナトリウム 7.31mg |
| 剤形 | 注射剤(プレフィルドシリンジ) |
| 性状 | 無色~黄色を呈する澄明~乳白色の液体である |
| pH | pH 4.5~4.9 |
| 浸透圧比 (生理食塩液に対する比) | 約1.5 |

【効能・効果】

※※ 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

- ※※ <効能・効果に関連する使用上の注意>
- 1.本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。
 - 2.本剤とアバセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

【用法・用量】

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mgを2週間の間隔で皮下注射する。
なお、症状安定後には、1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1.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。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。(「重要な基本的注意」の項参照)

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

※※ 3.関節の構造的損傷の進展リスクが高いと推測される、抗リウマチ薬による治療歴がない患者に対して本剤を使用する場合には、メトトレキサートを併用することが望ましい。

【使用上の注意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)感染症の患者又は感染症が疑われる患者[本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。]〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (2)結核の既往感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線結核治療所見のある患者)[結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。]〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (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[脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。]〔重要な基本的注意〕の項参照]
- (4)重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血等)の患者又はその既往歴のある患者[血液疾患が悪化するおそれがある。]〔副作用〕の項参照]
- (5)間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪又は再発することがある。]〔副作用〕の項参照]
- (6)高齢者〔高齢者への投与〕の項参照]

2.重要な基本的注意

- (1)本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNF α (腫瘍壊死因子 α)の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。投与中に重篤な感染症が発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- (2)本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫、白血病等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔臨床成績〕の項参照]
- (3)結核の既往感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- 1)胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 2)結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- 3)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
- 4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者
特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるため注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の

患者においても、投与後に活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合(持続する咳、消耗、体重減少、発熱等)は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。

- ※(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HBe抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した症例である。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無の検査をすること。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。
- (5)本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。
- (6)本剤を含む抗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)の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7)本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。〔副作用〕の項参照]
- (8)本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること(本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある)。〔副作用〕の項参照]
- (9)本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
- (10)自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- (11)使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。
- (12)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。

3.副作用

<国内臨床試験>

※※ 国内の関節リウマチにおける臨床試験において、安全性解析対象症例687例中415例(60.4%)において臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は鼻咽頭炎102例(14.8%)、上気道感染43例(6.3%)、肝機能異常43例(6.3%)、咽頭炎34例(4.9%)、気管支炎24例(3.5%)、帯状疱疹19例(2.8%)等であった。

<海外臨床試験>

海外の関節リウマチにおけるプラセボを対照とした臨床試験において、安全性解析対象症例1,774例中687例(38.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は頭痛59例(3.3%)、発疹39例(2.2%)、尿路感染37例(2.1%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

※※ 1) 敗血症(頻度不明*)、肺炎(1.2%)等の重篤な感染症

敗血症、肺炎等の重篤な感染症[細菌、真菌(ニューモシスティス等)、寄生虫、ウイルス等の日和見感染症によるもの]があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

2) 結核(頻度不明*)

結核[肺外結核(胸膜、リンパ節等)、播種性結核を含む]があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、結核の既感染者には、問診及び胸部X線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核(胸膜、リンパ節等)もあらわれることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 重篤なアレルギー反応(頻度不明*)

アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 脱髄疾患(頻度不明*)

脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

5) 重篤な血液障害(汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等)(頻度不明*)

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症(血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等)があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(頻度不明*)

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

※※ 7) 間質性肺炎(0.9%)

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

※※*: 市販後の自発報告又は海外臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明* |
|-------|---|---|--|---|
| 抵抗機構 | 細菌感染(膿瘍を含む)、ウイルス感染(带状疱疹、ヘルペス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患を含む) | 真菌感染、副鼻腔炎 | | |
| 精神神経系 | | | 頭痛、感覚異常、浮動性めまい、 <u>片頭痛</u> 、 <u>睡眠障害</u> | 不安、気分障害、自殺企図、譫妄、 <u>精神的機能障害</u> 、 <u>攻撃性</u> 、 <u>末梢性ニューロパチー</u> 、 <u>振戦</u> 、 <u>発作</u> 、 <u>錐体外路障害</u> 、 <u>三叉神経痛</u> 、 <u>協調運動・平衡障害</u> 、 <u>発声障害</u> 、 <u>仮面状顔貌</u> 、 <u>失神</u> |
| 血液 | | | 貧血、 <u>リンパ節症</u> 、 <u>リンパ球減少</u> | 好酸球性障害、 <u>白血球増加</u> 、 <u>血小板増加</u> 、 <u>脾腫</u> 、 <u>赤血球増加</u> 、 <u>白血球形態異常</u> 、 <u>凝固時間延長</u> |
| 代謝 | | | 甲状腺障害、 <u>体重変動</u> 、 <u>脂質異常症</u> 、 <u>血中ブドウ糖変動</u> | 電解質失調、 <u>食欲障害</u> 、 <u>低アルブミン血症</u> 、 <u>低蛋白血症</u> 、 <u>ヘモジリン沈着症</u> |
| 眼 | | | 眼の炎症、 <u>眼瞼炎</u> 、 <u>涙器障害</u> | <u>視覚障害</u> |
| 耳 | | | <u>難聴</u> 、 <u>耳鳴</u> 、 <u>回転性めまい</u> | |
| 循環器 | | 高血圧 | <u>血管炎</u> 、 <u>虚血性冠動脈障害</u> (<u>心筋梗塞</u> 、 <u>狭心症</u> を含む)、 <u>伝導ブロック</u> | <u>不整脈</u> 、 <u>動悸</u> 、 <u>心筋症</u> (<u>心不全</u> を含む)、 <u>心膜炎</u> 、 <u>凝固亢進</u> (<u>肺塞栓症</u> 、 <u>血栓性静脈炎</u> を含む)、 <u>低血圧</u> 、 <u>斑状出血</u> (<u>血腫</u> 、 <u>点状出血</u> を含む)、 <u>脳血管発作</u> 、 <u>動脈硬化症</u> 、 <u>レイノー現象</u> 、 <u>網状皮斑</u> 、 <u>毛細血管拡張症</u> |
| 呼吸器 | | <u>気道の炎症</u> | 喘息、 <u>咳嗽</u> | <u>胸水</u> 、 <u>呼吸困難</u> 、 <u>気道うっ血</u> 、 <u>鼻潰瘍</u> |
| 消化器 | | <u>胃炎</u> 、 <u>菌周炎</u> 、 <u>口内炎</u> 、 <u>腸炎</u> 、 <u>悪心</u> | <u>口唇炎</u> 、 <u>舌炎</u> 、 <u>下痢</u> 、 <u>消化不良</u> 、 <u>便秘</u> 、 <u>嘔吐</u> 、 <u>腹部膨満</u> | <u>食道炎</u> 、 <u>胃腸潰瘍</u> 及び <u>穿孔</u> 、 <u>口腔咽頭乾燥</u> 、 <u>腹水</u> 、 <u>嚥下痛</u> 、 <u>腸運動過剰</u> |
| 肝臓 | <u>肝障害</u> | | <u>高ビリルビン血症</u> | <u>肝炎</u> 、 <u>肝不全</u> 、 <u>肝硬変</u> 、 <u>胆汁うっ滞</u> 、 <u>胆石症</u> |

| | | | | | |
|----|--------|----------------|--------|---------------------------------|---|
| ※※ | 皮膚 | 発疹(湿疹、皮膚炎、紅斑等) | 爪の障害 | 脱毛症、そう痒、ざ瘡、 <u>光線過敏症</u> | 汗腺障害、皮膚乾燥、急性熱性好中球性皮膚症、皮膚剥脱・落屑、水疱、皮膚潰瘍、酒さ、ばら色秕糠疹、皮膚線条、皮膚変色、毛質障害、皮膚損傷 |
| ※※ | 筋骨格系 | | 関節炎 | <u>CK増加</u> | 筋障害、腱症 |
| | 腎臓・泌尿器 | | | 尿検査異常 | 腎機能障害、尿中血陽性、腎結石症、膀胱及び尿道の症状、腎症(腎炎を含む) |
| | 生殖器 | | | 月経周期及び子宮出血異常(無月経を含む) | 乳房障害、無精子症、龟头炎、陰分泌物、性機能不全 |
| ※※ | その他 | 注射部位反応 | KL-6増加 | 疼痛、発熱、 <u>脂肪織炎</u> 、 <u>無力症</u> | 出血(鼻、消化管、皮下等)、自己抗体陽性、サルコイドーシス、血清病、浮腫(末梢及び顔面を含む)、自然流産、瘻孔、悪寒、温度感覚の異常、瘧疾、潮紅、ALP増加、血中尿酸増加、治療不良、良性腫瘍又は嚢胞(皮膚乳頭腫を含む)、前癌病変(口腔内白斑症、メラノサイト性母斑を含む) |

※※*: 市販後の自発報告又は海外臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているので、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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠中に本剤を投与したクローン病患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた。¹⁾]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗TNF製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 過量投与

本剤の最大耐量は確立されていない。最高800mgの皮下投与及び20mg/kgの静脈内投与が行われたが、重篤な副作用は認められていない。過量投与時には、有害事象又は副作用の有無を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 投与前

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

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

(3) 投与时

1) 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一箇所への2本の注射は避けること。

2) 皮膚の圧痛、挫傷、発赤、硬化がある部位には注射しないこと。

9. その他の注意

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

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

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

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

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

(6) 国内臨床試験において、二重盲検比較試験(24週)及び継続長期試験(52週)を通じた抗体発現率(全時点中抗体陽性が1回以上)は、メトレキサート併用下では8.2%及びメトレキサート非併用下では29.9%であった。また、52週の継続投与試験において2週間隔投与及び4週間隔投与でそれぞれメトレキサート併用下では2.4%及び4.7%、メトレキサート非併用下では11.4%及び10.8%であった。臨床試験において本剤に対する抗体が発現した患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかでない(「薬物動態」の項参照)。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与²⁾

(日本人における成績)

健康成人に、セルトリズマブ ペゴル100mg、400mg及び800mgを単回皮下投与した時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血漿中濃度と、C_{max}及びAUC_{0-∞}は、用量にほぼ比例して増加し、セルトリズマブ ペゴルの薬物動態は100mgから800mgの用量範囲で線形性を示した。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1) 第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験³⁾

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験における12週時のACR改善基準における有効率(ACR20、ACR50、ACR70)*を表2に示す。本剤投与群(200 mg及び400 mgを2週間隔投与)におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した。

*: ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%/50%/70%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%/50%/70%以上改善した症例の割合

表2 12週時におけるACR20、ACR50、ACR70
(国内・第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験)

| | プラセボ (+MTX ^{a)}) | 本剤+MTX | | |
|--|-------------------------------|----------------------------|---|---|
| | | 100mg | 200mg | 400mg |
| ACR20 | 28.6 (22/77) | 62.5 (45/72) | 76.8 (63/82) | 77.6 (66/85) |
| プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)} | - | 4.17 | 8.29 | 8.68 |
| [95%信頼区間] 又は[97.5%信頼区間] | - | [2.10, 8.28] ^{e)} | [3.67, 18.72] ^{d)} p < 0.0001 ^{c)} | [3.85, 19.57] ^{d)} p < 0.0001 ^{c)} |
| ACR50 | 7.8 (6/77) | 34.7 (25/72) | 41.5 (34/82) | 51.8 (44/85) |
| プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)} | - | 6.29 | 8.38 | 12.70 |
| [95%信頼区間] | - | [2.40, 16.51] | [3.27, 21.50] | [4.98, 32.37] |
| ACR70 | 0 (0/77) | 13.9 (10/72) | 20.7 (17/82) | 25.9 (22/85) |
| プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)} | - | - | - | - |
| [95%信頼区間] | - | - | - | - |
| %(例数) | | | | |
| a) MTX=メトトレキサート | | | | |
| b) 投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル | | | | |
| c) 検定の多重性はBonferroni法に基づき調整(有意水準:両側2.5%) | | | | |
| d) 97.5%信頼区間 | | | | |
| e) 95%信頼区間 | | | | |

24週時の関節破壊進行を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score: mTSS)で評価した結果を表3に示す。本剤投与群(200 mg及び400 mgを2週間隔投与)におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ低かった。

表3 24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量
(国内・第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験)

| | プラセボ (+MTX ^{a)}) | 本剤+MTX | | |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | 100mg | 200mg | 400mg |
| ベースライン | 52.70±57.27 (77) | 54.80±62.52 (70) | 50.37±53.36 (82) | 49.93±47.20 (84) |
| ベースラインから の変化量 | 2.78±5.15 (76) | 1.05±2.85 (70) | 0.21±2.01 (81) | 0.65±2.95 (84) |
| 群間差 [95%信頼区間] ^{b)} | - | -1.74 [-2.85, -0.62] | -2.57 [-3.65, -1.49] | -2.12 [-3.19, -1.05] |
| 平均値±標準偏差(例数) | | | | |
| a) MTX=メトトレキサート | | | | |
| b) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル | | | | |

(2) 第Ⅲ相二重盲検比較試験⁴⁾

メトトレキサートを投与できない活動性関節リウマチ患者を対象にメトトレキサートを併用しないで実施したプラセボ対照二重盲検比較試験結果より、12週時のACR20、ACR50、ACR70を表4に示す。本剤200 mg投与群(2週間隔投与)におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した。

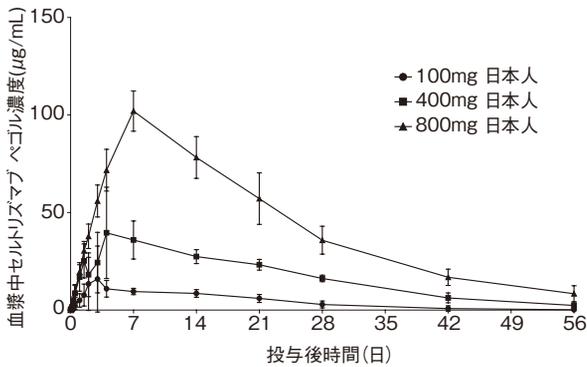


図1 健康成人に単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブペゴル濃度推移(平均値±標準偏差)

表1 健康成人に単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブペゴルの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

| 投与量 (mg) | C _{max} (µg/mL) | t _{max} (day) | AUC _{0-t} (µg·day/mL) | AUC _{0-∞} (µg·day/mL) | t _{1/2} (day) |
|-------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| 100 | 18.4±15.8 (n=6) | 5.4±4.6 (n=6) | 229±81 (n=6) | 295±81 (n=5) | 11.1±3.7 (n=5) |
| 400 | 46.3±13.1 (n=6) | 4.8±1.7 (n=6) | 949±121 (n=6) | 991±116 (n=6) | 10.7±3.1 (n=6) |
| 800 | 102.3±10.3 (n=4) | 7.1±0.0 (n=4) | 2,398±280 (n=4) | 2,569±360 (n=4) | 13.2±3.0 (n=4) |

(外国人における成績)

外国人の健康成人被験者にセルトリズマブペゴル400 mgを単回皮下投与したときのC_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}及びt_{1/2}は、それぞれ49.5±8.2 µg/mL、6.0±1.5 day、1,127±160 µg·day/mL、1,198±175 µg·day/mL及び13.0±2.6 dayであり、日本人と外国人の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは同程度であった。

(2) MTX併用反復投与(日本人における成績)

MTX併用下で関節リウマチ患者にセルトリズマブペゴル200 mgを0、2、4週時、その後100 mgを2週間隔、及び400 mgを0、2、4週時、その後200又は400 mgを2週間隔で反復皮下投与した時、24週における血漿中トラフ濃度は、100 mg群で11 µg/mL、200 mg群で31 µg/mL、400 mg群で65 µg/mLであった。

また、200 mgの維持投与量を2週間隔及び400 mgの維持投与量を4週間隔で反復皮下投与した時、52週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ31 µg/mL及び21 µg/mLであった。

(3) MTX非併用反復投与(日本人における成績)

MTX非併用下で関節リウマチ患者にセルトリズマブペゴル400 mgを0、2、4週時、その後200 mgを2週間隔で反復皮下投与した時、24週における血漿中トラフ濃度は22 µg/mLであった。

また、200 mgの維持投与量を2週間隔及び400 mgの維持投与量を4週間隔で反復皮下投与した時、52週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ21 µg/mL及び14 µg/mLであった。

2. 吸収(外国人における成績)

外国人の健康成人にセルトリズマブペゴル60 mg及び200 mgを単回皮下投与した時の絶対的生物学的利用率は88%及び76%であった。

3. 代謝・排泄(外国人における成績)

セルトリズマブペゴルのたんぱく質部分はペプチド及びアミノ酸に代謝されると推定される。外国人の健康成人にセルトリズマブペゴル400 mgを単回皮下投与した時、尿中にはセルトリズマブペゴルから遊離したPEGが検出され、未変化体は検出されなかった。

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

表4 12週時におけるACR20、ACR50、ACR70
(国内・第Ⅲ相二重盲検比較試験)

| | プラセボ | 200mg |
|--|--------------|------------------------|
| ACR20 | 14.9(17/114) | 67.2(78/116) |
| プラセボ群に対するオッズ比 ^{a)} [95%信頼区間] | — | 11.71 [6.14, 22.31] |
| | | p < 0.0001 |
| ACR50 | 6.1(7/114) | 37.9(44/116) |
| プラセボ群に対するオッズ比 ^{a)} [95%信頼区間] | — | 9.34 [3.99, 21.89] |
| ACR70 | 0(0/114) | 19.0(22/116) |
| プラセボ群に対するオッズ比 ^{a)} [95%信頼区間] | — | — |
| % (例数) | | |
| a) 投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル | | |

24週時の関節破壊進行を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score : mTSS)で評価した結果を表5に示す。本剤200mg投与群(2週間隔投与)におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ低かった。

表5 24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量
(国内・第Ⅲ相二重盲検比較試験)

| | プラセボ | 200mg |
|---------------------------------|------------------|---------------------|
| ベースライン | 46.13±54.43(114) | 36.48±51.33(116) |
| ベースラインからの変化量 | 2.49±5.52(114) | 0.44±1.83(114) |
| 群間差 [95%信頼区間] ^{a)} | — | -1.97[-3.04, -0.90] |
| 平均値±標準偏差(例数) | | |
| a) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル | | |

※※ (3) 早期関節リウマチ患者対象第Ⅲ相二重盲検比較試験⁵⁾

メトトレキサート未治療で予後不良因子をもつ、発症1年以内の早期関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験より、52週時の関節破壊進行を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score : mTSS)で評価した結果を表6に示す。本剤投与群(2週間隔投与)におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ有意に低かった。

表6 52週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量
(国内・早期関節リウマチ患者対象第Ⅲ相二重盲検比較試験)

| | プラセボ(+MTX ^{a)}) | 本剤200mg+MTX |
|--|---------------------------|-------------------------|
| ベースライン | 5.95±15.30(157) | 5.16±8.76(159) |
| ベースラインからの変化量 | 1.58±4.86(157) | 0.36±2.70(158) |
| 群間差 [95%信頼区間] ^{b)} | — | -1.19[-2.06, -0.32] |
| | | p < 0.001 ^{c)} |
| 平均値±標準偏差(例数) | | |
| a) MTX=メトトレキサート | | |
| b) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル | | |
| c) ベースラインからの変化量のランクについて、投与群を因子、ベースライン値のランクを説明変数とした共分散分析モデル | | |

2. 海外臨床試験

※※ (1) 第Ⅲ相二重盲検比較試験⁶⁾

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(RAPID1、RAPID2)における24週時のACR20、ACR50、ACR70を表7に示す。いずれの試験においても、本剤投与群(200mg及び400mgを2週間隔投与)におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した。

表7 24週時におけるACR20、ACR50、ACR70
(海外臨床試験)

| | プラセボ (+MTX ^{a)}) | 本剤+MTX | |
|--|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | 200mg | 400mg |
| RAPID1 | | | |
| ACR20 | 13.6(27/198) | 58.8(228/388) | 60.8(236/388) |
| プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)} [97.5%信頼区間] | — | 9.25 [5.49, 15.59] | 10.07 [5.97, 16.99] |
| | | p < 0.001 ^{c)} | p < 0.001 ^{c)} |
| ACR50 | 7.6(15/198) | 37.1(144/388) | 39.9(155/388) |
| プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)} [95%信頼区間] | — | 7.59 [4.28, 13.44] | 8.52 [4.81, 15.07] |
| ACR70 | 3.0(6/198) | 21.4(83/388) | 20.6(80/388) |
| プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)} [95%信頼区間] | — | 9.25 [3.93, 21.75] | 8.69 [3.69, 20.46] |
| RAPID2 | | | |
| ACR20 | 8.7(11/127) | 57.3(141/246) | 57.6(141/245) |
| プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)} [97.5%信頼区間] | — | 14.43 [6.71, 31.02] | 14.33 [6.67, 30.80] |
| | | p < 0.001 ^{c)} | p < 0.001 ^{c)} |
| ACR50 | 3.1(4/127) | 32.5(80/246) | 33.1(81/245) |
| プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)} [95%信頼区間] | — | 14.83 [5.29, 41.58] | 15.30 [5.46, 42.92] |
| ACR70 | 0.8(1/127) | 15.9(39/246) | 10.6(26/245) |
| プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)} [95%信頼区間] | — | 23.85 [3.23, 175.90] | 15.46 [2.07, 115.42] |
| % (例数) | | | |
| a) MTX=メトトレキサート | | | |
| b) 投与群及び地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル | | | |
| c) 検定の多重性はBonferroni法に基づき調整(有意水準:両側2.5%) | | | |

RAPID1において、52週時の関節破壊進行を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score : mTSS)で評価した結果を表8に示す。本剤投与群(200mg及び400mgを2週間隔投与)におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ有意に低かった。

表8 52週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量
(海外臨床試験・RAPID1)

| | プラセボ (+MTX ^{a)}) | 本剤+MTX | |
|--|-------------------------------|-----------------|-----------------|
| | | 200mg | 400mg |
| ベースライン | 39.0±44.5(199) | 38.4±49.4(391) | 38.3±47.1(389) |
| ベースラインからの変化量 | 2.8±7.8(181) | 0.4±5.7(364) | 0.2±4.8(363) |
| 群間差 [97.5%信頼区間] ^{b)} | — | -0.5[-1.5, 0.0] | -0.6[-1.5, 0.0] |
| p値 ^{c)} | | p < 0.001 | p < 0.001 |
| 平均値±標準偏差(例数) | | | |
| a) MTX=メトトレキサート | | | |
| b) Hodges-Lehmannの点推定値及び正確な信頼区間 | | | |
| c) ベースラインからの変化量のランクについて、投与群及び地域を因子、ベースライン値のランクを説明変数とした共分散分析モデル | | | |

【主要文献及び文献請求先】

※※ (2) 第三b相二重盲検比較試験⁷⁾

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象に、メトトレキサート併用下で、4週間の初期治療（本剤400 mgの2週間隔投与）後、本剤200 mgを2週間隔投与し16週時においてACR20を達成した症例を、18週時に3群（本剤200 mgの2週間隔投与、本剤400 mgの4週間隔投与又はプラセボ）に割り付け、34週時の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

34週時におけるACR20は、プラセボ群44.9% (31/69例)、本剤200 mgの2週間隔投与群67.1% (47/70例)、本剤400 mgの4週間隔投与群65.2% (45/69例)であり、本剤投与群（200 mgの2週間隔及び400 mgの4週間隔）においてプラセボ投与群と比較して有意に臨床効果の維持が認められた（本剤200 mgの2週間隔：p=0.009、本剤400 mgの4週間隔：p=0.017）。

※※ (3) 悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験）⁸⁾

海外におけるクローン病及びその他の疾患を対象とした比較対照試験及び非盲検試験では、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発生率（95%信頼区間）は、本剤投与群の患者4,650例で100人年あたり0.5 (0.4, 0.7) に対し、プラセボ投与群の患者1,319例で100人年あたり0.6 (0.1, 1.7) であった。

関節リウマチ患者では、2,367例で合計3例のリンパ腫が認められた。これは母集団で予測される値の約2倍に相当する。また、クローン病及びその他の比較対照臨床試験で、本剤投与群の患者2,657例でリンパ腫1例、プラセボ投与群の患者1,319例でホジキンリンパ腫1例が発現した。

【薬効薬理】

1. セルトリズマブ ペゴルは *in vitro* 試験において、以下の作用を示した。

- ・遺伝子組換えヒトTNF α (rhTNF α) に高い親和性 (K_d値: 71.6～103 pM) で結合した。
- ・rhTNF α の生物活性を中和 (IC₅₀値: 約1～4 ng/mL) した。
- ・膜結合型rhTNF α に対しても結合及び中和作用がみられた。
- ・LPS刺激によるTNF α 及びIL-1 β の産生を抑制した。

※※ 2. セルトリズマブ ペゴルは *in vivo* 試験において、ヒトTNF α トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の進行を抑制した。⁹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）(JAN)

Certolizumab Pegol (Genetical Recombination) (JAN)

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

分子式：H鎖 C₁₀₈₁H₁₆₆₂N₂₈₄O₃₃₈S₁₀

L鎖 C₁₀₃₆H₁₅₉₆N₂₇₂O₃₃₄S₆

分子量：約90,000

【承認条件】

※※ 1. 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

2. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

シムジア皮下注200 mgシリンジ：200 mg×1シリンジ

主要文献

- 1) Wolf, D., et al. : (American College of Rheumatology, Abstract, 2010)
- 2) 社内資料（海外第I相試験成績 PHA-024試験）(DIR120167)
- 3) 社内資料（国内第II/III相用量反応試験成績 CDP870-041試験）(DIR120164)
- 4) 社内資料（国内第III相二重盲検比較試験成績 RA0006試験）(DIR120165)
- ※※ 5) 社内資料（国内第III相二重盲検比較試験成績 RA0096試験）(DIR150035)
- 6) 社内資料（海外第III相二重盲検比較試験成績 RAPID1、RAPID2）(DIR120166)
- 7) 社内資料（海外第III相二重盲検比較試験成績 CDP870-077試験）(DIR120170)
- 8) 社内資料（海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度）(DIR120220)
- 9) 社内資料（ヒトTNF α トランスジェニックマウスの関節炎に対する抑制作用）(DIR120189)

※※ 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

※※ 主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
TEL：0120-189-371

発売
 **アステラス製薬株式会社**
astellas 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

製造販売
 **ユーシービージャパン株式会社**
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号