

# やくほう紙

第65号 <4月発行>  
2014年(平成26年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 可知 美樹子

## シムジア®皮下注200mgシリンジ —TNF $\alpha$ 阻害薬—

### はじめに

関節リウマチは、関節滑膜を中心とした全身性免疫疾患であり、おもに関節の内側にある滑膜に腫れや痛み、こわばりなどの炎症を起こす多発性関節炎を主体とする進行性疾患で、それが続くと関節の変形をきたす、発症早期からの関節破壊を特徴とする慢性疾患です。関節リウマチの発症のピークは、30～50歳代で、女性が男性の3～4倍と多く、我が国における有病者は、60～70万人とされています<sup>1) 2)</sup>。

### 関節リウマチにおけるサイトカインの役割

関節炎が起こる最初のステップは、血液内に存在するリンパ球や好中球などの白血球が、血管内皮細胞と接着し関節へ移行することからはじまります。この過程には、白血球と血管内皮細胞の接着に関わる分子や各種ケモカイン、炎症性サイトカインなどの様々な分子が関与しています。また関節局所では、Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、Interleukin-1

(IL-1)、Interleukin-6 (IL-6) などの炎症性サイトカインの産生が異常に高まり、それらはリンパ球浸潤、滑膜増殖、破骨細胞による軟骨組織破壊といった関節の病変形成に深く関わっています。なかでもTNF- $\alpha$ とIL-6は多くの炎症性細胞から分泌され、特に重要と考えられています<sup>3)</sup>。

TNF- $\alpha$ は関節滑膜で産生され滑液中に高濃度で存在し、滑膜線維芽細胞や破骨細胞、軟骨細胞によるMatrix metalloproteinase (MMP) の産生を促進し、線維芽細胞におけるMMPインヒビターの産生を抑制し、破骨細胞の分化と活性化を促進するなどの機序により軟骨・骨破壊をもたらすと考えられています<sup>4)</sup>。さらにTNF- $\alpha$ はIL-1、IL-6などの炎症性サイトカイン産生を誘導し、炎症細胞浸潤において、多様な機序により関節リウマチにおける関節炎に関与しています。このことから、炎症性サイトカインを制御することで直接破骨細胞の活性化を抑制し、骨破壊を抑えることができ、関節機能が保たれ、患者の生活の質を高く維持することができます<sup>4)</sup>。したがって、関節破壊が起こる前の発症早期から、より骨破壊抑制作用のある生物学的製剤を使用することが望ましいのです。

表1 関節リウマチに適応のある生物学的製剤

商品名	レミケード	エンブレル	ヒュミラ	シンボニー	シムジア	アクテムラ	オレンシア
一般名	インフリキシマブ	エタネルセプト	アダリムマブ	ゴリムマブ	セルトリスマブ <sup>ペグ</sup>	トシリスマブ	アバタセプト
標的分子	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$	IL-6受容体	CD80/CD86
製剤	キメラ抗体	受容体制剤	完全ヒト化抗体	完全ヒト化抗体	ヒト化Fab <sup>PEG</sup> 製剤	ヒト化抗体	CTLA-4製剤
用量(mg)	3～10/kg <sup>1*</sup>	10～50	40～80	50～100	200～400	8/kg 162	500～1000 <sup>2*</sup> 125
注射法	点滴	皮下	皮下	皮下	皮下	点滴 皮下	点滴 皮下
投与間隔	4～8週毎 <sup>3*</sup>	1～2回/週 <sup>4*</sup>	2週毎	4週毎	2～4週毎 <sup>5*</sup>	4週毎・2週毎	4週毎 <sup>6*</sup> ・1回/週
MTX併用	必須	可	可	可	可	可	可
自己注射	不可	可	可	不可	可	可(皮下)	可(皮下)

CTLA-4=cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 <sup>1\*</sup> 3回目まで3mg/kg, 6mg/kg以上は8週毎 <sup>2\*</sup> 体重<60kg=500mg, 60～100kg=750mg, >100kg=1000mg <sup>3\*</sup> 0, 2, 6週, その後4～8週毎 <sup>4\*</sup> 50mg/週を超えない <sup>5\*</sup> 3回目まで400mg/2週, その後は400mg/4週を超えない <sup>6\*</sup> 0, 2, その後4週毎

## 生物学的製剤の種類

関節リウマチに対して我が国で承認されている生物学的製剤は、5種類のTNF- $\alpha$ 阻害薬、ヒト抗IL-6受容体抗体製剤のトシリズマブおよび Cytotoxic T lymphocyte antigen 4-Immunoglobulin G (CTLA4-IgG) 融合蛋白製剤のアバタセプトの7製剤です(表1)<sup>5)</sup>。米国リウマチ学会(ACR)や欧州リウマチ学会からあいついで治療指針や勧告が発表され<sup>6)</sup>、TNF- $\alpha$ 阻害薬の重要性がより高まってきました。

## TNF- $\alpha$ 阻害薬

TNF- $\alpha$ 阻害薬には受容体製剤とモノクローナル抗体製剤があります。受容体製剤としては、可溶性TNF受容体2分子とImmunoglobulin G (IgG)のFc部分を融合させた融合蛋白製剤エタネルセプトがあり、抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体としてはキメラ型抗体であるインフリキシマブ、完全ヒト型抗体のアダリムマブ、ゴリムマブの計3製剤があります<sup>5)</sup>。セルトリズマブ ペゴルは最も新しく、他のTNF- $\alpha$ 阻害薬とは異なる構造的特徴を有し、異なる薬理作用を発揮することから、その効果と安全性に期待が寄せられている皮下注射製剤です<sup>7)</sup>。

## シムジア(セルトリズマブ ペゴル)

アステラス製薬株式会社とUCBで共同開発を進めてきたシムジアはプレフィルドシリンジとして発売されました。通常、成人にはセルトリズマブ ペゴルとして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します。なお、症状安定後には、1回400mgを4週間の間隔で皮下注射することもできます<sup>7) 8)</sup>。

## 構造的特徴

シムジアはヒト化抗ヒトTNF- $\alpha$ モノクローナル抗体のFab部分にポリエチレングリコール(PEG)を結合させた製剤です(図1)<sup>9)</sup>。シムジアは、ヒトTNF- $\alpha$ に対して強力な結合親和性を示し、その生物活性を強力に中和し、TNF- $\alpha$ 阻害作用を発揮します。これは

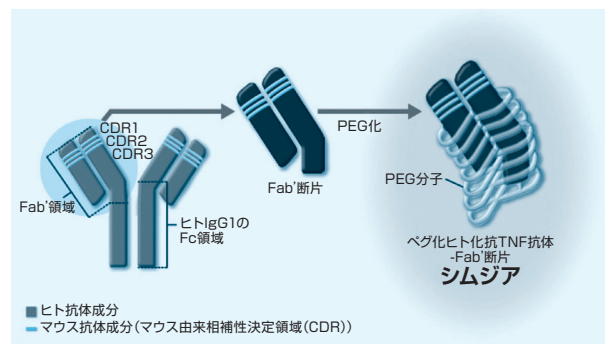


図1 免疫グロブリン分子構造とシムジアの構造

文献(9)より引用

従来のTNF阻害薬と同様の作用ですが、シムジアはその構造的特徴から、他のTNF阻害薬とは明らかに異なる薬理学的作用を示します<sup>8)</sup>。

シムジアはFc部分を持たないため、補体依存性細胞傷害作用、あるいは抗体依存性細胞傷害作用を惹起せず、通常のヒト化抗体製剤と比較して細胞毒性が少ないとされています<sup>10)</sup>。また、Fc部分がないことより胎盤通過性がほとんどないことも示唆されています<sup>3) 8) 10) 11)</sup>。シムジアは膜結合型TNF- $\alpha$ との結合後における細胞内情報伝達様式も他のTNF- $\alpha$ 受容体製剤と異なるため、単球からの炎症性サイトカインの産生を抑制します。またPEG化により、薬理学的特性に影響を与えることなく、薬物動態や免疫特性を改善することができ、溶解性の向上、血液濃度半減期の延長、免疫原性の低下といったメリットを得られるとともに、炎症部位に集積しやすいと報告されています。

## 臨床成績

第ⅡⅢ相用量反応試験(J-RAPID試験)は6カ月以上のメトトレキサート(MTX)治療で効果不十分な活動性リウマチ患者、第Ⅲ相二重盲検比較試験(HIKARI試験)はMTXを投与できない活動性リウマチ患者を対象として、MTX併用およびMTX非併用でセルトリズマブ ペゴル(CZP)投与群またはプラセボ投与群に割り付け、2週間に1回、24週間皮下投与した二重盲検比較試験です。CZPは開始用量400mgを0,2,4週に投与した後、200mgを2週ごとに投与しました。

両試験ともCZP投与群におけるACR20(関

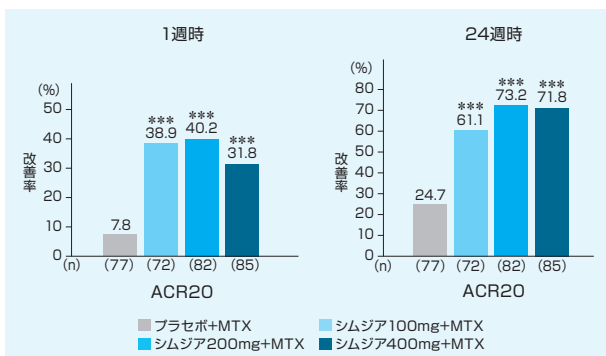


図2 シムジアをMTXと併用投与後1週時と24週時のACR20改善率

対象:6ヶ月以上のMTX治療で効果不十分な活動性リウマチ患者  
 投与方法:100mg群は開始用量200mgを0,2,4週に投与した後、100mgを2週ごとに投与した。200mg群および400mg群は開始用量400mgを0,2,4週に投与した後、200mg又は400mgを2週ごとに投与した。  
 ACR20改善率:以下のコアセットの①②が20%以上改善かつ③~⑦の5項目中3項目が20%以上改善していること。①圧痛関節数 ②腫脹関節痛 ③患者による疼痛評価 ④患者による疾患活動性の全般的評価 ⑤医師による疾患活動性の全般的評価 ⑥患者による機能障害度評価 ⑦急性期反応物質 ⑧手のX線写真評価

文献(8)より引用して改変

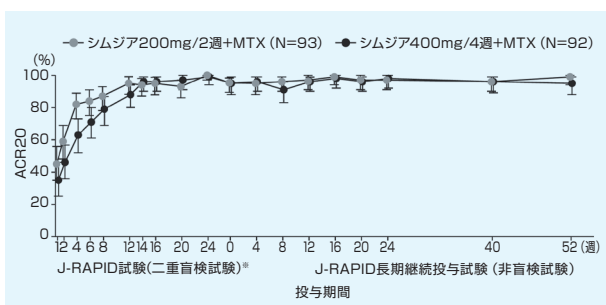


図3 シムジアをMTXと併用投与後のACR20改善率の経時的推移

対象:J-RAPID試験に参加した活動性関節リウマチ患者のうち24週時まで試験完了した患者  
 投与方法:200mg群は200mgを2週ごとに投与した。400mg群は400mgを4週ごとに投与した。

文献(8)より引用改変

節リウマチの疾患活動性評価のためのコアセットで、アメリカリウマチ学会が提唱している関節リウマチの活動性の評価)の改善は、最初の評価時である投与開始1週間後から認められ、J-RAPID試験では40.2%、HIKARI試験では32.8%といずれもプラセボ投与群に比べて有意に高い改善率が得られました(いずれも $P < 0.0001$ )<sup>12)</sup>。その後もACR20改善率は増加しつづけ、24週後まで安定した効果を示しました(図2)<sup>8)</sup>。さらに52週以上継続投与した長期継続投与試験に移行後も高いACR20改善率は維持され、移行時に4週に1回、400mgの皮下投与に切り換えた症例においてもACR20の改善が長期にわたり維持されました(図3)<sup>8)</sup>。臨床効果

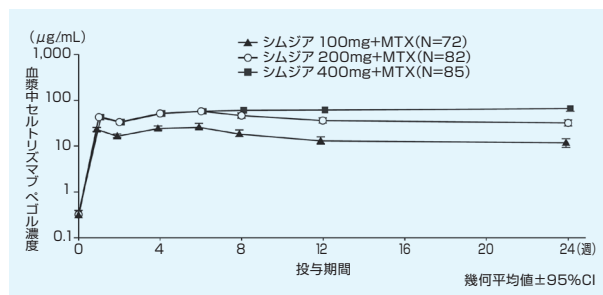


図4 シムジアをMTXと併用、反復皮下投与後の血漿中セルトリズマブペゴル濃度推移

対象:6ヶ月以上のMTX治療で効果不十分な活動性リウマチ患者  
 投与方法:100mg群は開始用量200mgを0,2,4週に投与した後、100mgを2週ごとに投与した。200mg群および400mg群は開始用量400mgを0,2,4週に投与した後、200mg又は400mgを2週ごとに投与した。

文献(8)より引用

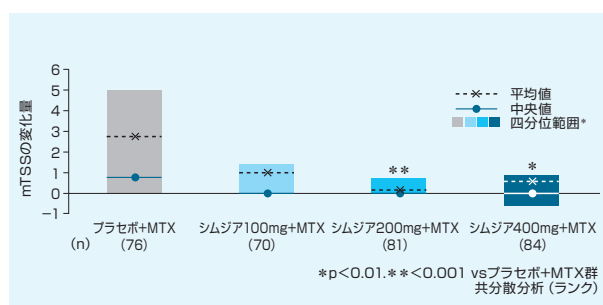


図5 シムジアをMTXと併用投与後24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量

対象:6ヶ月以上のMTX治療で効果不十分な活動性リウマチ患者  
 投与方法:100mg群は開始用量200mgを0,2,4週に投与した後、100mgを2週ごとに投与した。200mg群および400mg群は開始用量400mgを0,2,4週に投与した後、200mg又は400mgを2週ごとに投与した。

文献(8)より引用

の一つとして、速やかな効果発現があげられます。

速やかな効果発現が得られる理由として、CZP導入期の投与方法である初回から2週間、4週間後の3回までの400mg皮下投与により、血漿中のCZP濃度が速く立ち上がり、有効血中濃度に早期に到達することが考えられます。MTXを併用したJ-RAPID試験では、投与開始1週間後に血漿中CZPトラフ濃度は42ug/mlまで速やかに上昇し、6週間後には58ug/mlと最大濃度に到達した後、やや低下しながら推移し、24週時点では31ug/mlとなりました(図4)<sup>8)</sup>。なお、MTX非併用によるHIKARI試験においてもほぼ同様の血漿中濃度推移を示しました<sup>8)</sup>。

リウマチ治療の目標の一つとして関節破壊を抑制し日常生活機能を保持することが挙げられます。シムジアの関節破壊の進行抑制効果はMTX併用化のJ-RAPID試験及びMTX非



併用化のHIKARI試験で確認されています。関節破壊の程度を24週時の修正総シャープスコア（mTSS：関節リウマチにおける手足の各関節の経時的変化を評価するのに最も感度の高い評価法）のベースラインからの変化量の平均値で評価すると、プラセボ群に比べて有意に低値でした（図5）<sup>8)</sup>。また、これまでのTNF- $\alpha$ 阻害薬はMTX非併用下では関節破壊の進行抑制効果が弱いと指摘されていましたが、この2試験ではMTX併用有無にかかわらず同程度の関節破壊の進行抑制効果が認められました<sup>7)</sup>。

## 安全性

国内の関節リウマチにおける臨床試験において、安全性解析の対象症例528例中302例（57.2%）において臨床検査異常を含む副作用が認められています。主な副作用は鼻咽頭炎66例（12.5%）、上気道感染38例（7.2%）、咽頭炎26例（4.9%）、気管支炎19例（3.6%）、帯状疱疹18例（3.4%）、肝機能異常16例（3%）

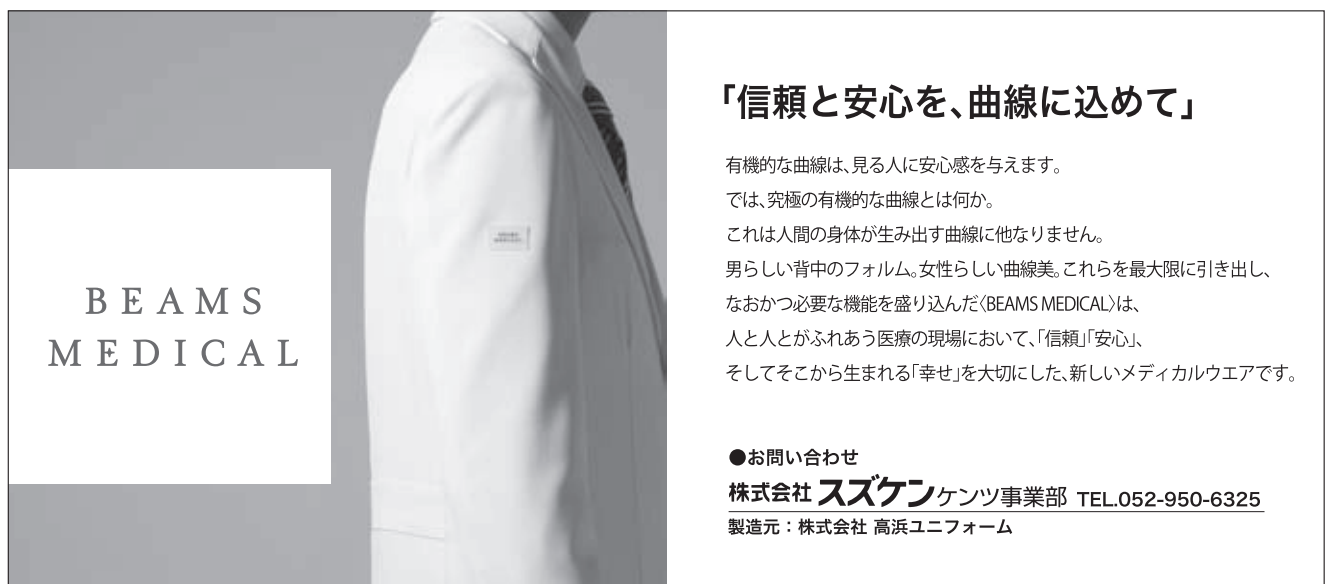
等で、発現頻度の高い事象は感染症で、他のTNF- $\alpha$ 阻害薬と同様に、CZPを用いる際には感染症などに対して十分注意を払うべきですが、他の生物学的製剤と比較して強く懸念される副作用は見られませんでした<sup>7) 8)</sup>。

## おわりに

シムジアは世界初のPEG化TNF- $\alpha$ 阻害薬で今までのTNF- $\alpha$ 阻害薬とは異なる特徴の構造を有します。PEG化したことで、効果の立ち上がりが速く、効果が長期間持続するため、月1~2回の皮下投与でよく患者の負担が軽減しQOLが向上します。また、単剤でも有効性が確立されていることにより、MTXの使えない患者にとってもメリットがあります。さらには胎盤通過性がほとんどないため、妊婦にやむを得なく生物学的製剤を投与する場合の選択肢となります。シムジアは有効性および安全性を有するTNF- $\alpha$ 阻害薬で今後のリウマチ治療における新たな選択肢とし期待されます。

【詳細は添付文書参照】

【参考文献】(1) 厚生労働省：リウマチアレルギー情報 (<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/kenkou/ryumachi/jouhou01.html>) (2) アステラス製薬株式会社：患者さん・ご家族の皆さま向けサイト (<https://www.astellas.com/jp/health/healthcare/ra/>) (3) 保田晋助：TNF阻害薬の使い分けと有効性 月刊薬事, 55(9), 59-63(2013) (4) アステラス製薬株式会社：シムジア患者さん・ご家族の皆さま向けサイト (<http://www.cimzia.jp/pts/top/index.html>) (5) 浦部昌夫ほか：今日の治療薬 抗リウマチ薬, 294-299(2014) 南江堂 (6) 天野宏一：抗リウマチ薬 生物学的製剤 日本内科学会雑誌, 101(10), 2880-2884(2013) (7) アステラス製薬株式会社 シムジア皮下注200mgシリンジインタビューフォーム(2013) (8) アステラス製薬株式会社 シムジア皮下注200mgシリンジ総合製品情報概要(2013) (9) アステラス製薬株式会社：医療関係者向けサイト (<http://www.cimzia.jp/md/cimzia/cimzia.html>) (10) 金子裕子：特集「自己免疫疾患-リウマチ・関節炎の最新治療-」に寄せる アレルギーの臨床, 32(13), 59-63(2012) (11) 竹内勤ほか：座談会 関節リウマチ治療のこれからの課題と新しい生物学的製剤の役割 Rheumatology Clinical Research, 2(1), 35-43(2013) (12) 日本リウマチ学会 抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン3-5(2006) (<http://www.ryumachi-jp.com/mhlw.html>)



**BEAMS MEDICAL**

### 「信頼と安心を、曲線に込めて」

有機的な曲線は、見る人に安心感を与えます。  
では、究極の有機的な曲線とは何か。  
これは人間の身体が生み出す曲線に他なりません。  
男らしい背中のフォルム。女性らしい曲線美。これらを最大限に引き出し、  
なおかつ必要な機能を盛り込んだ「BEAMS MEDICAL」は、  
人と人がふれあう医療の現場において、「信頼」「安心」、  
そしてそこから生まれる「幸せ」を大切に、新しいメディカルウェアです。

●お問い合わせ  
株式会社 **スズケン** ケンツ事業部 TEL.052-950-6325  
製造元：株式会社 高浜ユニフォーム