シンポニー皮下注 50 mg シリンジ
シンポニー皮下注 100 mg シリンジ
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
TNF	腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）
UC	潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ゴリムマブ（遺伝子組換え）は，米国セントコア社（現 Janssen Biotech, Inc.）で開発されたヒト型抗ヒト腫瘍壊死因子（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 TNFαに高い親和性で結合し，TNFαの TNFα受容体への結合を阻害することにより生物活性を中和する薬剤である。海外では，2009 年 4 月にカナダで最初に承認され，現在，国によって適応症は異なるものの，関節リウマチ，関節症性乾癬，軸性脊椎関節炎，non-radiographic 軸性脊椎関節炎及び潰瘍性大腸炎（UC）の治療薬として承認されている。日本では，2011 年 7 月 1 日に「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）」の効能・効果で承認され，2011 年 9 月から市販されている。

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寛解導入療法及び寛解維持療法の有効性及び安全性が確認されたことから，今回，「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）」の効能・効果について申請を行うこととした。

また，本申請では，100 mg 製剤を新剤型として追加する。「シンポニー皮下注 100mg シリンジ」（容量 1.0 mL）は，既承認の「シンポニー皮下注 50mg シリンジ」（容量 0.5 mL）と同一の薬液を充填した製剤である。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）項の記述をもとに，当該内容を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。本申請に関する非臨床試験（品質に関する試験）及び臨床試験の開発経緯の一覧を，それぞれ表 1.5-2 及び表 1.5-3 に示す。

表 1.5-1 CTD1.5 項の内容の記載場所

CTD Module 1.5 の内容	CTD Module 2 の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1　臨床薬理学的分類
潰瘍性大腸炎と治療	2.5.1.2　目的とする適応症 2.5.1.3　開発の科学的根拠
開発の経緯	2.5.1.3.3 臨床開発経緯
非臨床試験の概略	2.4　非臨床試験の概括評価
申請効能･効果に対する本剤の有用性	2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 非臨床試験（品質に関する試験）の開発経緯

試験項目		[redacted]
規格及び試験方法，分析法バリデーション		
安定性	原薬	
	製剤	

表 1.5-3 臨床試験の開発経緯

相	対象	投与経路	試験番号等	実施時期
I	健康成人 白人／日本人	皮下投与	CNTO148NAP1001 （評価資料）	2010 年 10 月～2011 年 4 月
II/III	UC 患者 外国人	静脈内投与	C0524T16 （参考資料）	2007 年 8 月～2009 年 5 月
	UC 患者 外国人／日本人	皮下投与	C0524T17 （評価資料）	2007 年 7 月～2010 年 11 月
III	UC 患者 外国人／日本人	皮下投与	C0524T18 （評価資料）	2007 年 9 月～2015 年 2 月
	UC 患者 日本人	皮下投与	CNTO148UCO3001 （評価資料）	2013 年 2 月～2016 年 3 月

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ゴリムマブは 2009 年 4 月にカナダで承認された後，2016 年 12 月現在，90 以上の国と地域で皮下注製剤，注射剤の剤形で承認されている。米国及び欧州のゴリムマブ皮下注製剤における承認状況を表 1.6-1 及び表 1.6-2 に示し，ゴリムマブ皮下注製剤における潰瘍性大腸炎の適応を取得している国及び承認日の一覧を表 1.6-3 に示す。また，外国の添付文書として，米国及び欧州の原文と和訳，および企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1 米国におけるゴリムマブ皮下注製剤の承認状況

販売名	SIMPONI（ゴリムマブ）皮下用注射液
許可年月日	2009 年 4 月 24 日
剤形・含量	・50 mg/0.5 mL，単回使用プレフィルド SmartJect®オートインジェクター ・50 mg/0.5 mL，単回使用プレフィルドシリンジ ・100 mg/1 mL，単回使用プレフィルド SmartJect®オートインジェクター ・100 mg/1 mL，単回使用プレフィルドシリンジ
効能・効果	SIMPONI は，以下の疾患を有する成人患者の治療に適応を有する腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤である。 ・中等度から重度の活動性関節リウマチ（RA）を有する成人患者（メトトレキサートとの併用） ・活動性乾癬性関節炎（PsA）（本剤単独又はメトトレキサートとの併用） ・活動性強直性脊椎炎（AS） ・前治療に対して効果不十分又は不耐容もしくはステロイド療法の継続が必要な中等度から重度の潰瘍性大腸炎（UC）のうち以下に該当するもの - 臨床的改善の維持 - 寛解導入療法中の粘膜内視鏡所見の改善 - 臨床的寛解の導入 - 寛解導入療法に反応した患者における臨床的寛解の達成，維持
用法・用量	・RA，PsA，及び AS：50 mg を月 1 回，皮下注射する。 ・UC：0 週時に 200 mg で開始し，2 週時に 100 mg，その後は 4 週ごとに 100 mg を皮下投与する。

表 1.6-2 欧州におけるゴリムマブ皮下注製剤の承認状況

販売名	1. プレフィルドペン用 SIMPONI 50 mg 注射液 2. プレフィルドシリンジ用 SIMPONI 50 mg 注射液 3. プレフィルドペン用 SIMPONI 100 mg 注射液 4. プレフィルドシリンジ用 SIMPONI 100 mg 注射液
許可年月日	2009 年 10 月 1 日
剤形・含量	1. プレフィルドペン（注射）用注射液　SmartJect 0.5 mL プレフィルドペン 1 本は，ゴリムマブ*50 mg を含有する。 2. プレフィルドシリンジ（注射）用注射液 0.5 mL プレフィルドシリンジ 1 本は，ゴリムマブ*50 mg を含有する。 3. プレフィルドシリンジ（注射）用注射液　SmartJect 各 1 mL プレフィルドペンは，ゴリムマブ*100 mg を含有する。 4. プレフィルドシリンジ（注射）用注射液 各 1 mL プレフィルドシリンジは，ゴリムマブ*100 mg を含有する。 本品は無色～淡黄色の澄明～僅かに白濁した液である。 * 組換え DNA 技術によりマウスハイブリドーマ細胞株から生成されるヒト IgG1κ モノクローナル抗体

効能・効果	関節リウマチ（RA） SIMPONI は，メトトレキサート（MTX）との併用で以下の患者の治療に適応となる: ・中等度～重度の活動性関節リウマチを有する成人のうち MTX などの疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）療法で効果不十分の患者。 ・重度の活動性及び進行性の関節リウマチを有する成人のうち MTX の投与歴がない患者。 SIMPONI は，MTX との併用で，X 線測定による関節損傷の進行度を抑制し，身体機能を改善することが示されている。 若年性特発性関節炎 *多発性若年性特発性関節炎（pJIA）* SIMPONI は，MTX との併用で，若年性特発性関節炎を有する小児のうち体重が少なくとも 40kg であり MTX による前治療で効果不十分の患者の治療に適応となる。 乾癬性関節炎（PsA） SIMPONI は，単剤又は MTX との併用で，活動性及び進行性の乾癬性関節炎を有する成人患者のうち疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前療法で効果不十分の患者の治療に適応となる。SIMPONI は，多関節対称サブタイプの PsA 患者において，X 線測定による末梢関節損傷の進行度を抑制し，身体機能を改善することが示されている。 軸性脊椎関節炎 *強直性脊椎炎（AS）* SIMPONI は，重度の活動性強直性脊椎炎を有する成人のうち前治療で効果不十分の患者の治療に適応となる。 *X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎（nr-Axial SpA）* SIMPONI は，C 反応性タンパク質（CRP）の上昇及び/又は磁気共鳴画像（MRI）所見によって示される客観的な炎症症状を有する重度で活動性の X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎を有する成人のうち，非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）で効果不十分の患者又は同薬に忍容性のない患者の治療に適応となる。 潰瘍性大腸炎（UC） SIMPONI は，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者のうちコルチコステロイド，6-メルカプトプリン（6-MP）又はアザチオプリン（AZA）による前治療で効果不十分の患者，もしくは，これらの薬剤に忍容性がない患者又は医学的禁忌を有する患者の治療に適応となる。
用法・用量	SIMPONI の使用は，関節リウマチ，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎，又は潰瘍性大腸炎の診断及び治療の経験が豊富な有資格の医師の指導及び監督の下で行う。SIMPONI 投与患者には，「患者注意カード（Patient Alert Card）」を付与すること。 用法 SIMPONI は皮下投与で用いる。医師が適切であると判定し，必要に応じて医学的フォローアップが行われる場合，患者に皮下注射の手技について適切な訓練を実施した後に，患者による SIMPONI の自己注射が可能となる。患者には，添付文書に記載されている投与に関する総合指示に従って，SIMPONI の全用量を注射するように指導する。複数回の注射が必要な場合は，注射部位を変えて投与すること。 用量 *関節リウマチ*

	SIMPONI 50 mg を月 1 回，毎月同日に投与する。 SIMPONI は MTX と併用投与する。 *乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，又はX線所見が認められない軸性脊椎関節炎* SIMPONI 50 mg を月 1 回，毎月同日に投与する。 上記のすべての適応症について，通常，投与開始後 12～14 週間以内（3～4 回投与後）に臨床的改善が得られることを示唆するデータが得られている。この期間中に治療効果の証拠が認められない患者については，治療継続の可否を再検討すること。 体重が 100 kg を超える患者 上記のすべての適応症について，体重が 100 kg を超える RA，PsA，AS，又は nr-Axial SpA 患者で，3～4 回投与後に十分な臨床的改善が得られない場合は，50 mg 投与と比べて，100 mg 投与では特定の重篤な副作用の危険性が増加することを考慮に入れ，ゴリムマブの用量を月 1 回 100 mg に増量することを検討してもよい。100 mg を 3～4 回投与後に治療効果のエビデンスが認められない患者については，治療継続の可否を再検討すること。 *潰瘍性大腸炎* 体重が 80 kg 未満の患者 SIMPONI を，初回投与量として 200 mg，2 週間後に 100 mg，その後は 4 週毎に 50 mg を投与する。 体重が 80 kg 以上の患者 SIMPONI を，初回投与量として 200 mg，2 週間後に 100 mg，その後は 4 週毎に 100 mg を投与する。 維持療法中は，診療ガイドラインに従ってコルチコステロイドを漸減してもよい。 通常，投与開始後 12～14 週間以内（4 回投与後）に臨床的改善が得られることを示唆するデータが得られている。この期間中に治療効果が認められない患者については，治療継続の可否を再検討すること。 <u>投与忘れ</u> 注射予定日に患者が SIMPONI の注射を忘れた場合，忘れた投与分は思い出し次第すぐに注射すること。患者には，忘れた分を取り戻すために用量を 2 倍にして注射をしないように指示する。 以降の投与は，以下のガイダンスに従って行うこと。 ・投与の遅れが 2 週間未満の場合は，患者は忘れた分の用量を注射し，本来の投与スケジュールを継続する。 ・投与の遅れが 2 週間以上の場合は，患者は忘れた分の用量を注射し，この注射の日から新たな投与スケジュールを確立する。 <u>特殊集団</u> *高齢者（65 歳以上）* 高齢者に対しては用量調整の必要はない。 *腎障害及び肝障害* SIMPONI は，これらの患者を対象とした試験が実施されていない。したがって推奨用量はない。 *小児集団* pJIA の患者を除いて，18 歳未満の患者における SIMPONI の安全性及び有効性は確立されておらず，データも得られていない。 *多発性若年性特発性関節炎*

	体重が少なくとも 40kg ある小児に対して，SIMPONI 50 mg を月 1 回，毎月同日に投与する。 通常，投与開始後 12～14 週間以内（3～4 回投与後）に臨床的改善が得られることを示唆するデータが得られている。この期間中に治療効果の証拠が認められない小児については，治療継続の可否を再検討すること。

表 1.6-3 ゴリムマブ皮下注製剤における潰瘍性大腸炎の適応を取得している国及び承認日の一覧

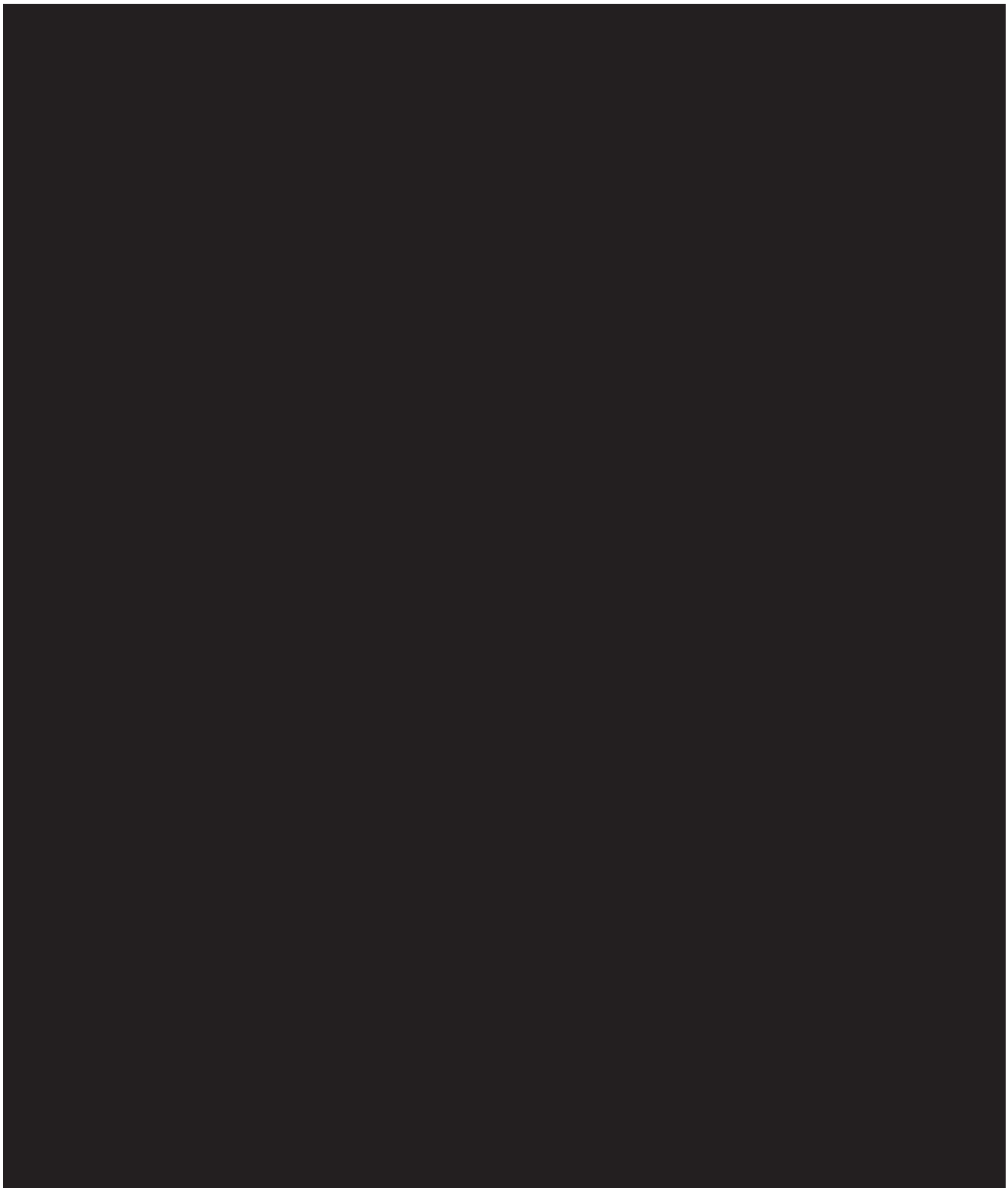
COUNTRY	LOCAL TRADE NAME	APPROVAL DATE
Argentina	SIMPONI	04-Nov-13
Aruba	SIMPONI	05-Mar-15
Australia	SIMPONI	20-Mar-14
Austria	SIMPONI	19-Sep-13
Bangladesh	SIMPONI	21-Dec-15
Belgium	SIMPONI	19-Sep-13
Bolivia	SIMPONI	26-Jan-15
Bosnia and Herzegovina	SIMPONI	03-Jun-14
Bulgaria	SIMPONI	19-Sep-13
Canada	SIMPONI	19-Sep-13
Chile	SIMPONI	20-Feb-15
Colombia	SIMPONI	21-Aug-15
Costa Rica	SIMPONI	10-Sep-14
Croatia	SIMPONI	19-Sep-13
Curacao	SIMPONI	21-Apr-15
Cyprus	SIMPONI	19-Sep-13
Czech Republic	SIMPONI	19-Sep-13
Denmark	SIMPONI	19-Sep-13
Dominican Republic	SIMPONI	18-May-15
Egypt	SIMPONI	26-Mar-15
El Salvador	SIMPONI	12-Mar-14
Estonia	SIMPONI	19-Sep-13
Finland	SIMPONI	19-Sep-13
France	SIMPONI	19-Sep-13
Germany	SIMPONI	19-Sep-13
Greece	SIMPONI	19-Sep-13
Guatemala	SIMPONI	30-Dec-13
Honduras	SIMPONI	28-Feb-14
Hong Kong	SIMPONI	28-Nov-14
Hungary	SIMPONI	19-Sep-13
Iceland	SIMPONI	19-Sep-13
Ireland	SIMPONI	19-Sep-13
Israel	SIMPONI	26-May-14
Italy	SIMPONI	19-Sep-13
Jamaica	SIMPONI	03-Nov-14
Jordan	SIMPONI	22-Jun-16
Kazakhstan	SIMPONI	18-Sep-14
Kuwait	SIMPONI	05-Nov-15
Latvia	SIMPONI	19-Sep-13
Lebanon	SIMPONI	9-Jun-14
Liechtenstein	SIMPONI	19-Sep-13
Lithuania	SIMPONI	19-Sep-13
Luxembourg	SIMPONI	19-Sep-13
Malaysia	SIMPONI	03-Aug-15
Malta	SIMPONI	19-Sep-13
Morocco	SIMPONI	31-Dec-15
Netherlands	SIMPONI	19-Sep-13

COUNTRY	LOCAL TRADE NAME	APPROVAL DATE
New Zealand	SIMPONI	26-Nov-15
Nicaragua	SIMPONI	13-Feb-14
Norway	SIMPONI	19-Sep-13
Oman	SIMPONI	24-Jun-15
Panama	SIMPONI	25-Sep-15
Paraguay	SIMPONI	11-Nov-15
Peru	SIMPONI	20-Dec-13
Poland	SIMPONI	19-Sep-13
Portugal	SIMPONI	19-Sep-13
Romania	SIMPONI	19-Sep-13
Russia	SIMPONI	07-Jul-13
Serbia	SIMPONI	15-May-14
Singapore	SIMPONI	23-Feb-15
Slovak Republic	SIMPONI	19-Sep-13
Slovenia	SIMPONI	19-Sep-13
South Africa	SIMPONI	09-Apr-15
South Korea	SIMPONI	23-May-14
Spain	SIMPONI	19-Sep-13
Sweden	SIMPONI	19-Sep-13
Switzerland	SIMPONI	23-Dec-13
Syria	SIMPONI	26-Aug-14
Taiwan	SIMPONI	28-Oct-15
Thailand	SIMPONI	11-Nov-15
Turkey	SIMPONI	01-Dec-13
UK	SIMPONI	19-Sep-13
Ukraine	SIMPONI	04-Feb-16
USA	SIMPONI	15-May-13
Vietnam	SIMPONI	15-Jul-16

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

Golimumab



以下非公開のため企業中核データシート（CCDS）の2～110頁を省略

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SIMPONI safely and effectively. See full prescribing information for SIMPONI.

SIMPONI (golimumab) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2009

WARNING: SERIOUS INFECTIONS AND MALIGNANCY
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Serious infections leading to hospitalization or death including tuberculosis (TB), bacterial sepsis, invasive fungal (such as histoplasmosis), and other opportunistic infections have occurred in patients receiving SIMPONI (5.1)**
- **Discontinue SIMPONI if a patient develops a serious infection or sepsis (5.1)**
- **Perform test for latent TB; if positive, start treatment for TB prior to starting SIMPONI (5.1)**
- **Monitor all patients for active TB during treatment, even if initial latent TB test is negative (5.1)**
- **Lymphoma and other malignancies, some fatal, have been reported in children and adolescent patients treated with TNF blockers, of which SIMPONI is a member (5.2)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Warnings and Precautions (5.2) 1/2017

----------INDICATIONS AND USAGE----------

SIMPONI is a tumor necrosis factor (TNF) blocker indicated for the treatment of adult patients with:

- Moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) in combination with methotrexate (1.1)
- Active psoriatic arthritis (PsA) alone, or in combination with methotrexate (1.2)
- Active ankylosing spondylitis (AS) (1.3)
- Moderate to severe Ulcerative colitis (UC) with an inadequate response or intolerant to prior treatment or requiring continuous steroid therapy (1.4)
  - inducing and maintaining clinical response
  - improving endoscopic appearance of the mucosa during induction
  - inducing clinical remission
  - achieving and sustaining clinical remission in induction responders

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- RA, PsA, and AS: 50 mg administered by subcutaneous injection once a month (2.1)
- UC: 200 mg initially administered by subcutaneous injection at Week 0, followed by 100 mg at Week 2 and then 100 mg every 4 weeks (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Injection (3):

- 50 mg/0.5 mL in a single-dose prefilled SmartJect® autoinjector
- 50 mg/0.5 mL in a single-dose prefilled syringe
- 100 mg/1 mL in a single-dose prefilled SmartJect® autoinjector
- 100 mg/1 mL in a single-dose prefilled syringe

----------CONTRAINDICATIONS----------

None (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Serious Infections: Do not start SIMPONI during an active infection. If an infection develops, monitor carefully, and stop SIMPONI if infection becomes serious (5.1)
- Invasive Fungal Infections: For patients who develop a systemic illness on SIMPONI, consider empiric antifungal therapy for those who reside in or travel to regions where mycoses are endemic (5.1)
- Hepatitis B Reactivation: Monitor HBV carriers during and several months after therapy. If reactivation occurs, stop SIMPONI and begin antiviral therapy (5.1)
- Malignancies: Incidence of lymphoma was greater than in the general U.S. population. Cases of other malignancies have been observed among patients receiving TNF blockers (5.2)
- Congestive Heart Failure: Worsening, or new onset, may occur. Stop SIMPONI if new or worsening symptoms occur (5.3)
- Demyelinating Disorders: Exacerbation or new onset may occur (5.4)
- Lupus-like Syndrome: Discontinue SIMPONI if symptoms develop (5.5)
- Hypersensitivity Reactions: Serious systemic hypersensitivity reactions including anaphylaxis may occur (5.11)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (incidence > 5%) are upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, injection site reactions (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Biotech, Inc. at 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Abatacept: Increased risk of serious infection (5.1, 5.6, 7.2)
- Anakinra: Increased risk of serious infection (5.1, 5.7, 7.2)
- Live vaccines/therapeutic infectious agents: Avoid use with SIMPONI (5.10, 7.3).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 1/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SERIOUS INFECTIONS AND MALIGNANCY
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Rheumatoid Arthritis
1.2 Psoriatic Arthritis
1.3 Ankylosing Spondylitis
1.4 Ulcerative Colitis
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis
2.2 Dosage in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis
2.3 Monitoring to Assess Safety
2.4 Important Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Serious Infections
5.2 Malignancies
5.3 Congestive Heart Failure
5.4 Demyelinating Disorders
5.5 Autoimmunity
5.6 Use with Abatacept
5.7 Use with Anakinra
5.8 Switching Between Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
5.9 Hematologic Cytopenias
5.10 Vaccinations/Therapeutic Infectious Agents
5.11 Hypersensitivity Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Methotrexate
7.2 Biological Products for RA, PsA, and/or AS
7.3 Live Vaccines/Therapeutic Infectious Agents
7.4 Cytochrome P450 Substrates
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Rheumatoid Arthritis
14.2 Psoriatic Arthritis
14.3 Ankylosing Spondylitis
14.4 Ulcerative Colitis
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SERIOUS INFECTIONS AND MALIGNANCY

SERIOUS INFECTIONS

Patients treated with SIMPONI® are at increased risk for developing serious infections that may lead to hospitalization or death *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Most patients who developed these infections were taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids.

Discontinue SIMPONI if a patient develops a serious infection.

Reported infections with TNF blockers, of which SIMPONI is a member, include:

- **Active tuberculosis, including reactivation of latent tuberculosis. Patients with tuberculosis have frequently presented with disseminated or extrapulmonary disease. Test patients for latent tuberculosis before SIMPONI use and during therapy. Initiate treatment for latent TB prior to SIMPONI use.**
- **Invasive fungal infections including histoplasmosis, coccidioidomycosis, candidiasis, aspergillosis, blastomycosis, and pneumocystosis. Patients with histoplasmosis or other invasive fungal infections may present with disseminated, rather than localized, disease. Antigen and antibody testing for histoplasmosis may be negative in some patients with active infection. Consider empiric antifungal therapy in patients at risk for invasive fungal infections who develop severe systemic illness.**
- **Bacterial, viral, and other infections due to opportunistic pathogens, including Legionella and Listeria.**

Consider the risks and benefits of treatment with SIMPONI prior to initiating therapy in patients with chronic or recurrent infection.

Monitor patients closely for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with SIMPONI, including the possible development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

MALIGNANCY

Lymphoma and other malignancies, some fatal, have been reported in children and adolescent patients treated with TNF blockers, of which SIMPONI is a member *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Rheumatoid Arthritis

SIMPONI, in combination with methotrexate, is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis.

1.2 Psoriatic Arthritis

SIMPONI, alone or in combination with methotrexate, is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis.

1.3 Ankylosing Spondylitis

SIMPONI is indicated for the treatment of adult patients with active ankylosing spondylitis.

1.4 Ulcerative Colitis

SIMPONI is indicated in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have demonstrated corticosteroid dependence or who have had an inadequate response to or failed to tolerate oral aminosalicylates, oral corticosteroids, azathioprine, or 6-mercaptopurine for:

- inducing and maintaining clinical response
- improving endoscopic appearance of the mucosa during induction
- inducing clinical remission
- achieving and sustaining clinical remission in induction responders *[see Clinical Studies (14.4)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis

The SIMPONI dose regimen is 50 mg administered by subcutaneous injection once a month.

For patients with rheumatoid arthritis (RA), SIMPONI should be given in combination with methotrexate and for patients with psoriatic arthritis (PsA) or ankylosing spondylitis (AS), SIMPONI may be given with or without methotrexate or other nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs). For patients with RA, PsA, or AS, corticosteroids, non-biologic DMARDs, and/or NSAIDs may be continued during treatment with SIMPONI.

2.2 Dosage in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis

The recommended SIMPONI induction dosage regimen is a 200-mg subcutaneous injection at Week 0, followed by 100 mg at Week 2, and then maintenance therapy with 100 mg every 4 weeks.

2.3 Monitoring to Assess Safety

Prior to initiating SIMPONI and periodically during therapy, evaluate patients for active tuberculosis and tested for latent infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Prior to initiating SIMPONI, patients should be tested for hepatitis B viral infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.4 Important Administration Instructions

SIMPONI is intended for use under the guidance and supervision of a healthcare provider. After proper training in subcutaneous injection technique, a patient may self-inject with SIMPONI if a physician determines that it is appropriate. Instruct patients to follow the directions provided below *[see Instructions for Use]*:

- To ensure proper use, allow the prefilled syringe or autoinjector to sit at room temperature outside the carton for 30 minutes prior to subcutaneous injection. Do not warm SIMPONI in any other way.
- Prior to administration, visually inspect the solution for particles and discoloration through the viewing window. SIMPONI is clear to slightly opalescent and colorless to light yellow. Do not use SIMPONI, if the solution is discolored, or cloudy, or if foreign particles are present.
- Do not use any leftover product remaining in the prefilled syringe or prefilled autoinjector.
- Instruct patients sensitive to latex not to handle the needle cover on the prefilled syringe or the needle cover of the prefilled syringe within the autoinjector cap because it contains dry natural rubber (a derivative of latex).
- At the time of dosing, if multiple injections are required, administer the injections at different sites on the body.
- Rotate injection sites and never give injections into areas where the skin is tender, bruised, red, or hard.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

The SIMPONI dosage form is for subcutaneous injection. SIMPONI is available in 50-mg and 100-mg strengths.

SmartJect® Autoinjector

- Each 50-mg single-dose SmartJect autoinjector contains a prefilled glass syringe (27-gauge ½-inch) providing 50 mg of SIMPONI per 0.5 mL of solution.
- Each 100-mg single-dose SmartJect autoinjector contains a prefilled glass syringe (27-gauge ½-inch) providing 100 mg of SIMPONI per 1 mL of solution.

Prefilled Syringe

- Each 50-mg single-dose prefilled glass syringe (27-gauge ½-inch) contains 50 mg of SIMPONI per 0.5 mL of solution.

- Each 100-mg single-dose prefilled glass syringe (27-gauge ½-inch) contains 100 mg of SIMPONI per 1 mL of solution.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

Patients treated with SIMPONI are at increased risk for developing serious infections involving various organ systems and sites that may lead to hospitalization or death.

Opportunistic infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or parasitic organisms including aspergillosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionellosis, listeriosis, pneumocystosis, and tuberculosis have been reported with TNF blockers. Patients have frequently presented with disseminated rather than localized disease. The concomitant use of a TNF blocker and abatacept or anakinra was associated with a higher risk of serious infections; therefore, the concomitant use of SIMPONI and these biologic products is not recommended *[see Warnings and Precautions (5.6, 5.7) and Drug Interactions (7.2)]*.

Treatment with SIMPONI should not be initiated in patients with an active infection, including clinically important localized infections. Patients greater than 65 years of age, patients with co-morbid conditions and/or patients taking concomitant immunosuppressants such as corticosteroids or methotrexate may be at greater risk of infection. Consider the risks and benefits of treatment prior to initiating SIMPONI in patients:

- with chronic or recurrent infection;
- who have been exposed to tuberculosis;
- with a history of an opportunistic infection;
- who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses, such as histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis; or
- with underlying conditions that may predispose them to infection.

Monitoring

Closely monitor patients for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with SIMPONI. Discontinue SIMPONI if a patient develops a serious infection, an opportunistic infection, or sepsis. For a patient who develops a new infection during treatment with SIMPONI, perform a prompt and complete diagnostic workup appropriate for an immunocompromised patient, initiate appropriate antimicrobial therapy, and closely monitor them.

Serious Infection in Clinical Trials

In controlled Phase 3 trials through Week 16 in patients with RA, PsA, and AS, serious infections were observed in 1.4% of SIMPONI-treated patients and 1.3% of control-treated patients. In the controlled Phase 3 trials through Week 16 in patients with RA, PsA, and AS, the incidence of serious infections per 100 patient-years of follow-up was 5.7 (95% CI: 3.8, 8.2) for the SIMPONI group and 4.2 (95% CI: 1.8, 8.2) for the placebo group. In the controlled Phase 2/3 trial through Week 6 of SIMPONI induction in UC, the incidence of serious infections in SIMPONI 200/100 mg-treated patients was similar to the incidence of serious infections in placebo-treated patients. Through Week 60, the incidence of serious infections was similar in patients who received SIMPONI induction and 100 mg during maintenance compared with patients who received SIMPONI induction and placebo during the maintenance portion of the UC trial. Serious infections observed in SIMPONI-treated patients included sepsis, pneumonia, cellulitis, abscess, tuberculosis, invasive fungal infections, and hepatitis B infection.

Tuberculosis

Cases of reactivation of tuberculosis or new tuberculosis infections have been observed in patients receiving TNF blockers, including patients who have previously received treatment for latent or active tuberculosis. Evaluate patients for tuberculosis risk factors and test for latent infection prior to initiating SIMPONI and periodically during therapy.

Treatment of latent tuberculosis infection prior to therapy with TNF blockers has been shown to reduce the risk of tuberculosis reactivation during therapy. Prior to initiating SIMPONI, assess if treatment for latent tuberculosis is needed; an induration of 5 mm or greater is a positive tuberculin skin test, even for patients previously vaccinated with Bacille Calmette-Guerin (BCG).

Consider anti-tuberculosis therapy prior to initiation of SIMPONI in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent tuberculosis but having risk factors for tuberculosis infection. Consultation with a physician with expertise in the treatment of tuberculosis is recommended to aid in the decision whether initiating anti-tuberculosis therapy is appropriate for an individual patient.

Cases of active tuberculosis have occurred in patients treated with SIMPONI during and after treatment for latent tuberculosis. Monitor patients for the development of signs and symptoms of tuberculosis including patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy, patients who are on treatment for latent tuberculosis, or patients who were previously treated for tuberculosis infection.

Consider tuberculosis in the differential diagnosis in patients who develop a new infection during SIMPONI treatment, especially in patients who have previously or recently traveled to countries

with a high prevalence of tuberculosis, or who have had close contact with a person with active tuberculosis.

In the controlled and uncontrolled portions of the Phase 2 RA and Phase 3 RA, PsA, and AS trials, the incidence of active TB was 0.23 and 0 per 100 patient-years in 2347 SIMPONI-treated patients and 674 placebo-treated patients, respectively. Cases of TB included pulmonary and extrapulmonary TB. The overwhelming majority of the TB cases occurred in countries with a high incidence rate of TB. In the controlled Phase 2/3 trial of SIMPONI induction through Week 6 in UC, no cases of TB were observed in SIMPONI 200/100 mg-treated patients or in placebo-treated patients. Through Week 60, the incidence per 100 patient-years of TB in patients who received SIMPONI induction and 100 mg during the maintenance portion of the UC trial was 0.52 (95% CI: 0.11, 1.53). One case of TB was observed in the placebo maintenance group in a patient who received SIMPONI intravenous (IV) induction.

Invasive Fungal Infections

If patients develop a serious systemic illness and they reside or travel in regions where mycoses are endemic, consider invasive fungal infection in the differential diagnosis. Consider appropriate empiric antifungal therapy, and take into account both the risk for severe fungal infection and the risks of antifungal therapy while a diagnostic workup is being performed. Antigen and antibody testing for histoplasmosis may be negative in some patients with active infection. To aid in the management of such patients, consider consultation with a physician with expertise in the diagnosis and treatment of invasive fungal infections.

Hepatitis B Virus Reactivation

The use of TNF blockers including SIMPONI has been associated with reactivation of hepatitis B virus (HBV) in patients who are chronic hepatitis B carriers (i.e., surface antigen positive). In some instances, HBV reactivation occurring in conjunction with TNF blocker therapy has been fatal. The majority of these reports have occurred in patients who received concomitant immunosuppressants.

All patients should be tested for HBV infection before initiating TNF-blocker therapy. For patients who test positive for hepatitis B surface antigen, consultation with a physician with expertise in the treatment of hepatitis B is recommended before initiating TNF-blocker therapy. The risks and benefits of treatment should be considered prior to prescribing TNF blockers, including SIMPONI, to patients who are carriers of HBV. Adequate data are not available on whether antiviral therapy can reduce the risk of HBV reactivation in HBV carriers who are treated with TNF blockers. Patients who are carriers of HBV and require treatment with TNF blockers should be closely monitored for clinical and laboratory signs of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy.

In patients who develop HBV reactivation, TNF blockers should be stopped and antiviral therapy with appropriate supportive treatment should be initiated. The safety of resuming TNF blockers

after HBV reactivation has been controlled is not known. Therefore, prescribers should exercise caution when considering resumption of TNF blockers in this situation and monitor patients closely.

5.2 Malignancies

Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents, and young adults who received treatment with TNF-blocking agents (initiation of therapy ≤ 18 years of age), of which SIMPONI is a member. Approximately half the cases were lymphomas, including Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. The other cases represented a variety of malignancies, including rare malignancies that are usually associated with immunosuppression, and malignancies that are not usually observed in children and adolescents. The malignancies occurred after a median of 30 months (range 1 to 84 months) after the first dose of TNF-blocker therapy. Most of the patients were receiving concomitant immunosuppressants. These cases were reported postmarketing and are derived from a variety of sources, including registries and spontaneous postmarketing reports.

The risks and benefits of TNF-blocker treatment, including SIMPONI, should be considered prior to initiating therapy in patients with a known malignancy other than a successfully treated nonmelanoma skin cancer (NMSC) or when considering continuing a TNF-blocker in patients who develop a malignancy.

In the controlled portions of clinical trials of TNF blockers, including SIMPONI, more cases of lymphoma have been observed among patients receiving anti-TNF treatment compared with patients in the control groups. During the controlled portions of the Phase 2 trials in RA, and the Phase 3 trials in RA, PsA and AS, the incidence of lymphoma per 100 patient-years of follow-up was 0.21 (95% CI: 0.03, 0.77) in the combined SIMPONI group compared with an incidence of 0 (95% CI: 0, 0.96) in the placebo group. In the controlled and uncontrolled portions of these clinical trials in 2347 SIMPONI-treated patients with a median follow-up of 1.4 years, the incidence of lymphoma was 3.8-fold higher than expected in the general U.S. population according to the SEER database (adjusted for age, gender, and race).[1] Through Week 60 of the UC trials, there were no cases of lymphoma with SIMPONI. Patients with RA and other chronic inflammatory diseases, particularly patients with highly active disease and/or chronic exposure to immunosuppressant therapies, may be at higher risk (up to several fold) than the general population for the development of lymphoma, even in the absence of TNF-blocking therapy. Cases of acute and chronic leukemia have been reported with TNF-blocker use, including SIMPONI, in rheumatoid arthritis and other indications. Even in the absence of TNF-blocker therapy, patients with rheumatoid arthritis may be at a higher risk (approximately 2-fold) than the general population for the development of leukemia.

Rare postmarketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) have been reported in patients treated with TNF-blocking agents. This rare type of T-cell lymphoma has a very aggressive disease course and is usually fatal. Nearly all of the reported TNF blocker associated cases have occurred in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. The majority were in

adolescent and young adult males. Almost all these patients had received treatment with azathioprine (AZA) or 6-mercaptopurine (6–MP) concomitantly with a TNF blocker at or prior to diagnosis. The potential risk with the combination of AZA or 6-MP and SIMPONI should be carefully considered. A risk for the development for hepatosplenic T-cell lymphoma in patients treated with TNF blockers cannot be excluded.

During the controlled portions of the Phase 2 trial in RA, and the Phase 3 trials in RA, PsA and AS, the incidence of malignancies other than lymphoma per 100 patient-years of follow-up was not elevated in the combined SIMPONI group compared with the placebo group. In the controlled and uncontrolled portions of these trials, the incidence of malignancies, other than lymphoma, in SIMPONI-treated patients was similar to that expected in the general U.S. population according to the SEER database (adjusted for age, gender, and race).[1] In the 6-week placebo-controlled portions of the SIMPONI Phase 2/3 clinical trials in UC, the incidence of non-lymphoma malignancies (excluding nonmelanoma skin cancer) was similar between the SIMPONI and the placebo group. Through Week 60, the incidence of non-lymphoma malignancies (excluding nonmelanoma skin cancer) was similar to the general U.S. population according to the SEER database (adjusted for age, gender, and race).[1] Short follow-up periods, such as those of one year or less in the studies above, may not adequately reflect the true incidence of malignancies.

It is not known if SIMPONI treatment influences the risk for developing dysplasia or colon cancer. All patients with ulcerative colitis who are at increased risk for dysplasia or colon carcinoma (for example, patients with long-standing ulcerative colitis or primary sclerosing cholangitis), or who had a prior history of dysplasia or colon carcinoma should be screened for dysplasia at regular intervals before therapy and throughout their disease course. This evaluation should include colonoscopy and biopsies per local recommendations. In patients with newly diagnosed dysplasia treated with SIMPONI, the risks and benefits to the individual patient must be carefully reviewed and consideration should be given to whether therapy should be continued.

Melanoma and Merkel cell carcinoma have been reported in patients treated with TNF-blocking agents, including SIMPONI. Periodic skin examination is recommended for all patients, particularly those with risk factors for skin cancer.

In controlled trials of other TNF blockers in patients at higher risk for malignancies (e.g., patients with chronic obstructive pulmonary disease [COPD], patients with Wegener's granulomatosis treated with concomitant cyclophosphamide) a greater portion of malignancies occurred in the TNF-blocker group compared to the controlled group. In an exploratory 1-year clinical trial evaluating the use of 50 mg, 100 mg, and 200 mg of SIMPONI in 309 patients with severe persistent asthma, 6 patients developed malignancies other than NMSC in the SIMPONI groups compared to none in the control group. Three of the 6 patients were in the 200-mg SIMPONI group.

5.3 Congestive Heart Failure

Cases of worsening congestive heart failure (CHF) and new onset CHF have been reported with TNF blockers, including SIMPONI. Some cases had a fatal outcome. In several exploratory trials of other TNF blockers in the treatment of CHF, there were greater proportions of TNF-blocker-treated patients who had CHF exacerbations requiring hospitalization or increased mortality. SIMPONI has not been studied in patients with a history of CHF and SIMPONI should be used with caution in patients with CHF. If a decision is made to administer SIMPONI to patients with CHF, these patients should be closely monitored during therapy, and SIMPONI should be discontinued if new or worsening symptoms of CHF appear.

5.4 Demyelinating Disorders

Use of TNF blockers, of which SIMPONI is a member, has been associated with rare cases of new onset or exacerbation of central nervous system (CNS) demyelinating disorders, including multiple sclerosis (MS) and peripheral demyelinating disorders, including Guillain-Barré syndrome. Cases of central demyelination, MS, optic neuritis, and peripheral demyelinating polyneuropathy have rarely been reported in patients treated with SIMPONI *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Prescribers should exercise caution in considering the use of TNF blockers, including SIMPONI, in patients with central or peripheral nervous system demyelinating disorders. Discontinuation of SIMPONI should be considered if these disorders develop.

5.5 Autoimmunity

Treatment with TNF blockers, including SIMPONI, may result in the formation of antinuclear antibodies (ANA) and, rarely, in the development of a lupus-like syndrome *[see Adverse Reactions (6.1)]*. If a patient develops symptoms suggestive of a lupus-like syndrome following treatment with SIMPONI, treatment should be discontinued.

5.6 Use with Abatacept

In controlled trials, the concurrent administration of another TNF blocker and abatacept was associated with a greater proportion of serious infections than the use of a TNF blocker alone; and the combination therapy, compared to the use of a TNF blocker alone, has not demonstrated improved clinical benefit in the treatment of RA. Therefore, the combination of TNF blockers, including SIMPONI, and abatacept is not recommended *[see Drug Interactions (7.2)]*.

5.7 Use with Anakinra

Concurrent administration of anakinra (an interleukin-1 antagonist) and another TNF blocker was associated with a greater portion of serious infections and neutropenia and no additional benefits compared with the TNF-blocker alone. Therefore, the combination of anakinra with TNF blockers, including SIMPONI, is not recommended *[see Drug Interactions (7.2)]*.

5.8 Switching Between Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

Care should be taken when switching from one biological product to another biological product since overlapping biological activity may further increase the risk of infection.

5.9 Hematologic Cytopenias

There have been postmarketing reports of pancytopenia, leukopenia, neutropenia, aplastic anemia, and thrombocytopenia in patients receiving TNF blockers. In clinical trials, cases of pancytopenia, leukopenia, neutropenia, and thrombocytopenia have also occurred in SIMPONI-treated patients. Caution should be exercised when using TNF blockers, including SIMPONI, in patients who have or have had significant cytopenias.

5.10 Vaccinations/Therapeutic Infectious Agents

Live Vaccines

Patients treated with SIMPONI may receive vaccinations, except for live vaccines. In patients receiving anti-TNF therapy, limited data are available on the response to live vaccination, or on the secondary transmission of infection by live vaccines. Use of live vaccines could result in clinical infections, including disseminated infections.

Therapeutic Infectious Agents

Other uses of therapeutic infectious agents such as live attenuated bacteria (e.g., BCG bladder instillation for the treatment of cancer) could result in clinical infections, including disseminated infections. It is recommended that therapeutic infectious agents not be given concurrently with SIMPONI.

Non-live Vaccines

In the Phase 3 PsA trial, after pneumococcal vaccination, a similar proportion of SIMPONI-treated and placebo-treated patients were able to mount an adequate immune response of at least a 2-fold increase in antibody titers to pneumococcal polysaccharide vaccine. In both SIMPONI-treated and placebo-treated patients, the proportions of patients with response to pneumococcal vaccine were lower among patients receiving MTX compared with patients not receiving MTX. The data suggest that SIMPONI does not suppress the humoral immune response to the pneumococcal vaccine.

5.11 Hypersensitivity Reactions

In postmarketing experience, serious systemic hypersensitivity reactions (including anaphylactic reaction) have been reported following SIMPONI administration. Some of these reactions occurred after the first administration of SIMPONI. If an anaphylactic or other serious allergic reaction occurs, administration of SIMPONI should be discontinued immediately and appropriate therapy instituted.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The safety data described below are based on 5 pooled, randomized, double-blind, controlled Phase 3 trials in patients with RA, PsA, and AS (Trials RA-1, RA-2, RA-3, PsA, and AS) *[see Clinical Studies (14.1, 14.2, and 14.3)]*. These 5 trials included 639 control-treated patients and 1659 SIMPONI-treated patients including 1089 with RA, 292 with PsA, and 278 with AS. The safety data in 1233 SIMPONI-treated patients with ulcerative colitis from 3 pooled, randomized, double-blind, controlled Phase 2/3 trials are also described below (Trials UC-1, UC-2, and UC-3) *[see Clinical Studies (14.4)]*. The proportion of patients who discontinued treatment due to adverse reactions in the controlled Phase 3 trials through Week 16 in RA, PsA and AS was 2% for SIMPONI-treated patients and 3% for placebo-treated patients. The most common adverse reactions leading to discontinuation of SIMPONI in the controlled Phase 3 trials in RA, PsA and AS through Week 16 were sepsis (0.2%), alanine aminotransferase increased (0.2%), and aspartate aminotransferase increased (0.2%). The most common adverse drug reactions leading to discontinuation through Week 60 of the UC trials in patients who received SIMPONI induction and 100 mg during maintenance compared with patients who received SIMPONI induction and placebo during maintenance were tuberculosis (0.3% vs 0.6%) and anemia (0.3% vs 0%), respectively.

The most serious adverse reactions were:

- Serious Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

Upper respiratory tract infection and nasopharyngitis were the most common adverse reactions reported in the combined Phase 3 RA, PsA and AS trials through Week 16, occurring in 7% and 6% of SIMPONI-treated patients as compared with 6% and 5% of control-treated patients, respectively.

Infections

In controlled Phase 3 trials through Week 16 in RA, PsA, and AS, infections were observed in 28% of SIMPONI-treated patients compared to 25% of control-treated patients. For serious infections, see the Warnings and Precautions section *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. In the controlled Phase 2/3 trial of SIMPONI induction through Week 6 in UC, the rates of infections were similar in SIMPONI 200/100 mg-treated patients and placebo-treated patients, or approximately 12%. Through Week 60, the incidence per patient year of infections was similar in patients who received SIMPONI induction and 100 mg during maintenance compared with

patients who received SIMPONI induction and placebo during the maintenance portion of the UC trial.

Demyelinating Disorders

In the controlled Phase 2/3 trial of SIMPONI induction through Week 6, no cases of demyelination were observed in SIMPONI 200/100 mg-treated patients or placebo-treated patients. Through Week 60, there were no cases of demyelination in the SIMPONI 100-mg group during maintenance. One case of CNS demyelination was observed in the placebo maintenance group in a patient who received SIMPONI 400/200 mg during induction.

Liver Enzyme Elevations

There have been reports of severe hepatic reactions including acute liver failure in patients receiving TNF blockers. In controlled Phase 3 trials of SIMPONI in patients with RA, PsA, and AS through Week 16, ALT elevations ≥ 5 x ULN occurred in 0.2% of control-treated patients and 0.7% of SIMPONI-treated patients and ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 2% of control-treated patients and 2% of SIMPONI-treated patients. Since many of the patients in the Phase 3 trials for RA, PsA, and AS were also taking medications that cause liver enzyme elevations (e.g., NSAIDs, MTX), the relationship between SIMPONI and liver enzyme elevation is not clear.

In Phase 2/3 UC trials, the incidence of ALT elevations ≥ 5 x ULN was similar in SIMPONI-treated patients and placebo-treated patients, or approximately 1%, with an average duration of follow-up of 46 weeks and 18 weeks, respectively. ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 2.0% of SIMPONI-treated patients compared with 1.5% of placebo-treated patients with an average duration of follow-up of 46 weeks and 18 weeks, respectively.

Autoimmune Disorders and Autoantibodies

In the controlled Phase 3 trials in patients with RA, PsA, and AS through Week 14, there was no association of SIMPONI treatment and the development of newly positive anti-dsDNA antibodies. In Phase 3 trials in RA, PsA, and AS through 1 year of follow-up, 4.0% of SIMPONI-treated patients and 2.6% of control patients were newly antinuclear antibody (ANA)-positive (at titers of 1:160 or greater). The frequency of anti-dsDNA antibodies at 1 year of follow-up was uncommon in patients who were anti-dsDNA negative at baseline. Through Week 60 of the UC trials, 3.5% of patients who received SIMPONI induction and 100 mg during maintenance were newly ANA-positive (at titers of 1:160 or greater) compared with 3.5% of patients who received SIMPONI induction and placebo during the maintenance portion of the UC trial. The frequency of anti-dsDNA antibodies at 1 year of follow-up in patients who were anti-dsDNA negative at baseline was 0.5% in patients receiving SIMPONI induction and 100 mg during maintenance compared with 0% in patients who received SIMPONI induction and placebo during maintenance *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Injection Site Reactions

In controlled Phase 3 trials through Week 16 in RA, PsA and AS, 6% of SIMPONI-treated patients had injection site reactions compared with 2% of control-treated patients. The majority of the injection site reactions were mild and the most frequent manifestation was injection site erythema.

In the controlled Phase 2/3 trial through Week 6 in UC, 3.4% of SIMPONI-treated patients had injection site reactions compared with 1.5% in control-treated patients. The majority of the injection site reactions were mild and moderate and the most frequent manifestation was injection site erythema.

In controlled Phase 2 and 3 trials in RA, PsA, AS, and Phase 2/3 UC trials, no patients treated with SIMPONI developed anaphylactic reactions.

Immunogenicity

Antibodies to SIMPONI were detected in 57 (4%) of SIMPONI-treated patients across the Phase 3 RA, PsA, and AS trials through Week 24. Similar rates were observed in each of the 3 indications. Patients who received SIMPONI with concomitant MTX had a lower proportion of antibodies to SIMPONI than patients who received SIMPONI without MTX (approximately 2% vs. 7%, respectively).

The presence of serum concentrations of golimumab can interfere with the detection of antibodies to SIMPONI leading to inconclusive results. In UC trials, 34 (3%), 341 (28%) and 823 (69%) of SIMPONI-treated subjects were positive, negative and inconclusive for antibodies to SIMPONI, respectively. Treatment with concomitant immunomodulators (AZA, 6-MP and MTX) resulted in a lower proportion of patients with antibodies to SIMPONI than patients receiving SIMPONI without immunomodulators (2% vs. 4%, respectively).

Of the patients with a positive antibody response to SIMPONI in the Phase 2 and 3 trials, most were determined to have neutralizing antibodies to golimumab as measured by a cell-based functional assay.

The small number of patients positive for antibodies to SIMPONI limits the ability to draw definitive conclusions regarding the relationship between antibodies to golimumab and clinical efficacy or safety measures.

The data above reflect the percentage of patients whose test results were considered positive for antibodies to SIMPONI in an ELISA assay, and are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody positivity in an assay may be influenced by several factors including sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to SIMPONI with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Other Adverse Reactions

Table 1 summarizes the adverse drug reactions that occurred at a rate of at least 1% in the SIMPONI ± DMARD group and with a higher incidence than in the placebo ± DMARD group during the controlled period of the 5 pooled Phase 3 trials through Week 16 in patients with RA, PsA, and AS.

Table 1: Adverse Drug Reactions Reported by ≥ 1% of SIMPONI-Treated Patients and With a Higher Incidence Than Placebo-Treated Patients in the Phase 3 Trials of RA, PsA, and AS through Week 16[a]

	SIMPONI ± DMARDs	Placebo ± DMARDs
Patients treated	1659	639
Adverse Reaction		
Infections and infestations		
Upper respiratory tract infection (nasopharyngitis, pharyngitis, laryngitis, and rhinitis)	16%	13%
Viral infections (such as influenza and herpes)	5%	3%
Bronchitis	2%	1%
Superficial fungal infections	2%	1%
Sinusitis	2%	1%
General disorders and administration site conditions		
Injection site reaction (injection site erythema, urticaria, induration, pain, bruising, pruritus, irritation, paresthesia)	6%	2%
Investigations		
Alanine aminotransferase increased	4%	3%
Aspartate aminotransferase increased	3%	2%
Vascular disorders		
Hypertension	3%	2%
Nervous system disorders		
Dizziness	2%	1%
Paresthesia	2%	1%
Gastrointestinal disorders		
Constipation	1%	<1%

[a] Patients may have taken concomitant MTX, sulfasalazine, hydroxychloroquine, low dose corticosteroids (≤ 10 mg of prednisone/day or equivalent), and/or NSAIDs during the trials).

Less Common Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Adverse drug reactions that occurred <1% in SIMPONI-treated patients during the SIMPONI clinical trials that do not appear in the Warnings and Precautions section included the following events listed by system organ class:

Infections and infestations: Septic shock, atypical mycobacterial infection, pyelonephritis, arthritis bacterial, bursitis infective
Neoplasms benign, malignant and unspecified: Leukemia

Skin and subcutaneous tissue disorders: Psoriasis (new onset or worsening, palmar/plantar and pustular), vasculitis (cutaneous)
Vascular disorders: Vasculitis (systemic)

Other Clinical Trial Adverse Drug Reactions in Ulcerative Colitis Clinical Trials

In the Phase 2/3 trials in UC evaluating 1233 SIMPONI-treated patients, no new adverse drug reactions were identified and the frequency of adverse drug reactions was similar to the safety profile observed in patients with RA, PsA and AS.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of golimumab. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to SIMPONI exposure.

Immune system disorders: Serious systemic hypersensitivity reactions (including anaphylactic reaction) *[see Warnings and Precautions (5.11)]*, sarcoidosis
Neoplasms benign, malignant and unspecified: Melanoma, Merkel cell carcinoma *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Interstitial lung disease
Skin and subcutaneous tissue disorders: Skin exfoliation, rash, bullous skin reactions

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Methotrexate

For the treatment of RA, SIMPONI should be used with methotrexate (MTX) *[see Clinical Studies (14.1)]*. Since the presence or absence of concomitant MTX did not appear to influence the efficacy or safety of SIMPONI in the treatment of PsA or AS, SIMPONI can be used with or without MTX in the treatment of PsA and AS *[see Clinical Studies (14.2, 14.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Biological Products for RA, PsA, and/or AS

An increased risk of serious infections has been seen in clinical RA trials of other TNF blockers used in combination with anakinra or abatacept, with no added benefit; therefore, use of SIMPONI with abatacept or anakinra is not recommended *[see Warnings and Precautions (5.6, 5.7)]*. A higher rate of serious infections has also been observed in RA patients treated with rituximab who received subsequent treatment with a TNF blocker. The concomitant use of SIMPONI with biologics approved to treat RA, PsA, or AS is not recommended because of the possibility of an increased risk of infection.

7.3 Live Vaccines/Therapeutic Infectious Agents

Live vaccines should not be given concurrently with SIMPONI *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Therapeutic infectious agents should not be given concurrently with SIMPONI *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Infants born to women treated with SIMPONI during their pregnancy may be at increased risk of infection for up to 6 months. Administration of live vaccines to infants exposed to SIMPONI *in utero* is not recommended for 6 months following the mother's last SIMPONI injection during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

7.4 Cytochrome P450 Substrates

The formation of CYP450 enzymes may be suppressed by increased levels of cytokines (e.g., TNFα) during chronic inflammation. Therefore, it is expected that for a molecule that antagonizes cytokine activity, such as golimumab, the formation of CYP450 enzymes could be normalized. Upon initiation or discontinuation of SIMPONI in patients being treated with CYP450 substrates with a narrow therapeutic index, monitoring of the effect (e.g., warfarin) or drug concentration (e.g., cyclosporine or theophylline) is recommended and the individual dose of the drug product may be adjusted as needed.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B – There are no adequate and well-controlled trials of SIMPONI in pregnant women. Because animal reproduction and developmental studies are not always predictive of human response, it is not known whether SIMPONI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. SIMPONI should be used during pregnancy only if clearly needed.

An embryofetal developmental toxicology study was performed in which pregnant cynomolgus monkeys were treated subcutaneously with golimumab during the first trimester with doses up to 50 mg/kg twice weekly (360 times greater than the maximum recommended human dose [MRHD]) and has revealed no evidence of harm to maternal animals or fetuses. Umbilical cord blood samples collected at the end of the second trimester showed that fetuses were exposed to golimumab during gestation. In this study, *in utero* exposure to golimumab produced no developmental defects to the fetus.

A pre- and postnatal developmental study was performed in which pregnant cynomolgus monkeys were treated with golimumab during the second and third trimesters, and during lactation at doses up to 50 mg/kg twice weekly (860 times and 310 times greater than the maximal steady state human blood levels for maternal animals and neonates, respectively) and has revealed no evidence of harm to maternal animals or neonates. Golimumab was present in

the neonatal serum from the time of birth and for up to 6 months postpartum. Exposure to golimumab during gestation and during the postnatal period caused no developmental defects in the infants.

IgG antibodies are known to cross the placenta during pregnancy and have been detected in the serum of infants born to patients treated with these antibodies. Since SIMPONI is an IgG antibody, infants born to women treated with SIMPONI during their pregnancy may be at increased risk of infection for up to 6 months. Administration of live vaccines to infants exposed to SIMPONI *in utero* is not recommended for 6 months following the mother's last SIMPONI injection during pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether SIMPONI is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. Because many drugs and immunoglobulins are excreted in human milk, and because of the potential for adverse reactions in nursing infants from SIMPONI, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

In the pre- and postnatal development study in cynomolgus monkeys in which golimumab was administered subcutaneously during pregnancy and lactation, golimumab was detected in the breast milk at concentrations that were approximately 400-fold lower than the maternal serum concentrations.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of SIMPONI in pediatric patients less than 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

In the Phase 3 trials in RA, PsA, and AS, there were no overall differences in SAEs, serious infections, and AEs in SIMPONI-treated patients ages 65 or older (N=155) compared with younger SIMPONI-treated patients. In UC, there were insufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from patients aged 18 to 65. Because there is a higher incidence of infections in the geriatric population in general, caution should be used in treating geriatric patients with SIMPONI.

10 OVERDOSAGE

In a clinical trial, 5 patients received protocol-directed single infusions of 10 mg/kg of intravenous SIMPONI without serious adverse reactions or other significant reactions. The highest weight patient was 100 kg and, therefore, received a single intravenous infusion of 1000 mg of SIMPONI.

11 DESCRIPTION

SIMPONI (golimumab) is a human IgG1κ monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor alpha (TNFα) that exhibits multiple glycoforms with molecular masses of approximately 150 to 151 kilodaltons. SIMPONI was created using genetically engineered mice immunized with human TNF, resulting in an antibody with human-derived antibody variable and constant regions. SIMPONI is produced by a recombinant cell line cultured by continuous perfusion and is purified by a series of steps that includes measures to inactivate and remove viruses.

The SIMPONI drug product is a sterile solution of the golimumab antibody supplied as either a single-dose prefilled syringe (with a passive needle safety guard) or a single-dose prefilled autoinjector. The Type 1 glass syringe has a coated stopper. The fixed stainless steel needle (5 bevel, 27G, ½ inch) is covered with a needle shield to prevent leakage of the solution through the needle and to protect the needle during handling prior to subcutaneous administration. The needle shield is made of a dry natural rubber containing latex.

SIMPONI does not contain preservatives. The solution is clear to slightly opalescent, colorless to light yellow with a pH of approximately 5.5. SIMPONI is provided in 2 strengths: 50 mg of the golimumab antibody in 0.5 mL of solution and 100 mg of the golimumab antibody in 1 mL of solution. In the 50-mg strength, 0.5 mL of SIMPONI contains 50 mg of the golimumab antibody, 0.44 mg of L-histidine and L-histidine monohydrochloride monohydrate, 20.5 mg of sorbitol, 0.08 mg of polysorbate 80, and Water for Injection. In the 100-mg strength, 1 mL of SIMPONI contains 100 mg of the golimumab antibody, 0.87 mg of L-histidine and L-histidine monohydrochloride monohydrate, 41.0 mg of sorbitol, 0.15 mg of polysorbate 80, and Water for Injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Golimumab is a human monoclonal antibody that binds to both the soluble and transmembrane bioactive forms of human TNFα. This interaction prevents the binding of TNFα to its receptors, thereby inhibiting the biological activity of TNFα (a cytokine protein). There was no evidence of the golimumab antibody binding to other TNF superfamily ligands; in particular, the golimumab antibody did not bind or neutralize human lymphotoxin. Golimumab did not lyse human monocytes expressing transmembrane TNF in the presence of complement or effector cells.

Elevated TNFα levels in the blood, synovium, and joints have been implicated in the pathophysiology of several chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. TNFα is an important mediator of the articular inflammation that is characteristic of these diseases. The exact mechanism by which golimumab treats ulcerative colitis is unknown. Golimumab modulated the *in vitro* biological effects mediated by TNF in several bioassays, including the expression of adhesion proteins responsible

for leukocyte infiltration (E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1) and the secretion of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, G-CSF and GM-CSF).

12.2 Pharmacodynamics

In clinical trials, decreases in C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular endothelial growth factor (VEGF) were observed following SIMPONI administration in patients with RA, PsA, and AS.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following subcutaneous administration of SIMPONI to healthy subjects and patients with active RA, the median time to reach maximum serum concentrations (T_{max}) ranged from 2 to 6 days. A subcutaneous injection of 50-mg SIMPONI to healthy subjects produced a mean ± standard deviation maximum serum concentration (C_{max}) of 3.2 ± 1.4 mcg/mL.

By cross-trial comparisons of mean AUC_{inf} values following an IV or subcutaneous administration of SIMPONI, the absolute bioavailability of subcutaneous SIMPONI was estimated to be approximately 53%.

Distribution

Following a single IV administration over the dose range of 0.1 to 10.0 mg/kg in patients with active RA, mean volume of distribution ranged from 58 to 126 mL/kg. The volume of distribution for SIMPONI indicates that SIMPONI is distributed primarily in the circulatory system with limited extravascular distribution.

Metabolism

The exact metabolic pathway of golimumab is unknown.

Elimination

Following a single IV administration over the dose range of 0.1 to 10.0 mg/kg in patients with active RA, mean systemic clearance of SIMPONI was estimated to be 4.9 to 6.7 mL/day/kg.

Median terminal half-life values were estimated to be approximately 2 weeks in healthy subjects and patients with active RA, PsA or AS.

Population PK analyses indicated that concomitant use of NSAIDs, oral corticosteroids, or sulfasalazine did not influence the apparent clearance of SIMPONI.

Patients who developed anti-golimumab antibodies generally had lower steady-state serum trough concentrations of SIMPONI.

Dose Linearity

SIMPONI exhibited dose-proportional pharmacokinetics (PK) in patients with active RA over the dose range of 0.1 to 10 mg/kg following a single intravenous (IV) dose. Following a single SC dose in healthy subjects, dose proportional pharmacokinetics were also observed over a dose range of 50 mg to 400 mg.

Single Dose Versus Multiple Doses

When 50-mg SIMPONI was administered subcutaneous to patients with RA, PsA, or AS every 4 weeks, serum concentrations appeared to reach steady state by Week 12. With concomitant use of methotrexate (MTX), treatment with 50-mg SIMPONI subcutaneous every 4 weeks resulted in a mean steady-state trough serum concentration of approximately 0.4-0.6 mcg/mL in patients with active RA, approximately 0.5 mcg/mL in patients with active PsA, and approximately 0.8 mcg/mL in patients with active AS. Patients with RA, PsA, and AS treated with SIMPONI 50 mg and MTX had approximately 52%, 36% and 21% higher mean steady-state trough concentrations of golimumab, respectively compared with those treated with SIMPONI 50 mg without MTX. The presence of MTX also decreased anti-golimumab antibody incidence from 7% to 2% *[see Adverse Reactions (6.1)]*. For RA, SIMPONI should be used with MTX. In the PsA and AS trials, the presence or absence of concomitant MTX did not appear to influence clinical efficacy and safety parameters *[see Drug Interactions (7.1) and Clinical Studies (14.1)]*.

When induction doses of 200-mg and 100-mg SIMPONI at week 0 and 2, respectively, followed by maintenance doses of 100-mg SIMPONI every 4 weeks were administered subcutaneously in patients with UC, serum golimumab concentrations reached steady-state by week 8 after the first maintenance dose. Treatment with 100-mg SIMPONI subcutaneous every 4 weeks during maintenance resulted in a mean steady-state trough serum concentration of approximately 1.8 ± 1.1 mcg/mL.

Effect of Weight on Pharmacokinetics

Population PK analyses showed there was a trend toward higher apparent clearance of SIMPONI with increasing weight. Treatment with the recommended maintenance dose regimen of SIMPONI 100 mg in UC patients did not result in meaningful differences in clinical efficacy among different weight groups. Across the PsA and AS populations, no meaningful differences in clinical efficacy were observed among the subgroups by weight quartile. The RA trial in MTX-experienced and TNF-blocker-naïve patients (Trial RA-2) did show evidence of a reduction in clinical efficacy with increasing body weight, but this effect was observed for both tested doses of SIMPONI (50 mg and 100 mg). There is no need to adjust the dosage of SIMPONI based on a patient's weight.

Special Populations

Population PK analyses suggested no PK differences between male and female patients after body-weight adjustment in the RA, PsA and UC trials. In the AS trial, female patients showed

13% higher apparent clearance than male patients after body-weight adjustment. Subgroup analysis based on gender showed that both female and male patients achieved clinically significant response at the proposed clinical dose. Dosage adjustment based on gender is not needed.

Population PK analyses indicated that PK parameters of SIMPONI were not influenced by age in adult patients. Patients with age ≥ 65 years had apparent clearance of SIMPONI similar to patients with age < 65 years. No ethnicity-related PK differences were observed between Caucasians and Asians, and there were too few patients of other races to assess for PK differences.

No formal trial of the effect of renal or hepatic impairment on the PK of golimumab was conducted.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term animal studies of golimumab have not been conducted to evaluate its carcinogenic potential. Mutagenicity studies have not been conducted with golimumab. A fertility study conducted in mice using an analogous anti-mouse TNFα antibody showed no impairment of fertility.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Rheumatoid Arthritis

The efficacy and safety of SIMPONI were evaluated in 3 multicenter, randomized, double-blind, controlled trials (Trials RA-1, RA-2, and RA-3) in 1542 patients ≥ 18 years of age with moderately to severely active RA, diagnosed according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria, for at least 3 months prior to administration of trial agent. Patients were required to have at least 4 swollen and 4 tender joints. SIMPONI was administered subcutaneously at doses of 50 mg or 100 mg every 4 weeks. Double-blinded controlled efficacy data were collected and analyzed through Week 24. Patients were allowed to continue stable doses of concomitant low dose corticosteroids (equivalent to ≤ 10 mg of prednisone a day) and/or NSAIDs and patients may have received oral MTX during the trials.

Trial RA-1 evaluated 445 patients who were previously treated (at least 8 to 12 weeks prior to administration of trial agent) with one or more doses of a biologic TNF blocker without a serious adverse reaction. Patients may have discontinued the biologic TNF blocker for a variety of reasons. Patients were randomized to receive placebo (N=150), SIMPONI 50 mg (N=147), or SIMPONI 100 mg (N=148). Patients were allowed to continue stable doses of concomitant MTX, sulfasalazine (SSZ), and/or hydroxychloroquine (HCQ) during the trial. The use of other DMARDs including cytotoxic agents or other biologics was prohibited.

Trial RA-2 evaluated 444 patients who had active RA despite a stable dose of at least 15 mg/week of MTX and who had not been previously treated with a biologic TNF blocker. Patients were randomized to receive background MTX (N=133), SIMPONI 50 mg + background MTX (N=89), SIMPONI 100 mg + background MTX (N=89), or SIMPONI 100 mg monotherapy (N=133). The use of other DMARDs including SSZ, HCQ, cytotoxic agents, or other biologics was prohibited.

Trial RA-3 evaluated 637 patients with active RA who were MTX naïve and had not previously been treated with a biologic TNF blocker. Patients were randomized to receive MTX (N=160), SIMPONI 50 mg + MTX (N=159), SIMPONI 100 mg + MTX (N=159), or SIMPONI 100 mg monotherapy (N=159). For patients receiving MTX, MTX was administered at a dose of 10 mg/week beginning at Week 0 and increased to 20 mg/week by Week 8. The use of other DMARDs including SSZ, HCQ, cytotoxic agents, or other biologics was prohibited.

The primary endpoint in Trial RA-1 and Trial RA-2 was the percentage of patients achieving an ACR 20 response at Week 14 and the primary endpoint in Trial RA-3 was the percentage of patients achieving an ACR 50 response at Week 24.

In Trials RA-1, RA-2, and RA-3, the median duration of RA disease was 9.4, 5.7, and 1.2 years and 99%, 75%, and 54% of the patients used at least one DMARD in the past, respectively. Approximately 77% and 57% of patients received concomitant NSAIDs and low dose corticosteroids, respectively, in the 3 pooled RA trials.

Clinical Response

In the 3 RA trials, a greater percentage of patients treated with the combination of SIMPONI and MTX achieved ACR responses at Week 14 (Trials RA-1 and RA-2) and Week 24 (Studies RA-1, RA-2, and RA-3) versus patients treated with the MTX alone. There was no clear evidence of improved ACR response with the higher SIMPONI dose group (100 mg) compared to the lower SIMPONI dose group (50 mg). In Trials RA-2 and RA-3, the SIMPONI monotherapy groups were not statistically different from the MTX monotherapy groups in ACR responses. Table 2 shows the proportion of patients with the ACR response for the SIMPONI 50-mg and control groups in Trials RA-1, RA-2, and RA-3. In the subset of patients who received SIMPONI in combination with MTX in Trial RA-1, the proportion of patients achieving ACR 20, 50 and 70 responses at Week 14 were 40%, 18%, and 12%, respectively, in the SIMPONI 50-mg + MTX group (N=101) compared with 17%, 6%, and 2%, respectively, in the placebo + MTX group (N=103). Table 3 shows the percent improvement in the components of the ACR response criteria for the SIMPONI 50-mg + MTX and MTX groups in Trial RA-2. The percentage of patients achieving ACR 20 responses by visit for Trial RA-2 is shown in Figure 1. ACR 20 responses were observed in 38% of patients in the SIMPONI 50-mg + MTX group at the first assessment (Week 4) after the initial SIMPONI administration.

Table 2: Trials RA-1, RA-2, and RA-3 Proportion of Patients with an ACR Response[a]

	Trial RA-1 Active RA previously treated with one or more doses of TNF blockers		Trial RA-2 Active RA, despite MTX		Trial RA-3 Active RA, MTX Naïve	
	Placebo ± DMARDs[b]	SIMPONI 50 mg ± DMARDs[b]	Background MTX	SIMPONI 50 mg + Background MTX	MTX	SIMPONI 50 mg + MTX
N[c]	150	147	133	89	160	159
ACR 20						
Week 14	18%	35%	33%	55%	NA[e]	NA[e]
Week 24	16%	31%	28%	60%	49%	62%
ACR 50						
Week 14	7%	15%	10%	35%	NA[e]	NA[e]
Week 24	4%	16%	14%	37%	29%	40%
ACR 70						
Week 14	2%	10%	4%	13%	NA[e]	NA[e]
Week 24	2%	9%	5%	20%	16%	24%[d]

[a] Approximately 78% and 58% of the patients received concomitant NSAIDs and low dose corticosteroids (equivalent to ≤ 10 mg of prednisone a day), respectively, during the 3 pooled RA trials.

[b] DMARDs in Trial RA-1 included MTX, HCQ, and/or SSZ (about 68%, 8%, and 5% of patients received MTX, HCQ, and SSZ, respectively).

[c] N reflects randomized patients.

[d] Not significantly different from MTX monotherapy.

[e] NA = Not applicable, as data was not collected at Week 14 in Trial RA-3.

Table 3: Trial RA-2 ─ Median Percent Improvement from Baseline in the Individual ACR Components at Week 14[a]

	Background MTX	SIMPONI 50 mg + Background MTX
N[b]	133	89
Number of swollen joints (0-66)		
Baseline	12	13
Week 14	38%	62%
Number of tender joints (0-68)		
Baseline	21	26
Week 14	30%	60%
Patient's assessment of pain (0-10)		
Baseline	5.7	6.1
Week 14	18%	55%
Patient's global assessment of disease activity (0-10)		
Baseline	5.3	6.0
Week 14	15%	45%
Physician's global assessment of disease activity (0-10)		
Baseline	5.7	6.1
Week 14	35%	55%
HAQ score (0-3)		
Baseline	1.25	1.38
Week 14	10%	29%

Table 3: Trial RA-2 ─ Median Percent Improvement from Baseline in the Individual ACR Components at Week 14[a]

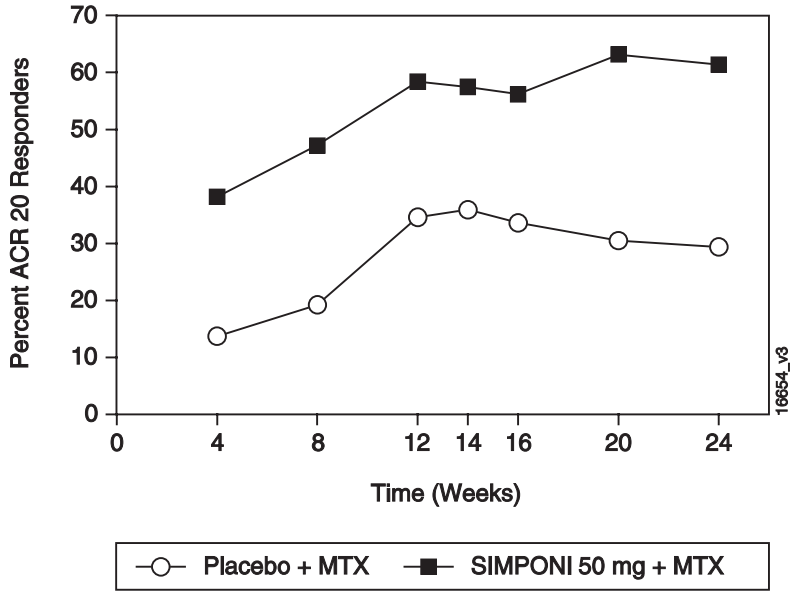
	Background MTX	SIMPONI 50 mg + Background MTX
CRP (mg/dL)		
Baseline	0.8	1.0
Week 14	2%	44%

Note: Baseline values are medians.

[a] In Trial RA-2, about 70% and 85% of patients received concomitant low dose corticosteroids (equivalent to ≤ 10 mg of prednisone a day) and/or NSAIDs during the trials, respectively.

[b] N reflects randomized patients; actual number of patients evaluable for each endpoint may vary.

Figure 1: Trial RA-2 – Percentage of Patients Achieving ACR 20 Response by Visit: Randomized Patients*



* The same patients may not have responded at each timepoint.

Physical Function Response in Patients with RA

In Trials RA-1 and RA-2, the SIMPONI 50-mg groups demonstrated a greater improvement compared to the control groups in the change in mean Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) score from baseline to Week 24: 0.23 vs. 0.03 in RA-1, 0.47 vs. 0.13 in RA-2, respectively. Also in Trials RA-1 and RA-2, the SIMPONI 50-mg groups compared to the control groups had a greater proportion of HAQ responders (change from baseline > 0.22) at Week 24: 43% vs. 27%, 65% vs. 35%, respectively.

14.2 Psoriatic Arthritis

The safety and efficacy of SIMPONI were evaluated in a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 405 adult patients with moderately to severely active PsA (≥ 3 swollen

joints and ≥ 3 tender joints) despite NSAID or DMARD therapy (Trial PsA). Patients in this trial had a diagnosis of PsA for at least 6 months with a qualifying psoriatic skin lesion of at least 2 cm in diameter. Previous treatment with a biologic TNF blocker was not allowed. Patients were randomly assigned to placebo (N=113), SIMPONI 50 mg (N=146), or SIMPONI 100 mg (N=146) given subcutaneously every 4 weeks. Patients were allowed to receive stable doses of concomitant MTX (≤ 25 mg/week), low dose oral corticosteroids (equivalent to ≤ 10 mg of prednisone a day), and/or NSAIDs during the trial. The use of other DMARDs including SSZ, HCQ, cytotoxic agents, or other biologics was prohibited. The primary endpoint was the percentage of patients achieving ACR 20 response at Week 14. Placebo-controlled efficacy data were collected and analyzed through Week 24.

Patients with each subtype of PsA were enrolled, including polyarticular arthritis with no rheumatoid nodules (43%), asymmetric peripheral arthritis (30%), distal interphalangeal (DIP) joint arthritis (15%), spondylitis with peripheral arthritis (11%), and arthritis mutilans (1%). The median duration of PsA disease was 5.1 years, 78% of patients received at least one DMARD in the past, and approximately 48% of patients received MTX, and 16% received low dose oral steroids.

Clinical Response in Patients with PsA

SIMPONI ± MTX, compared with placebo ± MTX, resulted in significant improvement in signs and symptoms as demonstrated by the proportion of patients with an ACR 20 response at Week 14 in Trial PsA (see Table 4). There was no clear evidence of improved ACR response with the higher SIMPONI dose group (100 mg) compared to the lower SIMPONI dose group (50 mg). ACR responses observed in the SIMPONI-treated groups were similar in patients receiving and not receiving concomitant MTX. Similar ACR 20 responses at Week 14 were observed in patients with different PsA subtypes. However, the number of patients with arthritis mutilans was too small to allow meaningful assessment. SIMPONI 50-mg treatment also resulted in significantly greater improvement compared with placebo for each ACR component in Trial PsA (Table 5). Treatment with SIMPONI resulted in improvement in enthesitis and skin manifestations in patients with PsA. However, the safety and efficacy of SIMPONI in the treatment of patients with plaque psoriasis has not been established.

The percentage of patients achieving ACR 20 responses by visit for Trial PsA is shown in Figure 2. ACR 20 responses were observed in 31% of patients in the SIMPONI 50-mg + MTX group at the first assessment (Week 4) after the initial SIMPONI administration.

Table 4: Trial PsA - Proportion of Patients with ACR Responses

	Placebo ± MTX[a]	**SIMPONI 50 mg ± MTX[a]**
N[b]	113	146
ACR 20		
Week 14	**9%**	**51%**
Week 24	12%	52%
ACR 50		

Table 4: Trial PsA - Proportion of Patients with ACR Responses

	Placebo ± MTX[a]	SIMPONI 50 mg ± MTX[a]
Week 14	2%	30%
Week 24	4%	32%
ACR 70		
Week 14	1%	12%
Week 24	1%	19%

[a] In Trial PsA, about 48%, 16%, and 72% of the patients received stable doses of MTX (≤ 25 mg/week), low dose corticosteroids (equivalent to ≤ 10 mg of prednisone a day), and NSAIDs, respectively.

[b] N reflects randomized patients.

Bold text indicates primary endpoint.

Table 5: Trial PsA - Percent Improvement in ACR Components at Week 14

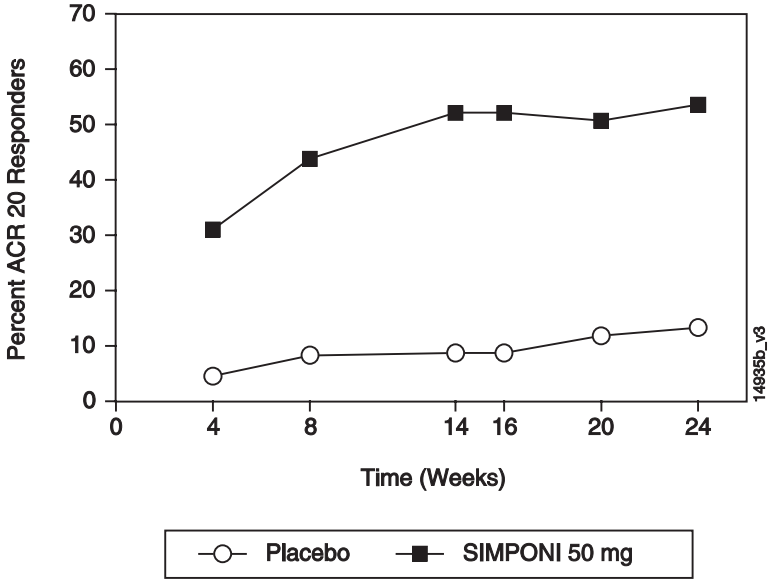
	Placebo ± MTX[a]	SIMPONI 50 mg ± MTX[a]
N[b]	113	146
Number of swollen joints (0-66)		
Baseline	10.0	11.0
Week 14	8%	60%
Number of tender joints (0-68)		
Baseline	18.0	19.0
Week 14	0%	54%
Patient's assessment of pain (0-10)		
Baseline	5.4	5.8
Week 14	-1%	48%
Patient's global assessment of disease activity (0-10)		
Baseline	5.2	5.2
Week 14	2%	49%
Physician's global assessment of disease activity (0-10)		
Baseline	5.2	5.4
Week 14	7%	59%
HAQ score (0-10)		
Baseline	1.0	1.0
Week 14	0%	28%
CRP (mg/dL) (0-10)		
Baseline	0.6	0.6
Week 14	0%	40%

Note: Baseline are median values.

[a] In Trial PsA, about 48%, 16%, and 78% of the patients received stable doses of MTX (≤ 25 mg/week), low dose corticosteroids (equivalent to ≤ 10 mg of prednisone a day), and NSAIDs, respectively.

[b] N reflects randomized patients; actual number of patients evaluable for each endpoint may vary by timepoint.

Figure 2: Trial PsA – Percentage of ACR 20 PsA Responders by Visit: Randomized Patients*



* The same patients may not have responded at each timepoint.

Physical Function Response in Patients with PsA

In Trial PsA, SIMPONI 50 mg demonstrated a greater improvement compared to placebo in the change in mean Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) score from baseline to Week 24 (0.33 and -0.01, respectively). In addition, the SIMPONI 50-mg group compared to the placebo group had a greater proportion of HAQ responders (≥ 0.3 change from baseline) at Week 24: 43% vs. 22%, respectively.

14.3 Ankylosing Spondylitis

The safety and efficacy of SIMPONI were evaluated in a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 356 adult patients with active ankylosing spondylitis according to modified New York criteria for at least 3 months (Trial AS). Patients had symptoms of active disease [defined as a Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 and VAS for total back pain of ≥ 4, on scales of 0 to 10 cm] despite current or previous NSAID therapy. Patients were excluded if they were previously treated with a biologic TNF blocker or if they had complete ankylosis of the spine. Patients were randomly assigned to placebo (N=78), SIMPONI 50 mg (N=138), or SIMPONI 100 mg (N=140) administered subcutaneously every 4 weeks. Patients were allowed to continue stable doses of concomitant MTX, sulfasalazine (SSZ), hydroxychloroquine (HCQ), low dose corticosteroids (equivalent to < 10 mg of prednisone a day), and/or NSAIDs during the trial. The use of other DMARDs including cytotoxic agents or other biologics was prohibited.

The primary endpoint was the percentage of patients achieving an ASsessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) 20 response at Week 14. Placebo-controlled efficacy data were collected and analyzed through Week 24.

In Trial AS, the median duration of AS disease was 5.6 years, median duration of inflammatory back pain was 12 years, 83% were HLA-B27 positive, 24% had prior joint surgery or procedure, and 55% received at least one DMARD in the past. During the trial, the use of concomitant DMARDs and/or NSAIDs was as follows: MTX (20%), SSZ (26%), HCQ (1%), low dose oral steroids (16%), and NSAIDs (90%).

Clinical Response in Patients with AS

In Trial AS, SIMPONI ± DMARDs treatment, compared with placebo ± DMARDs, resulted in a significant improvement in signs and symptoms as demonstrated by the proportion of patients with an ASAS 20 response at Week 14 (see Table 6). There was no clear evidence of improved ASAS response with the higher SIMPONI dose group (100 mg) compared to the lower SIMPONI dose group (50 mg). Table 7 shows the percent improvement in the components of the ASAS response criteria for the SIMPONI 50 mg ± DMARDs and placebo ± DMARDs groups in Trial AS.

The percentage of patients achieving ASAS 20 responses by visit for Trial AS is shown in Figure 3. ASAS 20 responses were observed in 48% of patients in the SIMPONI 50-mg + MTX group at the first assessment (Week 4) after the initial SIMPONI administration.

Table 6: Trial AS – Proportion of ASAS Responders at Weeks 14 and 24

	Placebo ± DMARDs[a]	**SIMPONI 50 mg ± DMARDs[a]**
N[b]	78	138
Responders, % of patients		
ASAS 20		
Week 14	**22%**	**59%**
Week 24	23%	56%
ASAS 40		
Week 14	15%	45%
Week 24	15%	44%

[a] During the trial, the concomitant use of stable doses of DMARDS was as follows: MTX (21%), SSZ (25%), and HCQ (1%). About 16% and 89% of patients received stable doses of low dose oral steroids and NSAIDs during the trial, respectively.

[b] N reflects randomized patients.

Bold text indicates primary endpoint.

Table 7: Trial AS ─ Median Percent Improvement in ASAS Components at Week 14

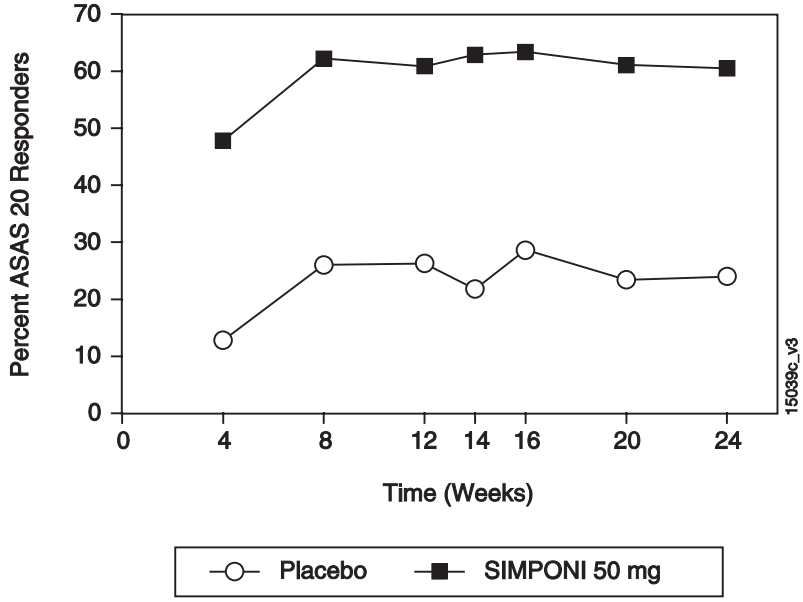
	Placebo ± DMARDs[a]	**SIMPONI 50 mg ± DMARDs[a]**
N[b]	78	138
ASAS components		
Patient global assessment (0-10)		
Baseline	7.2	7.0
Week 14	13%	47%

Table 7: Trial AS ─ Median Percent Improvement in ASAS Components at Week 14

	Placebo ± DMARDs[a]	SIMPONI 50 mg ± DMARDs[a]
Total back pain (0-10)		
Baseline	7.6	7.5
Week 14	9%	50%
BASFI (0-10)[c]		
Baseline	4.9	5.0
Week 14	-3%	37%
Inflammation (0-10)[d]		
Baseline	7.1	7.1
Week 14	6%	59%

[a] During the trial, the concomitant use of stable doses of DMARDS was as follows: MTX (21%), SSZ (25%), and HCQ (1%). About 16% and 89% of patients received stable doses of low dose oral steroids and NSAIDs during the trial, respectively.
[b] N reflects randomized patients.
[c] BASFI is Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.
[d] Inflammation is the mean of 2 patient-reported stiffness self-assessments in the Bath AS Disease Activity Index (BASDAI).

Figure 3: Trial AS – Percentage of AS Patients Achieving ASAS 20 Response by Visit: Randomized Patients*



* The same patients may not have responded at each timepoint.

14.4 Ulcerative Colitis

The safety and efficacy of SIMPONI were evaluated in 2 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients ≥ 18 years of age (Trials UC-1 and UC-2).

Trial UC-1 was an induction trial conducted in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC), defined as a Mayo score of 6 to 12 [the Mayo score ranges from 0 to

12 and has 4 subscales that are each scored from 0 (normal) to 3 (most severe): stool frequency, rectal bleeding, findings on endoscopy, and physician global assessment]. At baseline, subjects also had an endoscopy subscore of 2 or 3 on a 3-point scale (an endoscopy score of 2 is defined by marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions; and a score of 3 is defined by spontaneous bleeding, ulceration). Patients were corticosteroid dependent (i.e., an inability to successfully taper corticosteroids without a return of the symptoms of UC) or had an inadequate response to or had failed to tolerate at least one of the following therapies: oral aminosalicylates, oral corticosteroids, azathioprine, or 6-mercaptopurine.

Trial UC-1 was divided into 2 parts. In Part 1 (dose finding), patients were randomized to one of 4 treatment groups: 400 mg SIMPONI administered subcutaneously (SC) at Week 0 and 200 mg at Week 2 (400/200 mg), 200-mg SIMPONI SC at Week 0 and 100 mg at Week 2 (200/100 mg), 100-mg SIMPONI SC at Week 0 and 50 mg at Week 2 (100/50 mg), or placebo SC at Weeks 0 and 2. In Part 2 (dose confirming), efficacy was evaluated in 761 patients who were randomized to receive either 400 mg SIMPONI SC at Week 0 and 200 mg at Week 2, 200-mg SIMPONI SC at Week 0 and 100 mg at Week 2, or placebo SC at Weeks 0 and 2. SIMPONI 100/50-mg SC was not evaluated in Part 2; its safety and effectiveness has not been established in UC. Concomitant stable doses of oral aminosalicylates (5-ASA), oral corticosteroids (less than 40 mg/day), azathioprine (AZA), 6-mercaptopurine (6-MP), and/or methotrexate (MTX) were permitted. Patients who received previous TNF inhibitors were excluded. The primary endpoint was the percent of patients in clinical response at Week 6, defined as a decrease from baseline in the Mayo score by $\geq 30\%$ and ≥ 3 points, accompanied by a decrease in the rectal bleeding subscore of ≥ 1 or a rectal bleeding subscore of 0 (no blood seen) or 1 (streaks of blood with stool less than half the time).

Trial UC-2 was a randomized-withdrawal maintenance trial that evaluated 456 patients who achieved clinical response with SIMPONI induction and tolerated SIMPONI treatment. Patients were randomized to receive SIMPONI 50 mg, SIMPONI 100 mg or placebo administered subcutaneously every 4 weeks. Concomitant stable doses of oral aminosalicylates, azathioprine, 6-mercaptopurine, and/or methotrexate were permitted. Corticosteroids were to be tapered at the start of the maintenance trial. The primary endpoint was the percent of patients maintaining clinical response through Week 54.

Clinical Response, Clinical Remission and Improvement of Endoscopic Appearance of the Mucosa

In Trial UC-1, a greater proportion of patients achieved clinical response, clinical remission and had improvement of endoscopic appearance of the mucosa at Week 6 in the SIMPONI 200/100-mg group compared with the placebo group. The SIMPONI 400/200-mg group did not demonstrate additional clinical benefit over the SIMPONI 200/100-mg group. Clinical response was defined as a decrease from baseline in the Mayo score of $\geq 30\%$ and ≥ 3 points, accompanied by a decrease in the rectal bleeding subscore of ≥ 1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1. Clinical remission was defined as a Mayo score ≤ 2 points, with no individual subscore

> 1. Improvement of endoscopic appearance of the mucosa was defined as a Mayo endoscopy subscore of 0 (normal or inactive disease) or 1 (erythema, decreased vascular pattern, mild friability).

In Trial UC-2, a greater proportion of patients maintained clinical response through Week 54 in the SIMPONI 100-mg group compared with the placebo group. In Trial UC-2, SIMPONI-treated patients in clinical response (which included the subset of patients in clinical remission) in Trial UC-1, were again assessed for clinical remission at Week 30 and Week 54. A greater proportion of patients had clinical remission at both Weeks 30 and 54 without demonstrating a loss of response at any time point through Week 54 in the SIMPONI 100-mg group compared with the placebo group.

These results are shown in Table 8 below.

Table 8: The Proportion of Patients with UC in Clinical Response, Clinical Remission and with Improvement of Endoscopic Appearance of the Mucosa in Trials UC-1 and UC-2

Trial UC-1 (6-Week Induction Trial)			
	Placebo N=251	**SIMPONI 200/100 mg N=253**	**Treatment difference (95% C.I.)**
Clinical response[a] at Week 6	30%	51%	21% (12%, 29%)[*]
Clinical remission[a] at Week 6	6%	18%	11% (6%, 17%)[*]
Improvement of endoscopic appearance of the mucosa at Week 6[a]	29%	42%	14% (5%, 22%)[†]
Trial UC-2 (54-Week Maintenance Trial)[b]			
	Placebo N=154	**SIMPONI 100 mg N=151**	**Treatment difference (95% C.I.)**
Clinical response[a] through Week 54[c]	31%	50%	19% (8%, 29%)[‡]
Clinical remission[a] at both Week 30 and Week 54[d]	16%	28%	12% (3%, 21%)[§]

[*] $p<0.0001$; [†] $p=0.0014$; [‡] $p<0.001$; [§] $p=0.004$

[a] Patients who had a prohibited change in concomitant UC medication, an ostomy or colectomy, discontinued trial agent due to lack of therapeutic effect, or a dose adjustment in Trial UC-2 were considered not to be in clinical response, clinical remission or have an improvement in endoscopic appearance of the mucosa from the time of the event onward.

[b] Results in Trial UC-2 are based on patients who were in clinical response to SIMPONI at trial entry.

[c] Patients were assessed for UC disease activity by partial Mayo score every 4 weeks (loss of response was confirmed by endoscopy). Therefore, a patient who maintained clinical response was in response at each evaluation through Week 54.

[d] A patient had to be in remission at both Weeks 30 and 54 (without demonstrating a loss of response at any time point through Week 54) to achieve sustained remission.

15 REFERENCES

1. SEER [database online]. US Population Data – 1969-2004. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Release date: January 3, 2007. Available at: http//seer.cancer.gov/popdata/.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each SIMPONI prefilled autoinjector or prefilled syringe is packaged in a light-blocking, cardboard outer carton. SIMPONI is available in packs of 1 single-dose prefilled syringe or 1 single-dose prefilled SmartJect autoinjector. Both the prefilled syringe and the SmartJect autoinjector are for single use and are not to be divided.

Prefilled SmartJect Autoinjector

- Each 50-mg single-dose SmartJect autoinjector contains a prefilled glass syringe (27 gauge ½ inch) providing 50 mg of SIMPONI per 0.5 mL of solution. The NDC number for the 50-mg prefilled SmartJect autoinjector is 57894-070-02.
- Each 100-mg single-dose SmartJect autoinjector contains a prefilled glass syringe (27-gauge ½-inch) providing 100 mg of SIMPONI per 1 mL of solution. The NDC number for the 100 mg prefilled SmartJect autoinjector is 57894-071-02.

Prefilled Syringe

- Each 50-mg single-dose prefilled glass syringe (27-gauge ½-inch) contains 50 mg of SIMPONI per 0.5 mL of solution. The NDC number for the 50-mg prefilled syringe is 57894-070-01.
- Each 100-mg single-dose prefilled glass syringe (27-gauge ½-inch) contains 100 mg of SIMPONI per 1 mL of solution. The NDC number for the 100-mg prefilled syringe is 57894-071-01.

Storage and Handling

SIMPONI must be refrigerated at 2 ºC to 8 ºC (36 ºF to 46 ºF) and protected from light. Keep the product 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.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use)

Patients should be advised of the potential benefits and risks of SIMPONI. Physicians should instruct their patients to read the Medication Guide before starting SIMPONI therapy and to read it each time the prescription is renewed.

Infections

Inform patients that SIMPONI may lower the ability of their immune system to fight infections. Instruct the patient of the importance of contacting their doctor if they develop any symptoms of infection, including tuberculosis, invasive fungal infections, and hepatitis B reactivation.

Malignancies

Patients should be counseled about the risk of lymphoma and other malignancies while receiving SIMPONI.

Allergic Reactions

Advise latex-sensitive patients that the needle cover on the prefilled syringe as well as the prefilled syringe in the prefilled SmartJect autoinjector contains dry natural rubber (a derivative of latex).

Other Medical Conditions

Advise patients to report any signs of new or worsening medical conditions such as congestive heart failure, demyelinating disorders, autoimmune diseases, liver disease, cytopenias, or psoriasis.

Instructions for Safe Administration

The first self-injection should be performed under the supervision of a qualified healthcare professional. If a patient or caregiver is to administer SIMPONI, he/she should be instructed in injection techniques and their ability to inject subcutaneously should be assessed to ensure the proper administration of SIMPONI.

Advise the patient to read the FDA-approved Instructions for Use and provide the following instructions to patients:

- Prior to use, remove the prefilled syringe or the prefilled SmartJect autoinjector from the refrigerator and allow SIMPONI to sit at room temperature outside of the carton for 30 minutes and out of the reach of children.

- Do not warm SIMPONI in any other way. For example, do not warm SIMPONI in a microwave or in hot water.

- Do not remove the prefilled syringe needle cover or SmartJect autoinjector cap while allowing SIMPONI to reach room temperature. Remove these immediately before injection.

- Do not pull the autoinjector away from the skin until you hear a first “click” sound and then a second “click” sound (the injection is finished and the needle is pulled back). It usually takes about 3 to 6 seconds but may take up to 15 seconds for you to hear the second “click” after the first “click”. If the autoinjector is pulled away from the skin before the injection is completed, a full dose of SIMPONI may not be administered.

- A puncture-resistant container for disposal of needles and syringes should be used. Patients or caregivers should be instructed in the technique of proper syringe and needle disposal, and be advised not to reuse these items.

Manufactured by:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044
US License No. 1864

© Janssen Biotech, Inc. 2014

MEDICATION GUIDE
SIMPONI® (SIM-po-nee)
(golimumab)
injection, for subcutaneous use

What is the most important information I should know about SIMPONI?

SIMPONI is a medicine that affects your immune system. SIMPONI can lower the ability of your immune system to fight infections. Some people have serious infections while taking SIMPONI, including tuberculosis (TB), and infections caused by bacteria, fungi, or viruses that spread throughout their body. Some people have died from these serious infections.

- Your doctor should test you for TB and hepatitis B before starting SIMPONI.
- Your doctor should monitor you closely for signs and symptoms of TB during treatment with SIMPONI.

You should not start taking SIMPONI if you have any kind of infection unless your doctor says it is okay.

Before starting SIMPONI, tell your doctor if you:

- think you have an infection or have symptoms of an infection such as:
  - fever, sweat, or chills
  - muscle aches
  - cough
  - shortness of breath
  - blood in phlegm
  - weight loss
  - warm, red, or painful skin or sores on your body
  - diarrhea or stomach pain
  - burning when you urinate or urinate more often than normal
  - feel very tired
- are being treated for an infection
- get a lot of infections or have infections that keep coming back
- have diabetes, HIV, or a weak immune system. People with these conditions have a higher chance for infections.
- have TB, or have been in close contact with someone with TB
- live, have lived, or traveled to certain parts of the country (such as the Ohio and Mississippi River valleys and the Southwest) where there is an increased chance for getting certain kinds of fungal infections (histoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomycosis). These infections may happen or become more severe if you use SIMPONI. Ask your doctor if you do not know if you have lived in an area where these infections are common.
- have or have had hepatitis B
- use the medicine ORENCIA (abatacept), KINERET (anakinra), ACTEMRA (tocilizumab) or RITUXAN (rituximab)

After starting SIMPONI, call your doctor right away if you have any symptoms of an infection. SIMPONI can make you more likely to get infections or make worse any infection that you have.

Cancer

- For children and adults taking TNF-blocker medicines, including SIMPONI, the chances of getting cancer may increase.
- There have been cases of unusual cancers in children and teenage patients taking TNF-blocking agents.
- People with inflammatory diseases including rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis, especially those with very active disease, may be more likely to get lymphoma.
- Some people receiving medicines that are like SIMPONI, called TNF blockers, developed a rare type of cancer called hepatosplenic T cell lymphoma. This type of cancer often results in death. Most of these people were male teenagers or young men. Also, most people were being treated for Crohn's disease or ulcerative colitis with a TNF blocker and another medicine called azathioprine or 6 mercaptopurine (6 MP).
- Some people treated with SIMPONI have developed certain kinds of skin cancer. If any changes in the appearance of your skin or growths on your skin occur during or after your treatment with SIMPONI, tell your doctor.
- You should see your doctor periodically for skin examinations, especially if you have a history of skin cancer.

What is SIMPONI?

SIMPONI is a prescription medicine called a Tumor Necrosis Factor (TNF) blocker. SIMPONI is used in adults:

- with the medicine methotrexate to treat moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA)

- to treat active psoriatic arthritis (PsA) alone or with methotrexate
- to treat active ankylosing spondylitis (AS)
- with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) when certain other UC medicines have not worked well enough **OR** cannot be tolerated, **OR** if it is necessary to continue taking steroid medicines:
  - to begin helping some of your symptoms.
  - in people who respond to SIMPONI, to get their UC under control (induce remission) and keep UC under control (sustain remission).
  - to begin to improve the way the lining of your large intestine looks to your doctor during colonoscopy.

You may continue to use other medicines that help treat your condition while taking SIMPONI, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and prescription steroids, as recommended by your doctor.

What should I tell my doctor before starting treatment with SIMPONI?

SIMPONI may not be right for you. Before starting SIMPONI, tell your doctor about all your medical conditions, including if you:

- have an infection (see "What is the most important information I should know about SIMPONI?").
- have or have had lymphoma or any other type of cancer.
- have or had heart failure.
- have or have had a condition that affects your nervous system, such as multiple sclerosis or Guillain-Barré syndrome.
- have recently received or are scheduled to receive a vaccine. People taking SIMPONI should not receive live vaccines or treatment with a weakened bacteria (such as BCG for bladder cancer). People taking SIMPONI can receive non-live vaccines.
- have a baby and you were using SIMPONI during your pregnancy. Tell your baby's doctor before your baby receives any vaccine. Your baby may have an increased chance of getting an infection for up to 6 months after birth.
- are allergic to rubber or latex. The needle cover on the prefilled syringe and SmartJect® autoinjector contains dry natural rubber.
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if SIMPONI will harm your unborn baby.
- are breastfeeding. You and your doctor should decide if you will take SIMPONI or breastfeed. You should not do both without talking to your doctor first.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements.

Especially, tell your doctor if you:

- use ORENCIA (abatacept) or KINERET (anakinra). You should not take SIMPONI while you are also taking ORENCIA (abatacept) or KINERET (anakinra).
- use other TNF-blocker medicines, including REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab), ENBREL (etanercept), or CIMZIA (certolizumab pegol).
- receive RITUXAN (rituximab) or ACTEMRA (tocilizumab).

Ask your doctor if you are not sure if your medicine is one listed above.

Keep a list of all your medications with you to show your doctor and pharmacist each time you get a new medicine.

How should I use SIMPONI?

- SIMPONI is given as an injection under the skin (subcutaneous injection).
- If your doctor decides that you or a caregiver may be able to give your injections of SIMPONI at home, you should receive training on the right way to prepare and inject SIMPONI. Do not try to inject SIMPONI yourself until you have been shown the right way to give the injections by your doctor or nurse.
- Use SIMPONI exactly as prescribed by your doctor. Your doctor will tell you how much SIMPONI to inject and when to inject it depending on your medical condition.
- SIMPONI comes in a prefilled syringe or SmartJect autoinjector. Your doctor will prescribe the type that is best for

you.

- See the detailed **Instructions for Use** that comes with your SIMPONI for information about the right way to prepare and give your SIMPONI injections at home.
- Do not miss any doses of SIMPONI. If you forget to use SIMPONI, inject your dose as soon as you remember. Then, take your next dose at your regular scheduled time. In case you are not sure when to inject SIMPONI, call your doctor or pharmacist.

What are the possible side effects of SIMPONI?

SIMPONI can cause serious side effects, including:

See "**What is the most important information I should know about SIMPONI?**"

Hepatitis B infection in people who carry the virus in their blood.

- If you are a carrier of the hepatitis B virus (a virus that affects the liver), the virus can become active while you use SIMPONI. Your doctor should do blood tests before you start treatment with SIMPONI and while you are using SIMPONI. Tell your doctor if you have any of the following symptoms of a possible hepatitis B infection:
  - feel very tired
  - dark urine
  - skin or eyes look yellow
  - little or no appetite
  - vomiting
  - muscle aches
  - clay-colored bowel movements
  - fevers
  - chills
  - stomach discomfort
  - skin rash

Heart failure, including new heart failure or worsening of heart failure that you already have, can happen in people who use TNF-blocker medicines including SIMPONI. If you develop new or worsening heart failure with SIMPONI, you may need to be treated in a hospital, and it may result in death.

- If you have heart failure before starting SIMPONI, your condition should be watched closely during treatment with SIMPONI.
- Call your doctor right away if you get new or worsening symptoms of heart failure during treatment with SIMPONI (such as shortness of breath or swelling of your lower legs or feet, or sudden weight gain).

Nervous System Problems. Rarely, people using TNF-blocker medicines, including SIMPONI, have nervous system problems such as multiple sclerosis or Guillain-Barré syndrome. Tell your doctor right away if you get any of these symptoms:

- vision changes
- weakness in your arms or legs
- numbness or tingling in any part of your body

Immune System Problems. Rarely, people using TNF-blocker medicines have developed symptoms that are like the symptoms of Lupus. Tell your doctor if you have any of these symptoms:

- a rash on your cheeks or other parts of the body
- sensitivity to the sun
- new joint or muscle pains
- becoming very tired
- chest pain or shortness of breath
- swelling of the feet, ankles, or legs

Liver Problems. Liver problems can happen in people who use TNF-blocker medicines, including SIMPONI. These problems can lead to liver failure and death. Call your doctor right away if you have any of these symptoms:

- feel very tired
- skin or eyes look yellow
- poor appetite or vomiting
- pain on the right side of your stomach (abdomen)

Blood Problems. Low blood counts have been seen with TNF-blockers, including SIMPONI. Your body may not make enough blood cells that help fight infections or help stop bleeding. Symptoms include fever, bruising or bleeding easily, or looking pale. Your doctor will check your blood counts before and during treatment with SIMPONI.

Allergic Reactions. Allergic reactions can happen in people who use TNF-blocker medicines, including SIMPONI. Some reactions may be serious and can be life-threatening. Some of these reactions can happen after receiving your first dose of SIMPONI. Call your doctor right away if you have any of these symptoms of an allergic reaction:

- hives
- swollen face
- breathing trouble
- chest pain

Common side effects with SIMPONI include:

- upper respiratory infection (runny nose, sore throat, and hoarseness or laryngitis)
- reaction at the site of injection (redness, swelling, itching, pain, bruising, or tingling)
- viral infections such as flu and oral cold sores

Psoriasis. Some people using SIMPONI had new psoriasis or worsening of psoriasis they already had. Tell your doctor if you develop red scaly patches or raised bumps that are filled with pus. Your doctor may decide to stop your treatment with SIMPONI.

These are not all of the side effects with SIMPONI. Tell your doctor about any side effect that bothers you or does not go away. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to the FDA at 1-800-FDA-1088.

How do I store SIMPONI?

- Refrigerate SIMPONI at 36ºF to 46ºF (2ºC to 8ºC).
- Do not freeze SIMPONI.
- Keep SIMPONI in the carton to protect it from light when not being used.
- Do not shake SIMPONI.

Keep SIMPONI and all medicines out of the reach of children.

General Information about SIMPONI

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in the Medication Guide. Do not use SIMPONI for a condition for which it was not prescribed. Do not give SIMPONI to other people, even if they have the same condition that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about SIMPONI. If you would like more information, talk to your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about SIMPONI that is written for health professionals. For more information go to www.simponi.com or call 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736).

What are the ingredients in SIMPONI?

Active ingredient: golimumab.

Inactive ingredients: L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, sorbitol, polysorbate 80, and water for injection. SIMPONI does not contain preservatives.

Manufactured by: Janssen Biotech, Inc. Horsham, PA 19044 US License No. 1864 © Janssen Biotech, Inc. 2013

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: January 2016

SIMPONI（ゴリムマブ）皮下用注射液
処方情報の重要事項

この重要事項には，SIMPONI®の安全かつ有効な使用のために必要な情報がすべて記載されているわけではない。SIMPONI の全処方情報を参照すること。

SIMPONI（ゴリムマブ）皮下用注射液
米国における初回承認：2009 年

警告：重篤な感染症及び悪性腫瘍
枠囲み警告の詳細については全処方情報を参照すること。

- **SIMPONI 投与患者において入院又は死亡に至る重篤な感染症（結核［TB］，細菌性敗血症，深在性真菌感染症［ヒストプラスマ症など］，その他の日和見感染症など）が認められている（5.1）。**
- **重篤な感染症又は敗血症が発現した場合，SIMPONI の投与を中止すること（5.1）。**
- **潜伏 TB の検査を行い，陽性の場合には SIMPONI の投与を開始する前に TB に対する治療を行うこと（5.1）。**
- **治療開始前の潜伏 TB 検査が陰性であった場合でも，治療中すべての患者において活動性 TB の有無を観察すること（5.1）。**
- **本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人において，リンパ腫や他の悪性腫瘍が報告されており，中には致死的な症例もある。［警告及び使用上の注意（5.2）参照］。**

----------最近の主な変更点----------
警告及び使用上の注意（5.2）　　1/2017

効能・効果
SIMPONI は，以下の疾患を有する成人患者の治療に適応を有する腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤である。
- 中等度から重度の活動性関節リウマチ（RA）を有する成人患者（メトトレキサートとの併用）（1.1）
- 活動性乾癬性関節炎（PsA）（本剤単独又はメトトレキサートとの併用）（1.2）
- 活動性強直性脊椎炎（AS）（1.3）
- 前治療に対して効果不十分又は不耐容もしくはステロイド療法の継続が必要な中等度から重度の潰瘍性大腸炎（UC）のうち以下に該当するもの（1.4）
  - 臨床的改善の維持
  - 寛解導入療法中の粘膜内視鏡所見の改善
  - 臨床的寛解の導入
  - 寛解導入療法に反応した患者における臨床的寛解の達成，維持

用法・用量
- RA，PsA，及び AS：50 mg を月 1 回，皮下注射する（2.1）。
- UC：0 週時に 200 mg で開始し，2 週時に 100 mg，その後は 4 週ごとに 100 mg を皮下投与する（2.2）。

剤形及び規格

注射（3）：

- 50 mg/0.5 mL，単回使用プレフィルド SmartJect®オートインジェクター
- 50 mg/0.5 mL，単回使用プレフィルドシリンジ
- 100 mg/1 mL，単回使用プレフィルド SmartJect®オートインジェクター
- 100 mg/1 mL，単回使用プレフィルドシリンジ

禁忌

なし（4）

警告及び使用上の注意

- 重篤な感染症：活動性の感染症が認められる場合には SIMPONI 投与を開始しないこと。感染症が発現した場合，慎重な観察を行い，感染症が重篤化した場合は SIMPONI の投与を中止すること（5.1）。
- 深在性真菌感染症：真菌症が流行している地域に居住又は渡航する患者において，SIMPONI 投与中に全身性疾患が発現した場合，経験的抗真菌療法の開始について検討すること（5.1）。
- B 型肝炎ウイルスの再活性化：患者が HBV キャリアの場合，治療中及び治療後数カ月間にわたり観察を行うこと。再活性化が認められた場合，SIMPONI の投与を中止し，抗ウイルス療法を開始すること（5.1）。
- 悪性腫瘍：リンパ腫の発現率は，米国の一般集団よりも高かった。TNF 阻害剤投与患者において，他の悪性腫瘍の症例が認められている（5.2）。
- うっ血性心不全：悪化又は新規発現する可能性がある。症状の出現又は悪化が認められた場合，SIMPONI の投与を中止すること（5.3）。
- 脱髄疾患：悪化又は新規発現する可能性がある（5.4）。
- ループス様症候群：症状が発現した場合，SIMPONI の投与を中止すること（5.5）。
- 過敏症反応：アナフィラキシーを含む重篤な全身性過敏症反応が発現する可能性がある（5.10）。

副作用

最も一般的な副作用（発現率> 5%）：上気道感染症，鼻咽頭炎，注射部位反応（6.1）。

副作用が疑われる場合は，Janssen Biotech, Inc.（1-800-JANSSEN，1-800-526-7736）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に報告すること。

薬物相互作用

- アバタセプト：重篤な感染症の危険性が高まる（5.1，5.5，7.2）
- アナキンラ：重篤な感染症の危険性が高まる（5.1，5.6，7.2）
- 生ワクチン/治療用感染病原体：SIMPONI 投与中は使用を避けること（5.9，7.3）。

「患者への説明事項に関する情報」及び「投与法の手引き」については 17 項を参照すること。

改訂：2017 年 1 月

SIMPONI（ゴリムマブ）皮下用注射液
全処方情報：目次*
警告：重篤な感染症及び悪性腫瘍

1. 効能又は効果
  1.1 関節リウマチ
  1.2 乾癬性関節炎
  1.3 強直性脊椎炎
  1.4 潰瘍性大腸炎
2. 用法及び用量
  2.1 関節リウマチ，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎における用量
  2.2 中等度から重度の活動期潰瘍性大腸炎における用量
  2.3 安全性評価のための観察
  2.4 投与に関する重要な注意事項
3. 剤形及び規格
4. 禁忌
5. 警告及び使用上の注意
  5.1 重篤な感染症
  5.2 悪性腫瘍
  5.3 うっ血性心不全
  5.4 脱髄疾患
  5.5 自己免疫
  5.6 アバタセプトとの併用
  5.7 アナキンラとの併用
  5.8 生物学的 DMARD 間の薬剤変更
  5.9 血球減少症
  5.10 ワクチン接種/治療用感染病原体
  5.11 過敏症反応
6. 副作用
  6.1 臨床試験成績
  6.2 市販後の使用経験
7. 薬物相互作用
  7.1 メトトレキサート
  7.2 RA，PsA，AS 治療用の生物学的製剤
  7.3 生ワクチン/治療用感染病原体
  7.4 チトクローム P450 基質
8. 特殊集団への投与
  8.1 妊婦への投与
  8.3 授乳婦への投与
  8.4 小児への投与
  8.5 高齢者への投与
10. 過量投与
11. 性状
12. 臨床薬理
  12.1 作用機序
  12.2 薬力学

12.3　薬物動態
13. 非臨床毒性
13.1　がん原性，遺伝毒性，　受胎能への影響
14. 臨床試験
14.1　関節リウマチ
14.2　乾癬性関節炎
14.3　強直性脊椎炎
14.4　潰瘍性大腸炎
15. 参考文献
16. 包装/貯法及び取扱い
17. 患者への説明事項に関する情報

*全処方情報で省略されたセクション又はサブセクションは記載していない。

全処方情報

警告：重篤な感染症及び悪性腫瘍

重篤な感染症

SIMPONI®投与中の患者は，入院又は死亡に至るおそれがある重篤な感染症を発現する危険性が高い［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。重篤な感染症を発現した患者の大半は，メトトレキサート，コルチコステロイドなどの免疫抑制剤を併用していた。

重篤な感染症が発現した場合，SIMPONI の投与を中止すること。

SIMPONI を含む TNF 阻害剤で以下のような感染症が報告されている。

- **活動性結核（潜在結核の再活性化を含む）。結核感染患者は播種性結核又は肺外結核を発現することが多い。SIMPONI 投与前及び投与中に，潜在結核の検査を行うこと。SIMPONI の投与開始前に，潜在結核感染の治療を行うこと。**

- **深在性真菌感染症（ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症，カンジダ症，アスペルギルス症，ブラストミセス症，ニューモシスティス症を含む）。ヒストプラスマ症又はその他の深在性真菌感染症を有する患者は，局所性ではなく播種性であることが多い。一部の活動性感染患者では，ヒストプラスマ症の抗原・抗体検査が陰性となることがある。深在性真菌感染症の危険性が高い患者に重度の全身性疾患が発現した場合，経験的抗真菌療法について検討すること。**

- **レジオネラ及びリステリアを含む日和見病原体による細菌，ウイルス，その他の感染症。**

患者に慢性又は再発性感染症が認められる場合，投与開始前に SIMPONI の危険性と有益性を評価すること。

SIMPONI の投与中又は投与後は，感染症の徴候及び症状の発現（治療開始前の潜在結核感染検査が陰性であった患者における結核の発現を含む）について慎重に観察すること［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。

悪性腫瘍

本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人において，リンパ腫や他の悪性腫瘍が報告されており，中には致死的な症例もある。［警告及び使用上の注意(5.2）参照]。

1. 効能又は効果

1.1 関節リウマチ

SIMPONI はメトトレキサートとの併用において，中等度から重度の活動性関節リウマチを有する成人患者を対象とした治療の適応を有する。

1.2 乾癬性関節炎

SIMPONI は，本剤単独又はメトトレキサートとの併用において，活動性乾癬性関節炎を有する成人患者を対象とした治療の適応を有する。

1.3 強直性脊椎炎

SIMPONI は，活動性強直性脊椎炎を有する成人患者を対象とした治療の適応を有する。

1.4 潰瘍性大腸炎

SIMPONI は，コルチコイド依存を示す，もしくは，経口アミノサリチル酸，経口ステロイド薬，アザチオプリン又は 6-メルカプトプリンに対して効果不十分又は不耐容の中等度から重度の潰瘍性大腸炎を有する患者の以下の治療に適応を有する。

- 臨床的改善の維持
- 寛解導入療法中の粘膜内視鏡所見の改善
- 臨床的寛解の導入
- 寛解導入療法に反応した患者における臨床的寛解の達成，維持［臨床試験（14.4）参照］。

2. 用法及び用量

2.1 関節リウマチ，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎における用量

SIMPONI の用法・用量は，50 mg を月 1 回，皮下投与である。

関節リウマチ（RA）患者では，メトトレキサートとの併用，乾癬性関節炎（PsA）又は強直性脊椎炎（AS）患者では，本剤単独又はメトトレキサートあるいは抗リウマチ薬（DMARD）（生物学的製剤を除く）と併用して使用する。RA，PsA，AS 患者において，SIMPONI 投与中にコルチコステロイド，DMARD（生物学的製剤を除く）及び/又は NSAID は，併用してもよい。

2.2 中等度から重度の活動期潰瘍性大腸炎における用量

SIMPONI による寛解導入療法で推奨される用法・用量は，0 週時に 200 mg，2 週時に 100 mg，その後は寛解維持療法として 4 週ごとに 100 mg の皮下注射である。

2.3 安全性評価のための観察

SIMPONI 投与開始前及び投与中は，定期的に活動性結核について評価し，潜在感染の検査を行うこと［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。SIMPONI 投与開始前に，潜在感染の検査を行うこと［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。

2.4 投与に関する重要な注意事項

SIMPONI は，医療提供者の指導及び監督の下で使用することを意図している。医師が適切であると判断した場合に，患者に皮下注射の手技について適切な訓練を実施した後に，患者による SIMPONI の自己注射が可能となる。下記の注意事項に従うよう患者に指示すること［「使用上の注意（Instructions for Use）」参照］。

- 適正使用のため，プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを外箱から取り

出して室温に 30 分間置いてから皮下注射を行う。他の方法で SIMPONI を加温しないこと。
- 投与前に，注射液の粒子混入及び変色を確認窓から目視により検査する。SIMPONI は，無色～淡黄色で，透明～わずかに白濁している。注射液に変色，混濁，異物が認められる場合は，SIMPONI を使用しないこと。
- プレフィルドシリンジ又はプレフィルドオートインジェクターに残った注射液を使用しないこと。
- プレフィルドシリンジのニードルキャップ又はオートインジェクターのプレフィルドシリンジのニードルキャップは乾燥天然ゴム（ラテックス誘導体）を含有しているため，ラテックス過敏症を有する患者には取り扱わないように指示する。
- 投与時に複数回の注射が必要な場合は，投与時に部位を変えて注射すること。
- 注射部位はローテーションで毎回変更し，皮膚の圧痛，打撲傷，発赤，又は硬化が認められる部位には注射しないこと。

3. 剤形及び規格

SIMPONI の剤形は皮下注射用製剤である。SIMPONI の規格には 50 mg と 100 mg がある。

SmartJect®オートインジェクター
- 単回使用の 50 mg SmartJect オートインジェクターは，溶液 0.5 mL 中 SIMPONI 50 mg を含有するプレフィルドガラスシリンジ（27 ゲージ，1/2 インチ）を内蔵する。
- 単回使用の 100 mg SmartJect オートインジェクターは，溶液 1 mL 中 SIMPONI 100 mg を含有するプレフィルドガラスシリンジ（27 ゲージ，1/2 インチ）を内蔵する。

プレフィルドシリンジ
- 単回使用の 50 mg プレフィルドガラスシリンジ（27 ゲージ，1/2 インチ）は，溶液 0.5 mL 中 SIMPONI 50 mg を含有する。
- 単回使用の 100 mg プレフィルドガラスシリンジ（27 ゲージ，1/2 インチ）は，溶液 1 mL 中 SIMPONI 100 mg を含有する。

4. 禁忌

なし

5. 警告及び使用上の注意

5.1 重篤な感染症

SIMPONI®投与中の患者は，入院又は死亡に至るおそれがある重篤な感染症が様々な器官系統や部位に発現する危険性が高い。

細菌，マイコバクテリア，深在性真菌，ウイルス又は寄生生物による日和見感染症（アスペルギルス症，ブラストミセス症，カンジダ症，コクシジオイデス症，ヒストプラスマ症，レジオネラ症，リステリア症，ニューモシスティス症，結核など）が TNF 阻害剤に関して報告されている。患者には局所性よりも播種性の感染症が認められることが多い。TNF 阻害剤とアバタセプト又はアナキンラの併用により重篤な感染症の危険性が高まるため，SIMPONI とこれらの生物学的製剤との併用は推奨されない［警告及び使用上の注意（5.5，5.6）及び薬物相互作用（7.2）参照］。

活動性感染症（臨床的に重大な局所性感染症を含む）が認められる場合には，SIMPONI

投与を開始しないこと。65 歳を超える患者，併発疾患を有する患者及び/又はコルチコステロイドやメトトレキサートなどの免疫抑制剤を併用している患者では，感染症の危険性が高まることがある。患者が以下に該当する場合，SIMPONI 投与開始前に，投与の危険性と有益性を評価すること。

- 慢性又は再発性の感染症
- 結核感染の疑いがある
- 日和見感染症の既往歴がある
- 結核又はヒストプラスマ症，コクシジオイデス症，ブラストミセス症などの真菌症が流行している地域への居住歴又は渡航歴がある
- 易感染症状態となる可能性がある基礎疾患がある

観察

SIMPONI 投与中及び投与後は，感染症の徴候及び症状の発現について患者を慎重に観察すること。重篤な感染症，日和見感染症，又は敗血症が発現した場合，SIMPONI の投与を中止すること。SIMPONI 投与中に感染症を新規発現した患者に対しては，免疫不全患者に適した診断のための迅速かつ詳細な検査を行い，適切な抗菌療法を開始し，患者の状態を慎重に観察すること。

臨床試験における重篤な感染症

RA，PsA，AS 患者を対象とした第 III 相比較対照試験 3 試験において，16 週目までの重篤な感染症の発現率は SIMPONI 投与群において 1.4%，対照群において 1.3%であった。RA，PsA，AS 患者を対象とした第 III 相比較対照試験 3 試験において，16 週目までの重篤な感染症の 100 患者・年の経過観察期間あたりの発現率は，SIMPONI 投与群において 5.7（95% CI: 3.8～8.2），プラセボ投与群において 4.2（95% CI: 1.8～8.2）であった。UC 患者を対象とした SIMPONI による 6 週間寛解導入療法の第 II/III 相比較対照試験において，重篤な感染症の発現率は，SIMPONI 200/100 mg 投与患者とプラセボ投与患者で同程度であった。60 週目までの重篤な感染症の発現率は，UC 試験において SIMPONI による寛解導入療法及び寛解維持療法で 100 mg 投与を受けた群と SIMPONI による寛解導入療法及び維持療法でプラセボ投与を受けた群で同程度であった。SIMPONI 投与群で認められた重篤な感染症は，敗血症，肺炎，蜂巣炎，膿瘍，結核，深在性真菌感染症，B 型肝炎感染症などであった。

結核

TNF 阻害剤を投与した患者において，以前に潜在結核又は活動性結核に対する治療を受けた患者を含め，結核の再活性化又は新規感染が認められている。患者には SIMPONI 開始前及び投与中定期的に結核の危険因子について評価を行い，潜在感染の検査を行うこと。

TNF 阻害剤投与前に潜在結核感染症に対する治療を行うことにより，治療中の結核再活性化の危険性が低下することが証明されている。SIMPONI 投与開始前に潜在結核治療の必要性について評価すること。その際，BCG ワクチン接種歴のある患者であっても，ツベルクリン皮膚反応で 5 mm 以上の硬化が認められた場合は陽性とみなすこと。

潜在結核又は活動性結核の既往歴を有し，適切な治療経過が確認できない患者，及び潜在結核検査陰性であるが，結核感染の危険因子を有する患者では，SIMPONI 投与開始前に抗結核療法について検討すること。各患者に対する抗結核療法の開始が適切か否かを決定する際には，結核の治療に関する専門知識を有する医師と相談することが望ましい。

潜伏結核の治療中及び治療後の SIMPONI 投与患者において，活動性結核の症例が認められている。感染症の徴候及び症状の発現（治療開始前の潜在結核感染検査が陰性であった患者における結核の発現を含む）について患者（治療開始前の潜在結核感染検査が陰性であった患者，潜在結核を治療中の患者，結核感染の治療歴を有する患者を含む）を慎重に観察す

ること。

SIMPONI 投与中に新たな感染症が発現した患者，特に最近又は過去に結核罹患率の高い国へ渡航した患者又は活動性結核患者と濃厚接触歴のある患者では，結核について慎重に検討すること。

RA に対する第 II 相試験及び RA，PsA，AS に対する第 III 相試験の比較対照期間及び無対照期間における活動性 TB の 100 患者･年あたりの発現率は，SIMPONI 投与群の 2347 例で 0.23，プラセボ投与群の 674 例で 0 であった。TB 症例には，肺 TB と肺外 TB が含まれていた。大半の TB 症例は，TB 発現率が高い国において認められた。UC 患者を対象とした SIMPONI による 6 週間寛解導入療法の第 II/III 相比較対照試験において，TB の症例は，SIMPONI 200/100 mg 投与群でもプラセボ投与群でも認められなかった。60 週までの TB の 100 患者･年あたりの発現率は，UC 試験において SIMPONI による寛解導入療法及び寛解維持療法期間中に 100 mg 投与を受けた群で 0.52（95% CI: 0.11～1.53）であった。TB 症例が，プラセボによる寛解維持療法群の SIMPONI 静脈内（IV）投与による寛解導入を受けた患者 1 例で認められた。

深在性真菌感染症

真菌症が流行している地域に居住又は渡航する SIMPONI 投与患者において重篤な全身性感染症が発現した場合，深在性真菌感染症について慎重に検討すること。診断のための検査と並行して，適切な経験的抗真菌療法について検討し，重度の真菌感染症の危険性と抗真菌療法の危険性の双方について勘案すること。一部の活動性感染患者では，ヒストプラスマ症の抗原・抗体検査が陰性となることがある。このような患者を管理する際には，深在性真菌感染症の診断及び治療に関する専門知識を有する医師と相談すること。

B 型肝炎ウイルスの再活性化

B 型肝炎ウイルスの慢性キャリア（すなわち，表面抗原陽性）において，SIMPONI を含む TNF 阻害剤の使用に伴う B 型肝炎ウイルス（HBV）再活性化が認められている。TNF 阻害剤療法に伴う HBV 再活性化により死亡に至った症例もある。これらの報告の多くは，免疫抑制剤を併用する患者において発現した。

TNF 阻害剤療法を開始する前に，すべての患者に対して HBV 感染の検査を行うこと。B 型肝炎表面抗原の検査が陽性であった患者については，TNF 阻害剤療法を開始する前に，B 型肝炎の治療に関する専門知識を有する医師と相談するのが望ましい。HBV キャリアの患者では，SIMPONI を含む TNF 阻害剤の処方前に治療の危険性と有益性について評価すること。TNF 阻害剤の投与を受ける HBV キャリアにおいて，抗ウイルス療法により HBV 再活性化の危険性が低下するか否かに関しては，十分なデータは得られていない。HBV キャリアで，TNF 阻害剤の投与が必要な患者では，治療中及び治療終了後数カ月間にわたり，HBV 感染再活性化の臨床徴候及び検査所見について慎重に観察すること。

HBV 再活性化が認められた場合，TNF 阻害剤の投与を中止し，抗ウイルス療法と適切な支持療法を開始すること。HBV 再活性化がコントロールされた後の TNF 阻害剤の再開についての安全性は不明であるため，このような状況における TNF 阻害剤の再開は慎重に検討し，患者を慎重に観察すること。

5.2 悪性腫瘍

本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児，青年や若年成人（治療開始時 18 歳以下）において，悪性腫瘍が報告されており，中には致死的な症例も報告されている。およそ半数の症例は，ホジキン病及び非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫であった。他の症例は，一般的に免疫抑制に関連するまれな悪性腫瘍及び小児や青年に通常認められない悪性腫瘍を含む多様な悪性腫瘍を表した。悪性腫瘍は，初回 TNF 阻害剤の治療後，中央値 30 カ月（1～84 カ月

の範囲）後に起こった。ほとんどの患者は，免疫抑制剤の併用投与をされていた。これらの症例は，市販後に報告され，登録調査や自発的な市販後報告を含む多様な情報源より得られた。

治療が奏効した非黒色腫皮膚癌（NMSC）以外の悪性腫瘍が判明している患者における治療開始又は悪性腫瘍が発現した患者における TNF 阻害剤の継続に先立ち，SIMPONI を含む TNF 阻害剤投与の危険性と有益性を評価すること。

SIMPONI を含む TNF 阻害剤の臨床試験の比較対照期間では，TNF 阻害剤投与群において，対照群に比べてより多くのリンパ腫症例が認められた。RA に対する第 II 相試験及び RA，PsA，AS に対する第 III 相試験の比較対照期間における 100 患者･年の経過観察期間あたりのリンパ腫の発現率は，SIMPONI 投与群の統合群において 0.21（95% CI: 0.03～0.77），プラセボ投与群において 0（95% CI: 0～0.96）であった。これらの臨床試験の比較対期間及び非対照期間（SIMPONI 投与群 2347 例，経過観察期間の中央値 1.4 年）におけるリンパ腫の発現率は，SEER（監視疫学遠隔成績）データベースによる米国の一般集団における予測値（年齢，性別，人種について調整後）よりも 3.8 倍高かった。UC 試験の 60 週目までに SIMPONI によるリンパ腫の症例は認められなかった。RA 及び他の慢性炎症性疾患を有する患者，特に高活動性疾患及び/又は免疫抑制療法の長期曝露を受ける患者は，TNF 阻害剤療法を施行されていない場合でも，一般集団に比してリンパ腫発現の危険性が高い（最高で数倍）可能性がある。急性及び慢性白血病の症例は，関節リウマチ及び他の効能において，SIMPONI を含めた TNF 阻害剤で報告されている。TNF 阻害剤治療を行っていない場合でも，関節リウマチの患者は，白血病の発現のリスクは一般集団より高い（およそ 2 倍）可能性がある。

TNF 阻害剤投与患者では，肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTCL）の市販後症例がまれに報告されている。このまれなタイプの T 細胞リンパ腫は，非常にアグレッシブな疾患経過をたどり，通常は致死的である。TNF 阻害剤が関連する報告症例のほぼすべてが，クローン病又は潰瘍性大腸炎患者で発現している。その大半が青年期及び若年成人期の男性であった。これらの患者のほぼ全例が，診断時又は診断前にアザチオプリン（AZA）又は 6-メルカプトプリン（6-MP）と TNF 阻害剤を併用投与されていた。AZA 又は 6-MP と SIMPONI の併用に伴うこの潜在的な危険性を慎重に検討すること。TNF 阻害剤投与患者における肝脾 T 細胞リンパ腫発症リスクを排除することはできない。

RA に対する第 II 相試験及び RA，PsA，AS に対する第 III 相試験の比較対照期間におけるリンパ腫以外の悪性腫瘍に関して，SIMPONI 投与群の統合群においてプラセボ投与群と比較して 100 患者･年の経過観察期間あたりの発現率の上昇は認められなかった。これらの臨床試験の比較対照期間及び非対照期間の SIMPONI 投与群におけるリンパ腫以外の悪性腫瘍の発現率は，SEER データベースによる米国の一般集団における予測値（年齢，性別，人種について調整後）と同程度であった [1]。UC 患者を対象とした SIMPONI の第 II/III 相試験の 6 週間プラセボ対照期間におけるリンパ腫以外の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，SIMPONI 投与群とプラセボ投与群で同程度であった。60 週までのリンパ腫以外の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，SEER データベースによる米国の一般集団における予測値（年齢，性別，人種について調整後）と同程度であった [1]。上記試験における 1 年以下のような短い経過観察期間では，悪性腫瘍の真の発現率が適切に示されていない可能性がある。

SIMPONI 投与が結腸の異形成又は結腸癌発症の危険性に影響を与えるかどうかは不明である。結腸の異形成又は結腸癌の危険性が高い（潰瘍性大腸炎を長期間有する患者，原発性硬化性胆管炎患者など）又は結腸の異形成又は結腸癌の既往歴を有するすべての潰瘍性大腸炎患者には，治療前及び疾患経過の全期間を通して結腸の異形成のスクリーニング検査を定期的に実施すること。本検査には，各地域の推奨事項に従った結腸内視鏡検査及び生検を含めること。大腸異形成と新たに診断された SIMPONI 投与患者では，個々の患者に対する危険性と有益性を慎重に評価しなければならず，また，治療継続の可否を検討する

こと。

SIMPONI を含む TNF 阻害剤を投与した患者で黒色腫及びメルケル細胞癌が報告されている。すべての患者（特に皮膚癌の危険因子を有する患者）について，定期的な皮膚検査が推奨される。

悪性腫瘍の危険性が高い患者（例，慢性閉塞性肺疾患［COPD］患者，シクロホスファミドを併用する Wegener 肉芽腫症患者）を対象とした他の TNF 阻害剤の比較対照試験では，TNF 阻害剤投与群において対照群よりも高い悪性腫瘍の発現率が認められた。重度持続性喘息を有する患者 309 例における SIMPONI 50 mg，100 mg，200 mg の投与を評価した 1 年間の探索的臨床試験では，SIMPONI 投与群において NMSC 以外の悪性腫瘍が 6 例に発現したのに対し，対照群では発現は認められなかった。この 6 例中 3 例は SIMPONI 200 mg 群であった。

5.3 うっ血性心不全

SIMPONI を含む TNF 阻害剤に関しては，うっ血性心不全（CHF）の悪化及び CHF の新規発症の症例が報告されている。中には致死的な症例も認められた。CHF 治療における他の TNF 阻害剤に関するいくつかの探索的試験では，TNF 阻害剤群において入院を要する CHF 悪化及び死亡率上昇を認めた患者の割合が高かった。CHF の既往歴がある患者を対象とした SIMPONI の試験は実施されていない。CHF 患者では SIMPONI を慎重に投与すること。CHF 患者に SIMPONI を投与する決定を下した場合，投与中に患者を慎重に観察し，CHF 症状の出現又は悪化が認められた場合には，SIMPONI の投与を中止すること。

5.4 脱髄疾患

SIMPONI を含む TNF 阻害剤の使用に伴い，多発性硬化症（MS）などの中枢神経系（CNS）の脱髄疾患，及びギラン・バレー症候群などの末梢性脱髄疾患の新規発現又は悪化がまれに認められている。SIMPONI を投与された患者で，中枢性脱髄疾患，MS，視神経炎，及び末梢脱髄性多発ニューロパチーの症例がまれに報告されている［副作用（6.1）参照］。中枢又は末梢神経系の脱髄疾患の患者では，SIMPONI を含む TNF 阻害剤の使用は慎重に検討すること。これらの疾患が発現した場合は SIMPONI の中止を考慮すること。

5.5 自己免疫

SIMPONI を含む TNF 阻害剤の投与より，自己抗体（ANA）が形成され，まれにループス様症候群が発現することがある［副作用（6.1）参照］。患者が SIMPONI 投与後にループス様症候群を示唆する症状を発現した場合は，投与を中止すること。

5.6 アバタセプトとの併用

比較対照試験において，他の TNF 阻害剤とアバタセプトの併用投与により，TNF 阻害剤の単独投与時と比較して重篤な感染症の発現率上昇が認められた。併用療法では，TNF 阻害剤単独投与と比較して，RA 治療における臨床効果の改善は認められていない。したがって，SIMPONI を含む TNF 阻害剤とアバタセプトの併用は推奨されない［薬物相互作用（7.2）参照］。

5.7 アナキンラとの併用

アナキンラ（インターロイキン 1 拮抗薬）と他の TNF 阻害剤との併用投与により，重篤な感染症及び好中球減少症の発現率上昇が認められ，TNF 阻害剤単独投与時と比べ効果の増強は認められなかった。したがって，アナキンラと SIMPONI を含む TNF 阻害剤との併用は推奨されない［薬物相互作用（7.2）参照］。

5.8 生物学的 DMARD 間の薬剤変更

生物学的製剤から他の生物学的製剤への切替えを行う際は,生物学的製剤の作用が重複し感染のリスクが増加するので注意する必要がある。

5.9 血球減少症

市販後に TNF 阻害剤投与患者において汎血球減少症，白血球減少症，好中球減少症，再生不良性貧血，血小板減少症が報告されている。臨床試験の SIMPONI 投与群でも，汎血球減少症，白血球減少症，好中球減少症，血小板減少症が発現している。顕著な血球減少症が認められる，又はその既往歴がある患者における SIMPONI を含む TNF 阻害剤の使用は慎重に検討すること。

5.10 ワクチン接種/治療用感染病原体

生ワクチン

生ワクチンを除き，SIMPONI 投与患者へのワクチン併用は可能である。抗 TNF 療法を受けている患者では,生ワクチン接種に対する反応又は生ワクチンによる感染の二次伝播に関するデータは限られている。生ワクチンの使用は，播種性感染症などの感染症を引き起こす可能性がある。

治療用感染病原体

弱毒生菌などの治療用感染病原体の使用（癌治療のための BCG 膀胱内注入など）も播種性感染症などの感染症を引き起こす可能性がある。治療用感染病原体は SIMPONI と同時に投与しないことが推奨される。

不活化ワクチン

PsA に対する第 III 相試験において，SIMPONI 投与群とプラセボ投与群における肺炎球菌ワクチン接種後の適切な免疫応答（肺炎球菌多糖類ワクチンに対する抗体価の 2 倍以上の上昇）の定着率は同程度であった。SIMPONI 投与群，プラセボ投与群とも，肺炎球菌ワクチン反応率は，MTX 併用患者の方が MTX 非併用患者よりも低かった。このデータから，SIMPONI による肺炎球菌ワクチンに対する液性免疫応答の抑制は認められないことが示唆される。

5.11 過敏症反応

市販後の経験では，SIMPONI 投与後の重篤な全身過敏症反応（アナフィラキシー反応を含む）が報告されている。このような反応の中には，SIMPONI 初回投与後に発現したものもあった。アナフィラキシー反応や他の重篤なアレルギー反応が発現した場合，SIMPONI 投与を直ちに中止し，適切な治療を開始すること。

6. 副作用

6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されているため,本剤の臨床試験における副作用発現率と他剤の臨床試験における副作用発現率との直接比較は困難であり，また，臨床使用において認められる副作用発現率を反映していない可能性がある。

以下に示す安全性データは，RA，PsA 及び AS 患者を対象とした無作為化二重盲検第 III 相臨床試験（試験 RA-1，RA-2，RA-3，PsA 及び AS）の 5 試験を統合した結果に基づいている［臨床試験（14.1，14.2，14.3）参照］。これら 5 試験の症例数は，対照群 639 例，SIMPONI 投与群 1659 例（RA 1089 例，PsA 292 例及び AS 278 例）であった。無作為化二重盲検第 II/III

相臨床試験（試験 UC-1, UC-2, 及び UC-3）の 3 試験を統合した SIMPONI 投与 UC 患者 1233 例の安全性データも以下に示す［臨床試験（14.4）参照］。RA，PsA 及び AS 患者を対象とした第 III 相臨床試験において 16 週目までに副作用による中止率は，SIMPONI 投与群では 2%，プラセボ投与群では 3%であった。RA，PsA 及び AS 患者を対象とした第 III 相臨床試験において 16 週までに最も高頻度で発現した SIMPONI 投与中止に至る副作用は，敗血症（0.2%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（0.2%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.2%）であった。UC 試験で，SIMPONI による寛解導入療法及び寛解維持療法で 100 mg 投与を受けた群及び SIMPONI による寛解導入療法及び寛解維持療法でプラセボ投与を受けた群において 60 週目までに最も高頻度で発現した SIMPONI 投与中止に至る副作用は，それぞれ，肺炎（0.3%対 0.6%）及び貧血（0.3%対 0%）であった。

最も重篤な副作用は以下のとおりであった。

- 重篤な感染症［警告及び使用上の注意（5.1）参照］
- 悪性腫瘍［警告及び使用上の注意（5.2）参照］

RA，PsA 及び AS 患者を対象とした第 III 相臨床試験において 16 週目までに最も高頻度で発現した副作用は，上気道感染症及び鼻咽頭炎であり，SIMPONI 投与群ではそれぞれ 7%及び 6%，対照群でそれぞれ 6%及び 5%であった。

感染症

RA，PsA，AS 患者を対象とした第 III 相比較対照試験において，16 週目までに発現した感染症は，SIMPONI 投与群 28%及び対照群 25%であった。重篤な感染症については，警告及び使用上の注意セクションを参照のこと［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。UC 患者を対象とした SIMPONI による 6 週間寛解導入療法の第 II/III 相比較対照試験において，感染症の発現率は，SIMPONI 200/100 mg 投与群とプラセボ投与群で同程度，すなわち約 12%であった。UC 試験において 60 週目までの 1 患者・年あたりの感染症の発現率は，SIMPONI による寛解導入療法及び寛解維持療法で 100 mg 投与を受けた群と SIMPONI による寛解導入療法及び維持療法でプラセボ投与を受けた群で同程度であった。

脱髄疾患

UC 患者を対象とした SIMPONI による 6 週間寛解導入療法の第 II/III 相比較対照試験において，CNS の脱髄の症例は，SIMPONI 200/100 mg 投与群でもプラセボ投与群でも認められなかった。60 週目までに，寛解維持療法中の SIMPONI 100 mg 群では脱髄の症例は認められなかったが, CNS の脱髄症例が寛解導入療法中に SIMPNI 400/200 mg を投与された患者 1 例で認められた。

肝酵素増加

TNF 阻害剤を投与した患者において，急性肝不全を含む重度の肝臓における副作用が報告されている。RA，PsA 及び AS 患者を対象とした SIMPONI の第 III 相臨床試験では，16 週までに ULN（正常上限値）の 5 倍以上の ALT 増加は対照群 0.2%及び SIMPONI 投与群 0.7%，ULN の 3 倍以上の ALT 増加は対照群 2%及び SIMPONI 投与群 2%であった。RA，PsA，AS の第 III 相臨床試験における対象患者の多くは，NSAIDS や MTX などの肝酵素増加を引き起こす薬剤を併用していたことから，SIMPONI と肝酵素上昇との関連性は不明である。

第 II/III 相 UC 試験における ULN の 5 倍以上の ALT 増加は，SIMPONI 投与群とプラセボ投与群で同程度，すなわち 1%であった（平均観察期間はそれぞれ 46 週間及び 18 週間）。ULN の 3 倍以上の ALT 増加は, SIMPONI 投与群 2.0%及びプラセボ投与群 1.5%であった（平均観察期間はそれぞれ 46 週間及び 18 週間）。

自己免疫障害及び自己抗体

RA，PsA 及び AS 患者を対象とした第 III 相臨床試験において 14 週目までに新たに発現した抗 dsDNA 抗体陽性と SIMPONI 投与との関連は認められなかった。RA，PsA，AS 患者を対象とした第 III 相試験において，1 年の経過観察期間中に SIMPONI 投与群の 4.0%及び対照群の 2.6%が新たに抗核抗体（ANA）陽性となった（抗体価 1:≥160）。ベースラインで抗 dsDNA 抗体陰性であった患者で，経過観察期間の 1 年間に陽性化した患者は低頻度であった。UC 試験において，60 週目までに新たに ANA 陽性（抗体価 1:≥160）となった患者は，SIMPONI による寛解維持療法及び寛解維持療法で 100 mg 投与を受けた群で 3.5%, SIMPONI による寛解導入療法及び UC 試験の維持療法期間にプラセボ投与を受けた群で 3.5%であった。ベースラインで抗 dsDNA 抗体陰性であった患者が経過観察期間の 1 年間に陽性化した頻度は，SIMPONI による寛解導入療法及び寛解維持療法で 100 mg 投与を受けた群で 0.5%及び SIMPONI による寛解導入療法及び維持療法でプラセボ投与を受けた群で 0.0%であった［警告及び使用上の注意（5.5）参照］。

注射部位反応

RA，PsA 及び AS 患者を対象とした第 III 相臨床試験において 16 週目までに発現した注射部位反応は SIMPONI 投与群 6%及び対照群 2%であった。注射部位反応の多くは軽度であり，最も高頻度で認められた事象は注射部位紅斑であった。

UC 患者を対象とした第 II/III 相臨床試験において 6 週目までに発現した注射部位反応は SIMPONI 投与群 3.4%及び対照群 1.5%であった。注射部位反応の大半は軽度又は中等度であり，最も高頻度に発現した症状は注射部位紅斑であった。

RA，PsA 及び AS 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験並びに第 II/III 相 UC 試験において，SIMPONI 投与患者にアナフィラキシー反応は認められなかった。

免疫原性

RA，PsA 及び AS 患者を対象とした第 III 相臨床試験において 24 週目までに SIMPONI 投与群の 57 例（4%）に抗 SIMPONI 抗体が検出された。3 適応症のいずれにおいても抗体検出率は同程度であった。抗 SIMPONI 抗体の検出率は，SIMPONI と MTX を併用した患者（約 2%）の方が MTX 非併用患者（約 7%）よりも低かった。

ゴリムマブが血清中に存在していると，抗 SIMPONI 抗体の検出を妨げ，判定が不確定となる可能性がある。UC 患者を対象とした試験において，抗 SIMPONI 抗体陽性，陰性及び不確定の SIMPONI 投与患者は，それぞれ，34 例（3%），341 例（28%）及び 823 例（69%）であった。免疫調節薬（AZA，6-MP 又は MTX）を併用投与した場合，抗 SIMPONI 抗体を有する患者の割合は，免疫調節薬非併用下でゴリムマブを投与した患者よりも低かった（それぞれ，2%対 4%）。

第 II 相及び第 III 相臨床試験において，抗 SIMPONI 抗体が陽性であった患者の多くは，cell-based functional assay によりゴリムマブ中和抗体が確認された。

抗 SIMPONI 抗体が陽性であった患者数が少ないため，抗ゴリムマブ抗体と臨床上の有効性又は安全性指標との関連性について決定的な結論を下すことはできない。

上記のデータは，ELISA 法で抗 SIMPONI 抗体が陽性と判定された患者の割合を示しており，これは本測定系の感度及び特異度に大きく依存する。さらに，測定系における抗体陽性率は，検体の取扱い，検体の採取時期，併用薬及び基礎疾患などのいくつかの要因の影響を受ける。これらの理由から，抗 SIMPONI 抗体の産生率と他剤に対する抗体の産生率の比較は誤解を招くおそれがある。

その他の副作用

表 1 に，RA，PsA 及び AS 患者を対象とした第 III 相臨床試験の 5 試験を併合した場合の 16 週目までの SIMPONI±DMARD 投与群における発現率 1%以上の副作用，かつプラセボ

±DMARD 投与群より発現率が高い副作用の要約を示す。

表 1：RA，PsA 及び AS 患者を対象とした第 III 相試験において 16 週目までに報告された SIMPONI 投与群における発現率 1%以上の副作用，かつプラセボ投与群より発現率が高い副作用 [a]

	SIMPONI ± DMARDs	**Placebo ± DMARDs**
投与患者数	1659	639
副作用		
感染症及び寄生虫症		
上気道感染（鼻咽頭炎，咽頭炎，喉頭炎，鼻炎）	16%	13%
ウイルス感染（インフルエンザ，ヘルペス等）	5%	3%
気管支炎	2%	1%
表在性真菌感染症	2%	1%
副鼻腔炎	2%	1%
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位反応（注射部位紅斑，蕁麻疹，硬結，疼痛，内出血，そう痒症，刺激，知覚異常）	6%	2%
臨床検査		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4%	3%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3%	2%
血管障害		
高血圧	3%	2%
神経系障害		
浮動性めまい	2%	1%
錯感覚	2%	1%
胃腸障害		
便秘	1%	<1%

[a] 臨床試験中に併用された可能性のある薬剤：MTX，サラゾスルファピリジン，ヒドロキシクロロキン，低用量コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以下）及び/又は NSAID

臨床試験でみられたまれな副作用

SIMPONI の臨床試験の SIMPONI 投与群でみられた，警告及び使用上の注意に記載されていない，発現率 1%未満の副作用を器官別大分類により以下に記載する：

感染症および寄生虫症：敗血症性ショック，非定型マイコバクテリア感染，腎盂腎炎，細菌性関節炎，感染性滑液包炎

良性，悪性および詳細不明の新生物：白血病

皮膚および皮下組織障害：乾癬（新規発現又は悪化，手掌/足底，膿疱性），血管炎（皮膚）

血管障害：血管炎（全身性）

潰瘍性大腸炎の治験における他の治験副作用

SIMPONI 投与患者 1233 例を評価した UC に関する第 II/III 相試験では，新たな副作用は特定されず，副作用発現率も RA，PsA，AS 患者において観察された安全性プロファイルと同程度であった。

6.2 市販後の使用経験

承認後のゴリムマブの使用で，以下の副作用が特定されている。これらの作用は，サイズが不明な集団からの自発報告であることから，作用の発現頻度を確実に推定したり，SIMPONI 曝露との因果関係を証明したりすることは必ずしも可能ではない。

免疫系障害：重篤な全身過敏症反応（アナフィラキシー反応を含む）［警告及び使用上の注意（5.10）参照］，サルコイドーシス
良性，悪性および詳細不明の新生物：黒色腫，メルケル細胞癌［警告及び使用上の注意（5.2）参照］呼吸器，胸郭および縦隔障害：間質性肺疾患
皮膚および皮下組織障害：皮膚剥脱，皮疹，水胞性皮膚反応

7. 薬物相互作用

7.1 メトトレキサート

RA の治療には，SIMPONI をメトトレキサート（MTX）と併用すること［臨床試験（14.1）参照］。PsA 又は AS の治療に用いる場合には，MTX 併用の有無は SIMPONI の有効性又は安全性に影響を及ぼさないとみられるため，PsA 及び AS の治療には SIMPONI を単独又は MTX との併用で用いることができる［臨床試験（14.2，14.3）及び臨床薬理（12.3）参照］。

7.2 RA，PsA 及び/又は AS 治療用の生物学的製剤

他の TNF 阻害剤とアナキンラ又はアバタセプトを併用した RA 臨床試験において，重篤な感染症の危険性が高まるが，効果は増強しないことが認められているため，SIMPONI とアナキンラ又はアバタセプトとの併用は推奨されない［警告及び使用上の注意（5.5，5.6）参照］。リツキシマブ療法後に TNF 阻害剤療法を受けた RA 患者においても重篤な感染症の発現率上昇が認められている。SIMPONI と RA，PsA，又は AS の治療を適応として承認されている生物学的製剤との併用は，感染症の危険性を高めるおそれがあるため，推奨されない。

7.3 生ワクチン/治療用感染病原体

生ワクチンは SIMPONI と同時に投与しないこと［警告及び使用上の注意（5.9）参照］。

治療用感染病原体は SIMPONI と同時に投与しないこと［警告及び使用上の注意（5.9）参照］。

妊娠中に SIMPONI を投与した女性から生まれた乳児では，生後 6 カ月まで感染症の危険性が高いことがある。子宮内で SIMPONI に曝露された乳児への生ワクチン投与は，妊娠中の母親への SIMPONI の最終注射後 6 カ月間は推奨されない［特殊集団への投与（8.1）参照］。

7.4 チトクローム P450 基質

慢性炎症中はサイトカイン（例，TNFα）濃度上昇により CYP450 酵素の産生が抑制されることがある。したがって，ゴリムマブなどのサイトカイン活性拮抗分子は，CYP450 酵素の産生を正常化する可能性があると予測される。治療係数が低い CYP450 基質を投与中の患者において SIMPONI の投与を開始又は中止する際は，効果（例，ワルファリン）又は薬物濃度（例，シクロスポリン，テオフィリン）を観察することが望ましい。各薬剤の用量は必要に応じて調節してもよい。

8. 特殊集団への投与

8.1 妊婦への投与

妊娠カテゴリーB。妊婦を対象とし，十分かつ適切な対照をおいた SIMPONI の試験は実施されていない。動物を用いた生殖発生毒性試験からヒトにおける反応を予測できるとは限らないため，SIMPONI の妊婦への投与により胎児に有害作用が認められるか，また SIMPONI

が生殖能力に影響を及ぼすか否かは不明である。妊娠中は，明らかに必要な場合を除き，SIMPONI を使用しないこと。

胚・胎児発生に関する毒性試験では，妊娠カニクイザルの第 1 三半期に最高 50 mg/kg（ヒト最大臨床推奨用量［MHRD］の 360 倍超）のゴリムマブを週 2 回皮下投与したが，母動物及び胎児に対する有害な所見は認められなかった。第 2 三半期終了時に採取した臍帯血から，妊娠中に胎児がゴリムマブに曝露されていることが確認された。この試験では，ゴリムマブで子宮内曝露された胎児に発育障害は認められなかった。

出生前及び出生後の発生に関する試験では，妊娠カニクイザルの第 2，3 三半期，及び授乳期に最高 50 mg/kg（ヒト定常状態における最高血清中濃度の 860 倍超［母動物］及び 310 倍超［新生児］）のゴリムマブを週 2 回投与したが，母動物又は新生児に対する有害な所見は認められなかった。新生児の血清中には出生時から生後 6 カ月までゴリムマブが検出された。妊娠中及び生後にゴリムマブに曝露された新生児で発育障害は認められなかった。

IgG 抗体は，妊娠中に胎盤を通過することが知られており，同抗体を投与した患者から生まれた乳児の血清中からも検出されている。SIMPONI は IgG 抗体であることから，妊娠中に SIMPONI を投与した女性から生まれた乳児は，生後 6 カ月まで感染症の危険性が高いおそれがある。子宮内で SIMPONI に曝露された乳児への生ワクチン投与は，妊娠中の母親への SIMPONI の最終注射後 6 カ月間は推奨されない［警告及び使用上の注意（5.9）参照］。

8.3 授乳婦への投与

SIMPONI のヒト母乳中への移行又は経口摂取後の全身吸収は不明である。多くの薬剤及び免疫グロブリンがヒト母乳中に移行し，乳児における SIMPONI の副作用の可能性があるため，SIMPONI の母体に対する重要性を考慮して，授乳の中止又は SIMPONI の投与中止について判断すること。

ゴリムマブを妊娠中及び授乳中に皮下投与した妊娠カニクイザルの出生前及び出生後の発生に関する試験では，乳汁中に検出されたゴリムマブ濃度は母動物の血清中濃度の約 400 分の 1 であった。

8.4 小児への投与

年齢 18 歳未満の小児患者における SIMPONI の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

RA，PsA，AS を対象とした第 III 相試験では，SIMPONI 投与群のうち年齢 65 歳以上の患者（N=155）と若年患者との間に SAE（重篤な有害事象），重篤な感染症，AE（有害事象）について全体的な差は認められなかった。UC では，65 歳以上の患者数が十分ではなかったため，彼らの反応が 18～65 歳の反応と異なっているかどうかを判定できなかった。一般に高齢患者では感染症の発現率が上昇するため，高齢患者には SIMPONI を慎重に投与すること

10. 過量投与

臨床試験において患者 5 例に治験実施計画書に指定された SIMPONI 10 mg/kg の単回静脈内投与を行ったが，重篤な副作用又は他の重大な反応は認められなかった。患者の最高体重は 100 kg であったため，SIMPONI の最高単回静脈内注入量は 1000 mg であった。

11. 性状

SIMPONI（ゴリムマブ）はヒト腫瘍壊死因子 α（TNFα）特異的ヒト IgG1κ モノクローナル抗体であり，分子量約 150～151 キロダルトンの複数のグリコフォームを示す。SIMPONI はヒト TNF で免疫した遺伝子組換えマウスを用いて，ヒト由来抗体可変領域及び定常領域

を有する抗体として作製された。SIMPONI は連続灌流培養した組換え細胞株より生成され，ウイルスの不活化と除去を含む一連の工程により精製される。

SIMPONI 製剤はゴリムマブ抗体を含む無菌溶液で，単回使用のプレフィルドシリンジ（パッシブニードルセーフティーガード装備）又は単回使用のプレフィルドオートインジェクターの剤形がある。1 型ガラスシリンジにはコーティングされたストッパーが付いている。固定式ステンレス鋼注射針（5 ベベル，27G，1/2 インチ）は，皮下投与前の取り扱い時の注射針からの液もれ防止と注射針の保護のためニードルシールドでカバーされている。ニードルシールドは乾燥天然ゴム製（ラテックス含有）である。

SIMPONI には保存剤は含まれていない。溶液は無色～淡黄色で，透明～わずかに白濁しており，pH は約 5.5 である。SIMPONI の規格は 2 種類で，溶液 0.5 mL 中にゴリムマブ抗体 50 mg を含有するものと，溶液 1 mL 中にゴリムマブ抗体 100 mg を含有するものとがある。50 mg の規格では，SIMPONI 0.5 mL 中にゴリムマブ抗体 50mg，L-ヒスチジン及び L-ヒスチジン塩酸塩一水和物 0.44 mg，ソルビトール 20.5 mg，ポリソルベート 80 0.08 mg 並びに注射用水を含有する。100 mg の規格で，SIMPONI 1 mL 中にゴリムマブ抗体 100 mg，L-ヒスチジン及び L-ヒスチジン塩酸塩一水和物 0.87 mg，ソルビトール 41.0 mg，ポリソルベート 80 0.15 mg 並びに注射用水を含有する。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

ゴリムマブは，生物活性を有するヒト可溶性 TNFα 及び膜結合型 TNFα に結合するヒトモノクローナル抗体である。ゴリムマブが TNFα に結合することにより，TNFα の受容体への結合が阻害され，TNFα（サイトカインたん白）の生物活性が抑制される。他の TNF スーパーファミリーリガンドに対するゴリムマブの結合は認められなかった。また，ヒトリンホトキシンに対するゴリムマブの結合及び中和活性は認められなかった。ゴリムマブは膜結合型 TNF を発現しているヒト単球に対し，補体又はエフェクター細胞依存性の細胞溶解活性を示さなかった。

血液，滑膜及び関節中の TNFα濃度の増加は，関節リウマチ，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎などの慢性炎症性疾患の病態に関連している。TNFαは関節炎を特徴とするこれらの疾患の重要な伝達物質である。ゴリムマブが潰瘍性大腸炎を改善する正確な機序は不明である。ゴリムマブは，白血球の浸潤過程で働く接着たん白（E-セレクチン，ICAM-1，VCAM-1）の発現，炎症性サイトカイン（IL-6，IL-8，G-CSF，及び GM-CSF）の分泌などを検討した in vitro の生物学的試験において TNF の作用を抑制した。

12.2 薬力学

臨床試験において，RA，PsA，AS 患者への SIMPONI 投与後に，C-反応性たん白（CRP），インターロイキン（IL）-6，マトリックスメタロプロテアーゼ-3（MMP-3），細胞間接着分子（ICAM）-1 及び血管内皮増殖因子（VEGF）の減少が認められた。

12.3 薬物動態

吸収

健康被験者及び活動性 RA 患者への SIMPONI の皮下投与後の最高血清中濃度到達時間（Tmax）の中央値は，2～6 日であった。健康被験者への SIMPONI 50 mg の皮下投与後の最高血清中濃度（Cmax）の平均値±標準偏差は 3.2 ± 1.4 μg/mL であった。

SIMPONI の IV 又は皮下投与後の平均 AUCinf 値の試験間比較から，SIMPONI 皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 53%と推定された。

分布

活動性 RA 患者への 0.1～10.0 mg/kg の用量範囲 mg での SIMPONI 単回 IV 投与後の平均分布容積は 58～126 mL/kg であった。SIMPONI の分布容積から，SIMPONI は主として循環系に分布し，血管外分布は限定的であることが示唆される。

代謝

ゴリムマブの正確な代謝経路は不明である。

排泄

活動性 RA 患者への 0.1～10.0 mg/kg の用量範囲 mg での SIMPONI 単回 IV 投与後の平均全身クリアランスは 4.9～6.7 mL/day/kg と推定された。

健康被験者及び活動性 RA，PsA 又は AS 患者における終末相の消失半減期の中央値は約 2 週間と推定された。

母集団薬物動態解析から，NSAID，経口コルチコステロイド又はサラゾスルファピリジンの併用は SIMPONI の見かけのクリアランスに影響を及ぼさないことが明らかになった。

抗ゴリムマブ抗体が発現した患者では全般的に定常状態での血清中 SIMPONI のトラフ濃度の低下が認められた。

用量線形性

活動性 RA 患者への 0.1～10 mg/kg の用量範囲での SIMPONI 単回静脈内（IV）投与後の薬物動態（PK）には用量比例性が認められた。健康被験者への 50 mg～400 mg の用量範囲での単回 SC 投与後の薬物動態にも用量比例性が認められた。

単回投与及び反復投与

RA，PsA 又は AS 患者に SIMPONI 50mg を 4 週ごとに皮下投与したところ，12 週目までに血清中濃度が定常状態に到達すると考えられた。メトトレキサート（MTX）併用下で SIMPONI 50mg を 4 週ごとに皮下投与したところ, 定常状態での平均血清中トラフ濃度は活動性 RA 患者において約 0.4～0.6 μg/mL，活動性 PsA 患者において約 0.5 μg/mL，活動性 AS 患者において約 0.8 μg/mL であった。RA, PsA 及び AS 患者に MTX 併用下で SIMPONI 50mg を投与したところ，MTX 非併用での SIMPONI 50mg 投与と比較してゴリムマブの定常状態での平均血清中トラフ濃度がそれぞれ約 52%，36%及び 21%上昇した。また，MTX 併用下ではゴリムマブ抗体の発現率が 7%から 2%に低下した［副作用（6.1）参照］。RA では，SIMPONI を MTX と併用すること。PsA 及び AS 試験では，MTX 併用の有無は臨床効果及び安全性に影響を及ぼさないとみられた［薬物相互作用（7.1）及び臨床試験（14.1）参照］。

UC 患者に寛解導入療法でとして 0 週時に SIMPONI 200 mg，2 週時に 100 mg，その後は寛解維持療法として 4 週ごとに SIMPONI 100 mg を皮下投与した場合, 血清中ゴリムマブ濃度は，寛解維持療法における初回投与後 8 週間までに定常状態に到達した。寛解維持療法時に SIMPONI 100 mg を 4 週ごとに皮下投与した場合, 定常状態でのゴリムマブの平均血清中トラフ濃度は約 1.8 ± 1.1 μg/mL であった。

薬物動態に対する体重の影響

母集団薬物動態解析から，体重増加に伴い SIMPONI の見かけのクリアランスが上昇する傾向が明らかになった。UC 患者に寛解維持療法で推奨される SIMPONI の用法・用量で 100 mg を投与した場合，異なる体重群間で臨床効果に意義のある差は認められなかった。PsA 及び AS 集団では，体重の四分位別のサブグループ間に臨床的に意義のある差は認められなかった。MTX 投与歴があるが，TNF 阻害剤投与歴のない患者を対象とした RA 試験（試験 RA-2）では，体重増加に伴う臨床効果の低下が認められたが，この作用は検討した 2 種類の SIMPONI 用量（50 mg 及び 100 mg）の両方で認められた。患者の体重に基づいて SIMPONI

用量を調節する必要はない。

特殊集団

母集団薬物動態解析から，RA，PsA 及び UC 試験において，体重で調整後，男女の患者間に PK の差は認められないことが明らかになった。AS 試験では，体重で調整後，女性患者では男性患者よりも見かけのクリアランスが 13%高かった。性別に基づくサブグループ解析から，男女とも推奨臨床投与量で臨床的に意義のある効果が得られたことが明らかになった。性別に基づいて用量を調節する必要はない。

母集団薬物動態解析から，成人患者における SIMPONI の PK パラメータは年齢の影響を受けないことが明らかになった。年齢 65 歳以上の患者の SIMPONI の見かけのクリアランスは年齢 65 歳未満の患者と同程度であった。白人とアジア人の間で PK の人種差は認められなかったが，他の人種については患者数が少なく，PK の差を評価できなかった。

腎機能障害又は肝機能障害がゴリムマブの PK に及ぼす影響に関して，正式な試験は実施されなかった。

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性，遺伝毒性，受胎能への影響

ゴリムマブのがん原性を評価する長期投与動物試験は実施されていない。ゴリムマブの遺伝毒性試験は実施されていない。類似抗体の抗マウス TNFα 抗体を用いたマウス受胎能試験では，受胎能に及ぼす影響は認められなかった。

14. 臨床試験

14.1 関節リウマチ

SIMPONI の有効性及び安全性は，3 つの多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験（RA-1，RA-2，RA-3 試験）の 1542 例の被験者で評価された。対象とした患者は，米国リウマチ学会（ACR）診断基準に従って中等度から重度と診断された 18 歳以上の活動性 RA 患者のうち，治験薬投与開始前の罹病期間が 3 カ月以上，腫脹関節数が 4 カ所以上，圧痛関節数が 4 カ所以上である患者とした。試験期間中の SIMPONI 50 mg 又は 100 mg を 4 週ごとに皮下投与した。24 週までの二重盲検プラセボ対照期間の有効性データを収集，評価した。固定用量にて低用量のコルチコステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以下），NSAID を併用可能とした。また，固定用量の経口 MTX も併用可能とした。

RA-1 試験では，生物学的製剤の TNF 阻害薬を 1 回以上，治験薬投与前に 8～12 週以上治療を受けたことがあり，重篤な副作用が認められなかった活動性関節リウマチ患者を対象に，445 例の被験者で評価された。また，生物学的製剤の TNF 阻害剤の中止理由は問わなかった。被験者をプラセボ群（150 例），SIMPONI 50 mg 群（147 例）及び SIMPONI 100 mg 群（148 例）へランダムに割り付けた。試験中，併用中の MTX，サラゾスルファピリジン（SSZ），hydroxychloroquine（HCQ）は，一定用量にて継続を可能とした。他の DMARD（細胞毒性薬を含む）又は他の生物学的製剤の使用は禁止した。

RA-2 試験では，MTX 15 mg/週以上の一定用量で投与にもかかわらず活動性を有する RA 患者で，生物学的製剤の TNF 阻害薬の投与歴がない患者を対象に，444 例の被験者で評価された。被験者を MTX 群（133 例），SIMPONI 50 mg +MTX 群（89 例），SIMPONI 100 mg+MTX 群（89 例），SIMPONI 100 mg 単剤群（133 例）へランダムに割り付けた。試験期間中，他の DMARD（SSZ，HCQ，細胞毒性薬を含む）又は他の生物学的製剤の使用は禁止した。

RA-3 試験では，MTX 及び生物学的製剤の TNF 阻害薬の投与歴がなく活動性を有する RA 患者を対象に，637 例で評価された。被験者を MTX 群（160 例），SIMPONI 50 mg+MTX 群（159 例），SIMPONI 100 mg+MTX 群（159 例），SIMPONI 100 mg 単剤群（159 例）へランダムに割り付けた。MTX 群では，MTX を 0 週時に 10 mg/週で開始し，8 週時までに 20 mg/

週に増量した。試験期間中，他の DMARD（SSZ，HCQ，細胞毒性薬を含む）又は他の生物学的製剤の使用は禁止した。

RA-1 試験及び RA-2 試験の主要評価項目は，14 週の ACR 20%改善とし，RA-3 試験の主要評価項目は 24 週の ACR 50%改善とした。

RA-1，RA-2，RA-3 試験における RA の罹病期間の中央値はそれぞれ 9.4，5.7，1.2 年であり，過去に 1 種類以上の DMARD を使用した被験者の割合はそれぞれ 99%，75%， 54%であった。3 つの RA 試験を統合した場合の NSAID 併用率は約 77%，低用量のコルチコステロイド併用率は約 57%であった。

臨床効果

3 つの RA 試験において，14 週（RA-1，RA-2 試験）及び 24 週（RA-1，RA-2，RA-3 試験）の ACR 改善は，SIMPONI＋MTX 群の方が MTX 群よりも高かった。ACR 改善において，SIMPONI 50 mg 群と SIMPONI 100 mg 群の間で，明確な差は認められなかった。RA-2 試験及び RA-3 試験では，ACR 改善に関して，SIMPONI 100 mg 単剤群と MTX 群の間に統計学的な有意差は認められなかった。表 2 に RA-1，RA-2，RA-3 試験における SIMPONI 50 mg 投与群と対照群の ACR 改善を示す。なお， RA-1 試験で SIMPONI 50 mg 群で，MTX を併用していた被験者（101 例）における，14 週の ACR 20，50 及び 70%改善はそれぞれ 40%，18%及び 12%であり，プラセボ群で MTX を併用していた被験者（103 例）では，それぞれ 17%， 6%，2%であった。表 3 に RA-2 試験の SIMPONI 50 mg+MTX 群及び MTX 群の ACR 改善における項目ごとの改善率を示す。図 1 に RA-2 試験の各評価時点における ACR 20%改善の経時的推移を示す。SIMPONI の初回投与後の初回評価時（4 週）における，SIMPONI 50 mg+MTX 群の ACR 20%改善は 38%であった。

表 2：RA-1，RA-2，RA-3 試験における ACR 改善 [a]

	RA-1 試験 1 回以上の TNF 阻害剤の投与歴がある活動性 RA 患者		**RA-2 試験 MTX 投与にもかかわらず活動性 RA 患者**		**RA-3 試験 MTX 投与歴のない活動性 RA 患者**	
	プラセボ ±DMARD[b]	SIMPONI 50 mg±DMARD[b]	MTX	SIMPONI 50 mg+MTX	MTX	SIMPONI 50 mg+MTX
N[c]	150	147	133	89	160	159
ACR20%改善						
14 週	18%	35%	33%	55%	NA[e]	NA[e]
24 週	16%	31%	28%	60%	49%	62%
ACR50%改善						
14 週	7%	15%	10%	35%	NA[e]	NA[e]
24 週	4%	16%	14%	37%	29%	40%
ACR70%改善						
14 週	2%	10%	4%	13%	NA[e]	NA[e]
24 週	2%	9%	5%	20%	16%	24%[d]

a 3 つの RA 試験を統合した場合，試験中に約 78%の被験者が NSAID を併用し，約 58%の被験者が低用量コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以下）を併用していた。

b RA-1 試験の DMARD の内訳は， MTX， HCQ， SSZ（被験者の割合:MTX 68%，HCQ 8%，SSZ 5%）。

c N は無作為化された被験者数

d 有意差なし（MTX 群との比較）

e NA 該当せず（RA-3 試験では 14 週のデータは収集されなかった）

表 3：RA-2 試験―ACR 改善における各項目のベースラインからの改善率の中央値（14 週）[a]

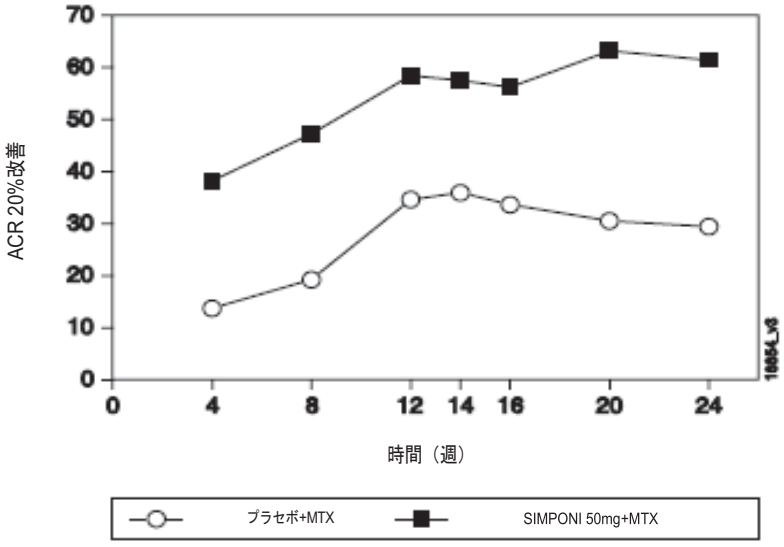
	MTX	SIMPONI 50 mg +MTX
N[b]	133	89
腫脹関節数（0-66）		
ベースライン	12	13
14 週	38%	62%
圧痛関節数（0-68）		
ベースライン	21	26
14 週	30%	60%
患者による疼痛の評価（0-10）		
ベースライン	5.7	6.1
14 週	18%	55%
患者による疾患活動性の全般的評価（0-10）		
ベースライン	5.3	6.0
14 週	15%	45%
医師による疾患活動性の全般的評価（0-10）		
ベースライン	5.7	6.1
14 週	35%	55%
HAQ スコア（0-3）		
ベースライン	1.25	1.38
14 週	10%	29%
CRP（mg/dL）		
ベースライン	0.8	1.0
14 週	2%	44%

注：ベースライン値は中央値

a RA-2 試験では，試験中に約 70%の被験者が低用量コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以下）を併用し，約 85%の被験者が NSAID を併用していた。

b N は無作為化された被験者数。各評価項目に関して，実際に評価可能であった被験者の数と異なる場合がある。

図 1：RA - 2 試験–各評価時点における ACR 20%改善の経時的推移：無作為化された被験者



*各時点で同じ被験者に一貫して改善が認められたとは限らない。

RA 患者における身体機能改善効果

RA-1 試験及び RA-2 試験において，身体機能改善効果を HAQ-DI（Health Assessment Questionnaire Disability Index）スコアの平均値のベースラインからの変化量を用いて評価した。ベースラインから 24 週までの HAQ-DI スコアの平均値の変化量は，SIMPONI 50 mg 群において，対照群と比較しより高い改善が認められた（RA-1 試験； 0.23 対 0.03， RA-2；0.47 対 0.13）。また，RA-1 試験及び RA-2 試験において，ベースラインから 24 週までの変化量が，0.22 を超えた被験者の割合も SIMPONI 50 mg 群の方が対照群と比較して高かった（RA-1 試験；43%対 27%， RA-2 試験； 65%対 35%）。

14.2 乾癬性関節炎

1 件の多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験（PsA 試験）にて，有効性及び安全性を評価した。本試験では，NSAID 又は DMARD 療法にもかかわらず活動性を有する中等度から重度の PsA 成人患者を対象に, 405 例の被験者が組み入れられた。本試験では，6 カ月以上前に PsA と診断され，腫脹関節数が 3 カ所以上，圧痛関節数が 3 カ所以上，乾癬皮膚病変が直径 2cm 以上有する患者を対象とし，生物学的製剤の TNF 阻害薬の投与歴がある患者は除外した。被験者をプラセボ群（113 例），SIMPONI 50 mg 群（146 例），SIMPONI 100 mg 群（146 例）へランダムに割付け，4 週ごとに皮下投与した。試験期間中，固定用量にて MTX（25mg/週以下），低用量経口コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以下），NSAID の併用を可能とした。他の DMARD（SSZ，HCQ，細胞毒性薬を含む）又は他の生物学的製剤の使用は禁止した。主要評価項目は 14 週の ACR 20%改善とし，24 週までのプラセボ対照期間の有効性データを収集，評価した。

リウマトイド結節を伴わない多関節型関節炎（43%），非対称性末梢関節炎（30%），遠位指節間（DIP）関節炎（15%），末梢関節炎を伴う脊椎炎（11%），破壊性関節炎（1%）を含む PsA の各サブタイプの被験者を組み入れた。罹病期間の中央値は 5.1 年であった。78%の被験者が以前に 1 種類以上の DMARD の治療歴があり, そのうち約 48%が MTX であった。16%の被験者が低用量経口ステロイドの投与を受けていた。

PsA 患者における臨床効果

PsA 試験において，14 週の症状及び徴候を ACR20%改善を用いて評価した結果，SIMPONI±MTX 群は，プラセボ±MTX 群と比較して有意な改善が認められた（表 4 参照）。ACR 改善において，SIMPONI 100 mg 群と SIMPONI 50 mg 群の間で，明確な差は認められなかった。ACR 改善に関して，SIMPONI 単独群と MTX 併用群の間に違いは認められなかった。PsA の各サブタイプにおける 14 週の ACR 20%改善は同程度であった。しかし，破壊性関節炎の被験者は少数であったため，意義のある評価はできなかった。ACR 改善における項目ごとの改善率において， SIMPONI 50 mg 群は，プラセボ投与群と比較して有意に高い改善が認められた（表 5）。腱付着部炎及び皮膚症状の改善が認められた。しかし，尋常性乾癬被験者における SIMPONI の安全性及び有効性は確立されていない。

図 2 に PsA 試験の各評価時点における ACR 20%改善の経時的推移を示す。SIMPONI の初回投与後の初回評価時（4 週）における，SIMPONI 50 mg+MTX 群の ACR 20%改善は 31%であった。

表 4：PsA 試験 - ACR 改善

	プラセボ±MTX[a]	SIMPONI 50 mg±MTX[a]
N[b]	113	146
ACR20%改善		
14 週	**9%**	**51%**
24 週	12%	52%
ACR50%改善		
14 週	2%	30%
24 週	4%	32%
ACR70%改善		
14 週	1%	12%
24 週	1%	19%

a PsA 試験では，約 48%の被験者が固定用量の MTX（25mg/週以下），約 16%の被験者が低用量コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以下），約 72%の被験者が NSAID を併用した。

b N は無作為化された被験者数

太字は主要評価項目

表 5：PsA 試験—ACR 改善における各項目のベースラインからの改善率（14 週）[a]

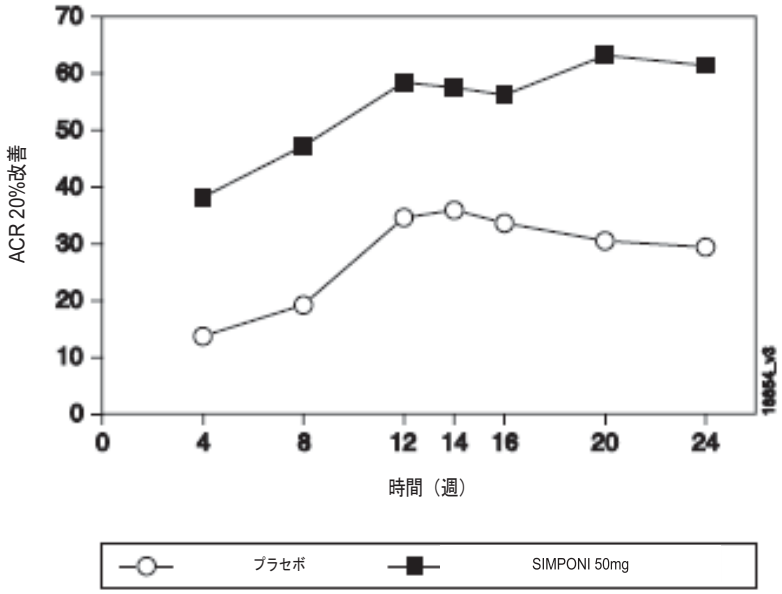
	プラセボ±MTX[a]	SIMPONI 50 mg±MTX[a]
N[b]	113	146
腫脹関節数（0-66）		
ベースライン	10.0	11.0
14 週	8%	60%
圧痛関節数（0-68）		
ベースライン	18.0	19.0
14 週	0%	54%
患者による疼痛の評価（0-10）		
ベースライン	5.4	5.8
14 週	-1%	48%
患者による疾患活動性の全般的評価（0-10）		
ベースライン	5.2	5.2
14 週	2%	49%
医師による疾患活動性の全般的評価（0-10）		
ベースライン	5.2	5.4
14 週	7%	59%
HAQ スコア（0-3）		
ベースライン	1.0	1.0
14 週	0%	28%
CRP（mg/dL）		
ベースライン	0.6	0.6
14 週	0%	40%

注：ベースライン値は中央値

a PsA 試験では，約 48%の被験者が固定用量の MTX（25mg/週以下），約 16%の被験者が低用量コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以下），約 78%の被験者が NSAID を併用した。

b N は無作為化された被験者数。各評価項目に関して，実際に評価可能であった被験者の数と異なる場合がある。

図 2：PsA 試験–各評価時点における ACR 20%改善の経時的推移：無作為化された被験者*



*各時点で同じ被験者に一貫して改善が認められたとは限らない。

PsA 患者の身体機能に対する効果

PsA 試験において，身体機能改善効果を HAQ-DI（Health Assessment Questionnaire Disability Index）スコアの平均値のベースラインからの変化量を用いて評価した。ベースラインから 24 週までの HAQ-DI スコアの平均値の変化量は，SIMPONI 50 mg 群において，対照群と比較しより高い改善が認められた（0.33 対-0.01）。また，ベースラインから 24 週までの変化量が，0.3 以上の被験者の割合も SIMPONI 50 mg 群の方が対照群と比較して高かった（43%対 22%）。

14.3 強直性脊椎炎

1 件の多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験（AS 試験）にて，有効性及び安全性を評価した。AS 試験では，改訂 New York 基準に従って活動性強直性脊椎炎が 3 カ月以上持続する AS 成人患者を対象に，356 例の被験者で評価された。本試験では，現在又は前治療の NSAID 療法にもかかわらず，活動性疾患の症状（Bath AS 疾患活動性指数［BASDAI］が 4 以上，及び全般背部痛の VAS［0～10 cm スケール］が 4 以上と定義）がみられる患者とし，生物学的製剤の TNF 阻害薬の投与歴がある患者，又は脊椎の完全強直が認められる患者は除外した。被験者をプラセボ群（78 例），SIMPONI 50 mg 群（138 例），SIMPONI 100 mg 群（140 例）へランダムに割り付け，4 週ごとに皮下投与した。試験期間中の固定用量にて MTX，SSZ，HCQ，低用量経口コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以下），NSAID の併用を可能とした。他の DMARD（SSZ，HCQ，細胞毒性薬を含む）又は他の生物学的製剤の使用は禁止した。

主要評価項目は 14 週の強直性脊椎炎評価指数（Assessment of Spondylo Arthritis International Society，ASAS）20%改善とし，24 週までのプラセボ対照期間の有効性データを収集，評価した。

罹病期間の中央値は 5.6 年であり，炎症性背部痛持続期間の中央値は 12 年であった。83%の被験者が HLA-B27 陽性であった。24%の被験者が関節の手術・処置歴を有していた。55%の被験者が以前に 1 種類以上の DMARD の投与を受けていた。DMARD のうち，20%の被験者が MTX，26%の被験者が SSZ，1%の被験者が HCQ を使用していた。16%の被験者が

低用量経口ステロイド，90%の被験者が NSAID を使用していた。

AS 患者における臨床効果

AS 試験において，14 週の症状及び徴候を ASAS20%改善を用いて評価した結果，SIMPONI±DMARD 群は，プラセボ±DMARD 群と比較して有意な改善が認められた（表 6 参照）。ASAS20%改善において，SIMPONI 100 mg 群と SIMPONI 50 mg 群の間で，明確な差は認められなかった。表 7 に，AS 試験における SIMPONI 50 mg±DMARD 群とプラセボ±DMARD 群の ASAS 改善における項目ごとの改善率を示す。

図 3 に AS 試験の各評価時点における ASAS20%改善の経時的推移を示す。SIMPONI の初回投与後の初回評価時（4 週）における，SIMPONI 50 mg+MTX 群の ASAS20%改善は 48%であった。

表 6：AS 試験 - ASAS 改善（14 週及び 24 週）

	プラセボ±DMARD[a]	**SIMPONI 50 mg±DMARD[a]**
N[b]	78	138
改善率（%）		
ASAS 20		
14 週	**22%**	**59%**
24 週	23%	56%
ASAS 40		
14 週	15%	45%
24 週	15%	44%

a AS 試験では，21%の被験者が MTX，25%の被験者が SSZ，1%の被験者が HCQ を併用していた。約 16%の被験者が低用量の固定用量によるコルチコステロイド，約 89%の被験者が NSAID を併用した。

b N は無作為化された患者数

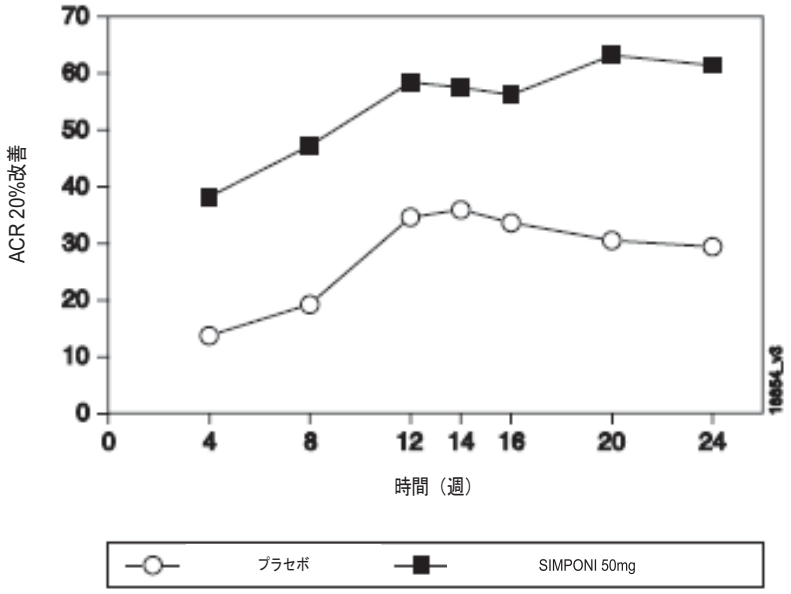
太字は主要評価項目

表 7：AS 試験―ASAS 改善における各項目のベースラインからの改善率の中央値（14 週）

	プラセボ±DMARD[a]	SIMPONI 50 mg±DMARD[a]
N[b]	78	138
ASAS の各項目		
患者による全般的評価（0-10）		
投与前	7.2	7.0
14 週	13%	47%
全般背部痛（0-10）		
投与前	7.6	7.5
14 週	9%	50%
BASFI（0-10）c		
投与前	4.9	5.0
14 週	-3%	37%
炎症（0-10）d		
投与前	7.1	7.1
14 週	6%	59%

a AS 試験では，21%の被験者が MTX，25%の被験者が SSZ，1%の被験者が HCQ を併用していた。約 16%の被験者が低用量の固定用量によるコルチコステロイド，約 89%の被験者が NSAID を併用した。
b N は無作為化された患者数
c BASFI:Bath AS 機能指数
d 炎症は（BASDAI）を用いて，被験者から報告された 2 回のこわばりの自己評価の平均値

図 3：AS 試験–各評価時点における ASAS 20%改善の経時的推移：無作為化された被験者*



*各時点で同じ被験者に一貫して改善が認められたとは限らない。

14.4 潰瘍性大腸炎

SIMPONI の有効性及び安全性は，2 件の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験の 18 歳以上の被験者で評価された（試験 UC-1，UC-2）。

試験 UC-1 は寛解導入療法試験で，Mayo スコアが 6～12 点と定義した中等度から重度の

活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に実施された［Mayo スコアの範囲は 0～12 点で，それぞれが 0 点（正常）～3 点（最も重度）のスコア範囲からなる 4 つのサブスケール（排便回数，直腸出血，内視鏡所見，医師による全般評価）がある］。また，ベースライン時における被験者の内視鏡所見サブスコアは 3 段階中 2 点又は 3 点であった（内視鏡所見サブスコア 2 点の定義は著明な発赤，血管透見の消失，脆弱性，びらんであり，サブスコア 3 点の定義は自然出血，潰瘍である）。患者は，ステロイド依存（すなわち，UC の症状再燃なしでのコルチコステロイド漸減が成功していない）であったか又は経口アミノサリチル酸，経口コルチコステロイド，アザチオプリン，6-メルカプトプリンのうち 1 種類以上の薬剤に対して効果不十分又は忍容性がなかった。

試験 UC-1 は 2 つのパートに分けられていた。パート 1（用量設定）で，被験者は以下の 4 つの治療群のいずれかにランダムに割り付けられた：0 週時に 400 mg，2 週時に 200 mg の SIMPONI を皮下（SC）投与する群（400/200 mg 投与群）；0 週時に 200 mg，2 週時に 100 mg の SIMPONI を SC 投与する群（200/100 mg 投与群）；0 週時に 100 mg，2 週時に 50 mg の SIMPONI を SC 投与する群（100/50 mg 投与群）；又は 0 週時及び 2 週時にプラセボを SC 投与する群。パート 2（用量確認）では，0 週時に 400 mg 及び 2 週時に 200 mg の SIMPONI を SC 投与する群，0 週時に 200 mg 及び 2 週時に 100 mg の SIMPONI を SC 投与する群，0 週時及び 2 週時にプラセボを SC 投与する群のいずれかにランダムに割り付けられた被験者 761 例を対象に，有効性を評価した。SIMPONI 100/50 mg の SC 投与は，その安全性及び有効性が UC では確立されていないため，パート 2 では評価されなかった。安定用量の経口アミノサリチル酸製剤（5-ASA），経口コルチコステロイド（40 mg/day 未満），アザチオプリン（AZA），6-メルカプトプリン（6-MP），及び/又はメトトレキサート（MTX）の併用が許されていた。TNF 阻害剤投与歴のある患者は除外された。主要評価項目は 6 週時に臨床的改善を達成していた患者の割合であった。臨床的改善の定義は，Mayo スコアのベースラインからの減少が 30%以上及び 3 点以上であるとともに，直腸からの出血サブスコアの減少が 1 点以上又は直腸からの出血サブスコアが 0 点（血液なし）又は 1 点（少量の血液，排便回数の半分以下）とした。

試験 UC-2 はランダム化治療中止寛解維持療法試験で，SIMPONI による寛解導入療法で臨床的改善を達成し，かつ，SIMPONI 投与に忍容性があった被験者 456 例を評価した。被験者を SIMPONI 50 mg 群，SIMPONI 100 mg 群又はプラセボ群へランダムに割り付け，4 週ごとに皮下投与した。安定用量の経口アミノサリチル酸製剤，アザチオプリン，6-メルカプトプリン，及び/又はメトトレキサートの併用が許されていた。コルチコステロイドは，寛解維持療法試験開始時から用量漸減するとされていた。主要評価項目は，54 週まで臨床的改善を維持していた患者の割合とした。

<u>臨床的改善，臨床的寛解及び粘膜内視鏡所見の改善</u>

試験 UC-1 で，6 週時に臨床的改善，臨床的寛解を達成し，かつ，粘膜内視鏡所見の改善が認められた被験者の割合は，SIMPONI 200/100 mg 投与群の方がプラセボ投与群よりも高かった。SIMPONI 400/200 mg 投与群では，SIMPONI 200/100 mg 投与群をさらに上回る臨床効果が認められなかった。臨床的改善の定義は，Mayo スコアのベースラインからの減少が 30%以上及び 3 点以上であるとともに，直腸からの出血サブスコアの減少が 1，又は直腸からの出血サブスコアが 0 点又は 1 点とした。臨床的寛解の定義は，Mayo スコアが 2 点以下で，2 点以上のサブスコアなしとした。粘膜内視鏡所見の改善の定義は，Mayo 内視鏡サブスコアが 0 点（正常もしくは寛解期粘膜）又は 1 点（発赤，血管透見の減少，軽度の脆弱性）とした。

試験 UC-2 で，54 週まで臨床的改善を維持していた被験者の割合は，SIMPONI 100 mg 投与群の方がプラセボ投与群よりも高かった。試験 UC-2 では，試験 UC-1 で臨床的改善（臨床的寛解達成患者サブセットを含む）が認められた SIMPONI 投与患者を対象に，臨床的寛

解について 30 週及び 54 週に再評価した。54 週までのどの評価時点でも改善の消失が確認されることなく 30 週及び 54 週ともに臨床的寛解であった患者の割合は，SIMPONI 100 mg 投与群の方がプラセボ投与群よりも高かった。

これらの結果を下記の表 8 に示す。

表 8： 試験 UC-1 及び UC-2 において臨床的改善，臨床的寛解及び粘膜内視鏡所見の改善が認められた UC 患者の割合

試験 UC-1（6 週間寛解導入療法試験）			
	プラセボ群 N=251	**SIMPONI 200/100 mg N=253**	**治療群間差（95% CI）**
6 週時の臨床的改善 [a]	30%	51%	21% (12%, 29%)*
6 週時の臨床的寛解 [a]	6%	18%	11% (6%, 17%)*
6 週時の粘膜内視鏡所見の改善 [a]	29%	42%	14% (5%, 22%)†
試験 UC-2（54 週間寛解導入療法試験）			
	プラセボ群 N=154	**SIMPONI 100 mg N=151**	**治療群間差（95% CI）**
54 週時まで [c] の臨床的改善 [a]	31%	50%	19% (8%, 29%)‡
30 週時，54 週時ともに [d] 臨床的寛解 [a]	16%	28%	12% (3%, 21%)§

* p<0.0001; † p=0.0014; ‡ p<0.001; § p=0.004

[a] UC 併用薬の禁止されていた変更を行った被験者，造瘻術又は結腸切除術を受けた被験者，治療効果が認められなかったため治験薬を中止した被験者，もしくは試験 UC-2 で用量調整を行った被験者は，当該事象発生時以降は臨床的改善，臨床的寛解又は粘膜内視鏡所見の改善は消失したものとした。

[b] 試験 UC-2 の結果は，試験組み入れ時に SIMPONI に対する臨床効反応が認められた患者に基づいたものである。

[c] 被験者は，4 週ごとに部分的 Mayo スコアにより UC の疾患活動性が評価された（改善の消失は内視鏡検査により確認された）。したがって，臨床的改善を維持していた被験者は，54 週までの各評価において改善を示していたことになる。

[d] （54 週までのどの評価時点でも改善の消失が確認されることなく）30 週時及び 54 週時ともに臨床的寛解であった被験者を持続的寛解とした。

15. 参考文献

1. SEER [database online]. US Population Data – 1969-2004. Bethesda, MD:National Cancer Institute. Release date:January 3, 2007. Available at:http//seer.cancer.gov/popdata/.

16. 包装/貯法及び取扱い

SIMPONI プレフィルドオートインジェクター又はプレフィルドシリンジは 1 個ずつ個包装され，外箱は遮光性の厚紙製である。SIMPONI は，プレフィルドシリンジ 1 本単位又はプレフィルド SmartJect オートインジェクター1 本単位で入手可能である。プレフィルドシリンジ及び SmartJect オートインジェクターはともに単回使用の製品であり，分割使用してはならない。

プレフィルド SmartJect オートインジェクター

- 単回使用の 50 mg SmartJect オートインジェクターは，溶液 0.5 mL 中 SIMPONI 50 mg を含有するプレフィルドガラスシリンジ（27 ゲージ，1/2 インチ）を内蔵する。50 mg SmartJect オートインジェクターの NDC 番号は 57894-070-02 である。
- 単回使用の 100 mg SmartJect オートインジェクターは，溶液 1 mL 中 SIMPONI 100 mg を含有するプレフィルドガラスシリンジ（27 ゲージ，1/2 インチ）を内蔵する。100 mg SmartJect オートインジェクターの NDC 番号は 57894-071-02 である。

プレフィルドシリンジ

- 単回使用の 50 mg プレフィルドガラスシリンジ（27 ゲージ，1/2 インチ）は，溶液 0.5 mL 中 SIMPONI 50 mg を含有する。50 mg プレフィルドシリンジの NDC 番号は 57894-070-01 である。
- 単回使用の 100 mg プレフィルドガラスシリンジ（27 ゲージ，1/2 インチ）は，溶液 1 mL 中 SIMPONI 100 mg を含有する。100 mg プレフィルドシリンジの NDC 番号は 57894-071-01 である。

貯法及び取扱い

SIMPONI は 2ºC～8ºC（36ºF～46ºF），遮光下で保存する。遮光のため，本剤は使用するまで外箱内で保存する。凍結及び振とうを避けること。外箱に記載された使用期限（EXP）又はプレフィルドシリンジ（確認窓から見える）又はプレフィルド SmartJect オートインジェクターに記載された使用期限を過ぎた SIMPONI は使用しないこと。

17. 患者への説明事項に関する情報

FDA 承認の患者向けラベリング（「投与法の手引き」及び「使用上の注意」）を参照すること。

SIMPONI の潜在的な有益性と危険性について患者に伝えること。医師は，SIMPONI の投与開始前及び再処方のたびに「投与法の手引き」を読むよう患者を指導すること。

感染症

SIMPONI は免疫系が感染症と闘う能力を弱めるおそれがあることを患者に伝えること。結核，深在性真菌感染症，B 型肝炎の再活性化も含め，感染症の症状が発現した場合，担当医への連絡が重要であることを患者に指導すること。

悪性腫瘍

SIMPONI 投与中のリンパ腫及び他の悪性腫瘍発現の危険性について患者に説明すること。

アレルギー反応

プレフィルドシリンジ及び SmartJect オートインジェクターのプレフィルドシリンジのニードルキャップは乾燥天然ゴム（ラテックス誘導体）を含有していることをラテックス過敏症を有する患者に伝えること。

その他の疾患

患者には，うっ血性心不全，脱髄疾患，自己免疫疾患，肝疾患，血球減少症，乾癬などの疾患の新規発現又は悪化の徴候はどんなものでも報告するよう忠告すること。

安全な投与のための指示事項

初回の自己注射は，医療提供者の指導及び監督の下で実施すること。患者又は介護者が SIMPONI を投与する場合，注射方法を教えること。また，SIMPONI を確実に正しく投与す

るため，皮下注射の投与能力を評価すること。

患者には，FDA 承認の「使用上の注意」を読むことを勧め，以下の注意事項を伝えること。

- 使用前に，プレフィルドシリンジ又は SmartJect オートインジェクターを冷蔵庫から出した後，SIMPONI を外箱から取り出して，こどもの手の届かない所に室温で 30 分間置いておくこと。

- 他の方法で SIMPONI を加温しないこと。例えば，電子レンジ又は熱湯で SIMPONI を加温しないこと。

- プレフィルドシリンジのニードルキャップ又は SmartJect オートインジェクターのキャップは，SIMPONI が室温に達するように置いている間は取り外さず，注射直前に取り外すこと。

- 1 回目の「カチッ」という音に続いて 2 回目の「カチッ」という音が聞こえてから（注射が完了し，針が引っ込む），オートインジェクターを肌から離すこと。1 回目の「カチッ」という音が聞こえてから 2 回目の「カチッ」という音が聞こえるまでにかかる時間は，通常，約 3〜6 秒だが，最長で 15 秒かかることもある。注射が完了する前にオートインジェクターを肌から離した場合，SIMPONI 全量が投与されていないことがある。

- 注射針及びシリンジの廃棄には針刺し事故防止コンテナーを使用すること。患者又は介護者には，シリンジ及び注射針の正しい廃棄方法を教え，これらの器具を再利用しないよう忠告すること。

製造者
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044
US License No. 1864

© Janssen Biotech, Inc. 2014

投与法の手引き
SIMPONI™（シンポニー）
（ゴリムマブ）
皮下用注射液

SIMPONI について知っておくべき最も重要な情報とは？

SIMPONI は，あなたの免疫系に影響を及ぼす医薬品です。SIMPONI は，あなたの免疫系が感染症と闘う能力を弱めます。SIMPONI 投与中に，深刻な感染症（結核［TB］や全身に広がった細菌，真菌，又はウイルスによる感染症）が起きることがあります。これらの深刻な感染症で死亡した方もいます。

- あなたの担当医は, SIMPONI の投与を始める前に, あなたに TB と B 型肝炎の検査をします。
- 担当医は，SIMPONI 投与中はあなたに TB の徴候や症状が認められないかどうか注意深く観察します。

あなたが何らかの感染症にかかっている場合は，担当医が治ったと言うまで SIMPONI の投与を開始してはいけません。

これから言うことがあなたにあてはまる場合は，SIMPONI の投与を開始する前に医師に知らせてください。

- 感染症にかかっている又は次のような感染症の症状がある。
  - o 発熱・発汗・寒気
  - o 筋肉の痛み
  - o せき
  - o 息切れ
  - o 痰に血が混じる
  - o 体重が減る
  - o 皮膚の熱感・赤み・痛み又は全身の痛み
  - o 下痢・胃の痛み
  - o 排尿時の焼けるような感じ・正常より排尿回数が増加
  - o 強い疲労感
- 感染症の治療中である。
- 何度も感染症にかかったり，再発したりする。
- 糖尿病又は HIV にかかっている。又は，免疫系が弱い。このような病気・状態の人は感染症にかかる確率が高くなります。
- TB にかかっているか，又は，TB の人と頻繁に接触している。
- 特定の種類の真菌感染症（ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症，ブラストミセス症）にかかる確率が高い米国内の特定の地域（オハイオ川・ミシシッピ川流域，南西部など）に住んでいる，住んでいた，又は旅行した。 SIMPONI を使用していると，このような感染症にかかったり，通常より重くなったりするおそれがあります。あなたがこのような感染症が多く発生している地域に住んでいたかどうかがわからない場合は，担当医に尋ねてください。
- B 型肝炎にかかっている/かかっていた。
- オレンシア（アバタセプト），KINERET（アナキンラ），アクテムラ（トシリズマブ）又はリツキサン（リツキシマブ）を使用している。

SIMPONI 投与開始後に感染症の症状が起きた場合は，すぐに担当医に電話してください。
SIMPONI 投与中は，感染症にかかりやすくなったり，かかった感染症が通常より重くなったりします。

がん

- SIMPONI などの TNF 阻害薬を使用中のこどもや大人では，がんになる確率が高くなる可能性があります。
- TNF 阻害薬を使用中のこどもと 10 代の患者で，まれながんの例が認められています。
- 関節リウマチ，乾癬性関節炎，又は強直性脊椎炎などの炎症性疾患を持つ人，特に病気の活動性が非常に高い人は，リンパ腫になりやすいと考えられています。
- SIMPONI のような TNF 阻害剤と呼ばれる医薬品を使用している人の中には, 肝脾 T 細胞リンパ腫と呼ばれるまれなタイプのがんを発症した人もいます。このタイプのがんは死に至ることが多いです。患者のほとんどは 10 代の男性や若い男性でした。また，ほとんどの方が，クローン病や潰瘍性大腸炎の治療で，TNF 阻害剤に加えてアザチオプリン又は 6-メルカプトプリン（6-MP）という医薬品の投与を受けていました。
- SIMPONI の投与を受けている人の中には，特定の種類の皮膚がんを発症した人がいます。SIMPONI 投与中又は投与後に皮膚の外見が変わったり，皮膚にできものができたりした場合は，担当医に伝えてください。

- 皮膚がんになったことがある方は特に，定期的に皮膚の検査を受けなければなりません。

SIMPONI とは？

SIMPONI は腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤と呼ばれる処方せん医薬品です。SIMPONI は，成人患者さんに対して以下のように使用されます。

- 中等度から重度の活動性関節リウマチ（RA）を治療するためメトトレキサートという医薬品と併用する。
- 活動性の乾癬性関節炎（PsA）を治療するため SIMPONI 単独又はメトトレキサートと併用する。
- 活動性の強直性脊椎炎（AS）を治療するため。
- 中等度から重度の活動期潰瘍性大腸炎（UC）で，他のある UC 治療薬の効き目が十分でない**又は**その薬に耐えられない場合，**あるいは**ステロイド薬を続けて使用する必要がある場合に，
  - いくつかの症状を軽くするため。
  - SIMPONI に反応を示した人で，UC の抑制（寛解導入）を達成し，UC を引き続き抑制（寛解維持）するため。
  - 内視鏡検査で担当医が見たあなたの大腸表面の状態を改善するため。

SIMPONI 使用中も，担当医の勧めに基づいて，非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）や処方せん薬のステロイドなど，あなたの病状の治療を促進させるために他の薬を引き続き使うことができます。

SIMPONI の投与を開始する前に医師に知らせる必要があることとは？

SIMPONI があなたに適していないことがあります。これから言うことがあなたにあてはまる場合は，SIMPONI の投与を開始する前に，該当する病気・状態をすべて担当医に知らせてください。

- 感染症にかかっている（「SIMPONI について知っておくべき最も重要な情報とは？」をご覧ください）。
- リンパ腫又は他のタイプのがんがある/あった。
- （現在又は過去の）心不全がある/あった。
- 多発性硬化症やギラン・バレー症候群など神経系に影響を及ぼす病気がある/あった。
- 最近ワクチンを受けた/ワクチンを受ける予定がある。SIMPONI を使用中の人は，生ワクチンや弱毒化した細菌による治療（膀胱がんに対する BCG など）を受けてはいけませんが，不活化ワクチンを受けることができます。
- 赤ちゃんがおり，その子を妊娠中に SIMPONI を使用していた。その赤ちゃんがワクチンを受ける前には，赤ちゃんの担当医にそのことを知らせてください。あなたの赤ちゃんは，生後 6 カ月までは感染症にかかりやすいおそれがあります。
- ゴム又はラテックスにアレルギーがある。プレフィルドシリンジ及び SmartJect®オートインジェクターのプレフィルドシリンジのニードルキャップには乾燥天然ゴムが含まれています。
- 妊娠中である/妊娠を計画している。SIMPONI が胎児に影響を与えるかどうかはわかっていません。
- 授乳中である。あなたとあなたの担当医で，SIMPONI を投与するか授乳を続けるかを決めなければなりません。事前に主治医に相談せずに，SIMPONI 投与も授乳も行ってはいけません。

処方せん薬，市販薬，ビタミン剤，ハーブ系サプリメントを含め，**あなたが使用中の医薬品をすべて担当医に知らせてください**。
特に次の薬を使用している場合は，必ず知らせてください。

- オレンシア（アバタセプト）又は KINERET（アナキンラ）。SIMPONI とオレンシア（アバタセプト）又は KINERET（アナキンラ）を同時に使用することはできません。
- レミケード（インフリキシマブ），ヒュミラ（アダリムマブ），エンブレル（エタネルセプト）又はシムジア（セルトリズマブ ペゴル）を含む他の TNF 阻害薬。
- リツキサン（リツキシマブ）又はアクテムラ（トシリズマブ）。

あなたが上に挙げた医薬品を使っているかどうかわからない時は，担当医に尋ねてください。

あなたが使用している医薬品の一覧表を常に持ち歩き，新しい医薬品を追加したら，その都度，担当医と薬剤師に見せてください。

SIMPONI の正しい使い方は？

- SIMPONI は，皮下に投与する注射薬（皮下注射薬）です。
- あなた又は介護者が自宅で SIMPON を投与することができると担当医が判断した場合は，SIMPONI の正しい調製方法と注射方法の訓練を受ける必要があります。担当医又は看護師に正しい注射の方法を見せることができるまでは，SIMPONI を自己注射しようとしてはいけません。
- 担当医が処方したとおり，SIMPONI を正しく使用してください。担当医は，あなたの病状に応じて，SIMPONI をいつ，どれくらい注射すればいいのか教えてくれます。
- SIMPONI には，プレフィルドシリンジと SmartJect オートインジェクターがあります。担当医は，あなたに最も適したタイプを処方します。
- SIMPONI を自宅で調製，投与する正しい方法についての情報は，SIMPONI に添付の**「使用上の注意」**に詳しく書かかれているので，ご覧ください。
- SIMPONI を投与し忘れないようにしてください。SIMPONI を投与し忘れた場合は，そのことに気づいたらすぐに注射してください。次の投与は通常の予定時刻に行ってください。いつ SIMPONI を投与すればいいかわからない場合は，担当医又は薬剤師に電話してください。

SIMPONI で起こる可能性がある副作用とは？

SIMPONI では，次のような深刻な副作用が起きる可能性があります。

「**SIMPONI について知っておくべき最も重要な情報とは？**」もご覧ください。

B 型肝炎ウイルスが血液中に存在する方の B 型肝炎感染症

- あなたが B 型肝炎ウイルス（肝臓に影響を及ぼすウイルス）のキャリアである場合，SIMPONI 使用中はウイルスが活動的になる可能性があります。SIMPONI 使用前及び使用中に，担当医は血液検査を行います。B 型肝炎感染症が疑われる以下のような症状があらわれた時は，担当医に知らせてください。
    - o 強い疲労感
    - o 濃い色の尿（暗色尿）
    - o 目又は皮膚が黄色くなる
    - o 食欲が落ちている/まったくない
    - o おう吐
    - o 筋肉の痛み
    - o 灰白色の便
    - o 発熱（複数回）
    - o 寒気
    - o 胃の不快感
    - o 発疹

SIMPONI などの TNF 阻害薬を使用している人では，心不全が新たに発症したり，すでに発症していた心不全が悪化したりする可能性があります。SIMPONI によって心不全が新たに発症したり悪化したりした場合は，入院治療が必要になることがあります。また，死に至るおそれがあります。

- あなたが，SIMPONI の投与を開始する前にすでに心不全であった場合，SIMPONI 投与中はあなたの状態を注意深く観察します。
- SIMPONI 投与中に心不全の症状（息切れ，ふくらはぎや足の腫れ，突然の体重増加など）が新たに起きたり，悪化したりした場合は，すぐに担当医に電話してください。

神経系の病気 SIMPONI などの TNF 阻害薬を使用している人では，多発性硬化症やギラン・バレー症候群といった神経系の病気が起こることがまれにあります。次の症状が起きた時は，すぐに担当医に知らせてください。

- 視覚の変化
- 腕や脚の筋力低下
- 身体の一部がしびれる/ピリピリする

免疫系の病気 SIMPONI などの TNF 阻害薬を使用している人では，ループスの症状に似た症状が起きることがまれにあります。次の症状が起きた時は，担当医に知らせてください。

- 両頬又は身体の他の部分の赤み
- 日光に対する過敏症
- 関節・筋肉の新たな痛み
- とても疲れやすくなる
- 胸の痛み・息切れ
- 足・足首・脚の腫れ

肝臓の障害 SIMPONI などの TNF 阻害薬を使用している人では，肝臓の障害が起きる可能性があ

ります。これらの問題によって，肝不全や死に至る可能性があります。次の症状が起きた時は，

すぐに担当医に電話してください。

- 強い疲労感
- 目又は皮膚が黄色くなる
- 食欲低下又はおう吐
- 胃（お腹）の右側の痛み

血液の問題 SIMPONI などの TNF 阻害剤では，血球数の低下が認められています。あなたの身体は，感染症と闘ったり，出血を止めたりするのに必要なだけの血液細胞を作り出せていない可能性があります。 症状は，発熱，青あざ，出血しやすい，青白い顔色です。SIMPONI 投与前と投与中に，担当医はあなたの血球数を検査します。

アレルギー反応 SIMPONI などの TNF 阻害薬を使用している人では，アレルギー反応が起きる可能性があります。アレルギー反応が深刻になり，生命を脅かすこともあります。このようなアレルギー反応が SIMPONI の初回投与後に起きる場合もあります。アレルギー反応の症状が起きた場合は，すぐに担当医に電話してください。

- 蕁麻疹
- 顔の腫れ
- 呼吸困難
- 胸の痛み

SIMPONI で多く認められる副作用：

- 上気道感染（鼻水，のどの痛み，しわがれ声又は喉頭炎）
- 注射部位の反応（赤み，腫れ，かゆみ，痛み，あざ，ピリピリする痛み）
- インフルエンザや口唇ヘルペスなどのウイルス感染

乾癬 SIMPONI を使用している人の中には，乾癬を新たに発症したり，すでに発症していた乾癬が悪化したりする人がいます。うろこ状の紅斑や膿がつまったブツブツが起きた場合は，担当医に知らせてください。主治医は，あなたへの SIMPONI 投与を中止することがあります。

SIMPONI にはこれら以外の副作用もあります。あなたを悩ませる副作用やなかなか治らない副作用が起きた場合は，担当医に知らせてください。副作用に対する医学的アドバイスを受けたい時は，担当医に電話してください。また，副作用を FDA に報告することもできます（電話番号：1-800-FDA-1088）。

SIMPONI の正しい保管方法は？

- SIMPONI は 36ºF～46ºF（2ºC～8ºC）で冷蔵してください。
- SIMPONI を凍らせないでください。
- SIMPONI を使用しない時は，外箱に入れ，光が当たらないようにしてください。
- SIMPONI を振らないでください。

SIMPONI を含めすべての医薬品は，こどもの手の届かない所に保管してください。

SIMPONI に関する一般的情報

医薬品は，「投与法の手引き」には記載されていない目的で処方されることがあります。SIMPONI を処方対象以外の病気に使用しないでください。たとえ病気があなたと同じでも，SIMPONI を他の人にあげないでください。もらった人にとっては有害となるおそれがあります。

この「投与法の手引き」は，SIMPONI に関する最も重要な情報を要約したものです。詳細な情報をお知りになりたい場合は，担当医に伝えてください。担当医又は薬剤師に頼めば，医療専門家向けに書かれた SIMPONI に関する情報を入手することができます。詳細については，www.simponi.com にアクセスするか，又は，1-800-JANSSEN （1-800-526-7736）に電話してください。

SIMPONI の成分は？

有効成分：ゴリムマブ

添加物：L-ヒスチジン，L-ヒスチジン塩酸塩一水和物，ソルビトール，ポリソルベート 80，及び射用水。SIMPONI には保存剤は含まれていません。

製造元；Janssen Biotech, Inc. Horsham, PA 19044 US License No. 1864© Janssen Biotech, Inc. 2013

この投与法の手引きは，米国食品医薬品局の承認を受けています。　　改訂：2016 年 1 月

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled pen.
Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled syringe.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled pen
One 0.5 mL pre-filled pen contains 50 mg of golimumab*.

Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled syringe
One 0.5 mL pre-filled syringe contains 50 mg of golimumab*.

* Human IgG1κ monoclonal antibody produced by a murine hybridoma cell line with recombinant DNA technology.

Excipient with known effect:
Each pre-filled pen contains 20.5 mg sorbitol per 50 mg dose.
Each pre-filled syringe contains 20.5 mg sorbitol per 50 mg dose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection in pre-filled pen (injection), SmartJect

Solution for injection in pre-filled syringe (injection)

The solution is clear to slightly opalescent, colourless to light yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rheumatoid arthritis (RA)
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.

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.

Juvenile idiopathic arthritis
Polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA)
Simponi in combination with MTX is indicated for the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis in children with a body weight of at least 40 kg, who have responded inadequately to previous therapy with MTX.

Psoriatic arthritis (PsA)
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 as

measured by X-ray in patients with polyarticular symmetrical subtypes of the disease (see section 5.1) and to improve physical function.

Axial spondyloarthritis
Ankylosing spondylitis (AS)
Simponi is indicated for the treatment of severe, active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy.

Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-Axial SpA)
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).

Ulcerative colitis (UC)
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.

4.2 Posology and method of administration

Simponi 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 Alert Card.

Posology

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 bodyweight 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 drug reactions with the 100 mg dose compared with the 50 mg dose (see section 4.8). 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, then 50 mg every 4 weeks, thereafter (see section 5.1).

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 (see section 5.1).

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 his/her forgotten dose and stay on his/her original schedule.
- if the dose is more than 2 weeks late, the patient should inject his/her 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
The safety and efficacy of Simponi in patients aged less than 18 for indications other than pJIA have not been established.

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.

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 with Simponi 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 administration provided in the package leaflet. If multiple injections are required, the injections should be administered at different sites on the body.

For administration instructions, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active tuberculosis (TB) or other severe infections such as sepsis, and opportunistic infections (see section 4.4).

Moderate or severe heart failure (NYHA class III/IV) (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections
Patients must be monitored closely for infections including tuberculosis before, during and after treatment with Simponi. Because the elimination of golimumab may take up to 5 months, monitoring should be continued throughout this period. Further treatment with Simponi must not be given if a patient develops a serious infection or sepsis (see section 4.3).

Simponi should not be given to patients with a clinically important, active infection. Caution should be exercised when considering the use of Simponi in patients with a chronic infection or a history of recurrent infection. Patients should be advised of, and avoid exposure to, potential risk factors for infection as appropriate.

Patients taking TNF-blockers are more susceptible to serious infections.
Bacterial (including sepsis and pneumonia), mycobacterial (including TB), invasive fungal and opportunistic infections, including fatalities, have been reported in patients receiving Simponi. Some of these serious infections have occurred in patients on concomitant immunosuppressive therapy that, in addition to their underlying disease, could predispose them to infections. Patients who develop a new infection while undergoing treatment with Simponi should be monitored closely and undergo a complete diagnostic evaluation. Administration of Simponi should be discontinued if a patient develops a new serious infection or sepsis, and appropriate antimicrobial or antifungal therapy should be initiated until the infection is controlled.

For patients who have resided in or travelled to regions where invasive fungal infections such as histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis are endemic, the benefits and risks of Simponi treatment should be carefully considered before initiation of Simponi therapy. In at-risk patients treated with Simponi, an invasive fungal infection should be suspected if they develop a serious systemic illness. Diagnosis and administration of empiric antifungal therapy in these patients should be made in consultation with a physician with expertise in the care of patients with invasive fungal infections, if feasible.

Tuberculosis
There have been reports of tuberculosis in patients receiving Simponi. It should be noted that in the majority of these reports, tuberculosis was extrapulmonary presenting as either local or disseminated disease.

Before starting treatment with Simponi, all patients must be evaluated for both active and inactive ('latent') tuberculosis. This evaluation should include a detailed medical history with personal history of tuberculosis or possible previous contact with tuberculosis and previous and/or current immunosuppressive therapy. Appropriate screening tests, i.e. tuberculin skin or blood test and chest X-ray, should be performed in all patients (local recommendations may apply). It is recommended that the conduct of these tests should be recorded in the patient's alert card. Prescribers are reminded of the risk of false negative tuberculin skin test results, especially in patients who are severely ill or immunocompromised.

If active tuberculosis is diagnosed, Simponi therapy must not be initiated (see section 4.3).

If latent tuberculosis is suspected, a physician with expertise in the treatment of tuberculosis should be consulted. In all situations described below, the benefit/risk balance of Simponi therapy should be very carefully considered.

If inactive ('latent') tuberculosis is diagnosed, treatment for latent tuberculosis must be started with anti-tuberculosis therapy before the initiation of Simponi, and in accordance with local recommendations.

In patients who have several or significant risk factors for tuberculosis and have a negative test for latent tuberculosis, anti-tuberculosis therapy should be considered before the initiation of Simponi.

Use of anti-tuberculosis therapy should also be considered before the initiation of Simponi in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed.

Cases of active tuberculosis have occurred in patients treated with Simponi during and after treatment for latent tuberculosis. Patients receiving Simponi should be monitored closely for signs and symptoms of active tuberculosis, including patients who tested negative for latent tuberculosis, patients who are on treatment for latent tuberculosis, or patients who were previously treated for tuberculosis infection.

All patients should be informed to seek medical advice if signs/symptoms suggestive of tuberculosis (e.g. persistent cough, wasting/weight loss, low-grade fever) appear during or after Simponi treatment.

Hepatitis B virus reactivation
Reactivation of hepatitis B has occurred in patients receiving a TNF-antagonist including Simponi, who are chronic carriers of this virus (i.e. surface antigen positive). Some cases have had fatal outcome.

Patients should be tested for HBV infection before initiating treatment with Simponi. For patients who test positive for HBV infection, consultation with a physician with expertise in the treatment of hepatitis B is recommended.

Carriers of HBV who require treatment with Simponi should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy. Adequate data of treating patients who are carriers of HBV with anti-viral therapy in conjunction with TNF-antagonist therapy to prevent HBV reactivation are not available. In patients who develop HBV reactivation, Simponi should be stopped and effective anti-viral therapy with appropriate supportive treatment should be initiated.

Malignancies and lymphoproliferative disorders
The potential role of TNF-blocking therapy in the development of malignancies is not known. Based on the current knowledge, a possible risk for the development of lymphomas, leukaemia or other malignancies in patients treated with a TNF-antagonist cannot be excluded. Caution should be exercised when considering TNF-blocking therapy for patients with a history of malignancy or when considering continuing treatment in patients who develop malignancy.

Paediatric malignancy
Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents and young adults (up to 22 years of age) treated with TNF-blocking agents (initiation of therapy ≤ 18 years of age) in the post marketing setting. Approximately half the cases were lymphomas. The other cases represented a variety of different malignancies and included rare malignancies usually associated with immunosuppression. A risk for the development of malignancies in children and adolescents treated with TNF-blockers cannot be excluded.

Lymphoma and leukaemia
In the controlled portions of clinical trials of all the TNF-blocking agents including Simponi, more cases of lymphoma have been observed among patients receiving anti-TNF treatment compared with control patients. During the Simponi Phase IIb and Phase III clinical trials in RA, PsA and AS, the incidence of lymphoma in Simponi-treated patients was higher than expected in the general population. Cases of leukaemia have been reported in patients treated with Simponi. There is an increased background risk for lymphoma and leukaemia in rheumatoid arthritis patients with long-standing, highly active, inflammatory disease, which complicates risk estimation.

Rare post-marketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) have been reported in patients treated with other TNF-blocking agents (see section 4.8). This rare type of T-cell lymphoma has a very aggressive disease course and is usually fatal. The majority of cases have occurred in adolescent and young adult males with nearly all on comcomitant treatment with azathioprine (AZA) or

6-mercaptopurine (6–MP) for inflammatory bowel disease. The potential risk with the combination of AZA or 6-MP and Simponi should be carefully considered. A risk for the development for hepatosplenic T-cell lymphoma in patients treated with TNF-blockers cannot be excluded.

Malignancies other than lymphoma
In the controlled portions of the Simponi Phase IIb and Phase III clinical trials in RA, PsA, AS, and UC, the incidence of non-lymphoma malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) was similar between the Simponi and the control groups.

Colon dysplasia/carcinoma
It is not known if golimumab treatment influences the risk for developing dysplasia or colon cancer. All patients with ulcerative colitis who are at increased risk for dysplasia or colon carcinoma (for example, patients with long-standing ulcerative colitis or primary sclerosing cholangitis), or who had a prior history of dysplasia or colon carcinoma should be screened for dysplasia at regular intervals before therapy and throughout their disease course. This evaluation should include colonoscopy and biopsies per local recommendations. In patients with newly diagnosed dysplasia treated with Simponi, the risks and benefits to the individual patient must be carefully reviewed and consideration should be given to whether therapy should be continued.

In an exploratory clinical trial evaluating the use of Simponi in patients with severe persistent asthma, more malignancies were reported in patients treated with Simponi compared with control patients (see section 4.8). The significance of this finding is unknown.

In an exploratory clinical trial evaluating the use of another anti-TNF agent, infliximab, in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), more malignancies, mostly in the lung or head and neck, were reported in infliximab-treated patients compared with control patients. All patients had a history of heavy smoking. Therefore, caution should be exercised when using any TNF-antagonist in COPD patients, as well as in patients with an increased risk of malignancy due to heavy smoking.

Skin cancers
Melanoma and Merkel cell carcinoma have been reported in patients treated with TNF-blocking agents, including Simponi (see section 4.8). Periodic skin examination is recommended, particularly for patients with risk factors for skin cancer.

Congestive heart failure (CHF)
Cases of worsening congestive heart failure (CHF) and new onset CHF have been reported with TNF blockers, including Simponi. Some cases had a fatal outcome. In a clinical trial with another TNF-antagonist worsening congestive heart failure and increased mortality due to CHF have been observed. Simponi has not been studied in patients with CHF. Simponi should be used with caution in patients with mild heart failure (NYHA class I/II). Patients should be closely monitored and Simponi must be discontinued in patients who develop new or worsening symptoms of heart failure (see section 4.3).

Neurological events
Use of TNF-blocking agents, including Simponi, has been associated with cases of new onset or exacerbation of clinical symptoms and/or radiographic evidence of central nervous system demyelinating disorders, including multiple sclerosis and peripheral demyelinating disorders. In patients with pre-existing or recent onset of demyelinating disorders, the benefits and risks of anti-TNF treatment should be carefully considered before initiation of Simponi therapy. Discontinuation of Simponi should be considered if these disorders develop (see section 4.8).

Surgery
There is limited safety experience of Simponi treatment in patients who have undergone surgical procedures, including arthroplasty. The long half-life should be taken into consideration if a surgical procedure is planned. A patient who requires surgery while on Simponi should be closely monitored for infections, and appropriate actions should be taken.

Immunosuppression
The possibility exists for TNF-blocking agents, including Simponi, to affect host defences against infections and malignancies since TNF mediates inflammation and modulates cellular immune responses.

Autoimmune processes
The relative deficiency of TNF_{α} caused by anti-TNF therapy may result in the initiation of an autoimmune process. If a patient develops symptoms suggestive of a lupus-like syndrome following treatment with Simponi and is positive for antibodies against double-stranded DNA, treatment with Simponi should be discontinued (see section 4.8).

Haematologic reactions
There have been post-marketing reports of pancytopaenia, leucopaenia, neutropaenia, aplastic anaemia, and thrombocytopaenia in patients receiving TNF-blockers. Cytopaenias including pancytopaenia have been infrequently reported with Simponi in clinical trials. All patients should be advised to seek immediate medical attention if they develop signs and symptoms suggestive of blood dyscrasias (e.g. persistent fever, bruising, bleeding, pallor). Discontinuation of Simponi therapy should be considered in patients with confirmed significant haematologic abnormalities.

Concurrent administration of TNF-antagonists and anakinra
Serious infections and neutropenia were seen in clinical studies with concurrent use of anakinra and another TNF-blocking agent, etanercept, with no added clinical benefit. Because of the nature of the adverse events seen with this combination therapy, similar toxicities may also result from the combination of anakinra and other TNF-blocking agents. The combination of Simponi and anakinra is not recommended.

Concurrent administration of TNF-antagonists and abatacept
In clinical studies concurrent administration of TNF-antagonists and abatacept has been associated with an increased risk of infections including serious infections compared to TNF-antagonists alone, without increased clinical benefit. The combination of Simponi and abatacept is not recommended.

Concurrent administration with other biological therapeutics
There is insufficient information regarding the concomitant use of Simponi with other biological therapeutics used to treat the same conditions as Simponi. The concomitant use of Simponi with these biologics is not recommended because of the possibility of an increased risk of infection, and other potential pharmacological interactions.

Switching between biological DMARDs
Care should be taken and patients should continue to be monitored when switching from one biologic to another, since overlapping biological activity may further increase the risk for adverse events, including infection.

Vaccinations/therapeutic infectious agents
Patients treated with Simponi may receive concurrent vaccinations, except for live vaccines (see sections 4.5 and 4.6). In patients receiving anti-TNF therapy, limited data are available on the response to vaccination with live vaccines or on the secondary transmission of infection by live vaccines. Use of live vaccines could result in clinical infections, including disseminated infections.

Other uses of therapeutic infectious agents such as live attenuated bacteria (e.g. BCG bladder instillation for the treatment of cancer) could result in clinical infections, including disseminated infections. It is recommended that therapeutic infectious agents not be given concurrently with Simponi.

Allergic reactions
In post-marketing experience, serious systemic hypersensitivity reactions (including anaphylactic reaction) have been reported following Simponi administration. Some of these reactions occurred after

the first administration of Simponi. If an anaphylactic reaction or other serious allergic reactions occur, administration of Simponi should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated.

Latex sensitivity
The needle cover on the pre-filled pen or the pre-filled syringe is manufactured from dry natural rubber containing latex, and may cause allergic reactions in individuals sensitive to latex.

Special populations

Elderly (≥ 65 years)
In the Phase III studies in RA, PsA, AS, and UC, no overall differences in adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), and serious infections in patients age 65 or older who received Simponi were observed compared with younger patients. However, caution should be exercised when treating the elderly and particular attention paid with respect to occurrence of infections. There were no patients age 45 and over in the nr-Axial SpA study.

Renal and hepatic impairment
Specific studies of Simponi have not been conducted in patients with renal or hepatic impairment. Simponi should be used with caution in subjects with impaired hepatic function (see section 4.2).

Paediatrics
Vaccinations
If possible, it is recommended that prior to initiating Simponi therapy, paediatric patients be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines.

Excipients
Simponi contains sorbitol (E420). Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take Simponi.

Potential for medication errors
Simponi is registered in 50 mg and 100 mg strengths for subcutaneous administration. It is important that the right strength is used to administer the correct dose as indicated in the posology (see section 4.2). Care should be taken to provide the right strength to ensure that patients are not underdosed or overdosed.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Concurrent use with other biological therapeutics
The combination of Simponi with other biological therapeutics used to treat the same conditions as Simponi, including anakinra and abatacept is not recommended (see section 4.4).

Live vaccines/therapeutic infectious agents
Live vaccines should not be given concurrently with Simponi (see sections 4.4 and 4.6).

Therapeutic infectious agents should not be given concurrently with Simponi (see section 4.4).

Methotrexate
Although concomitant use of MTX results in higher steady-state trough concentrations of Simponi in patients with RA, PsA or AS, the data do not suggest the need for dose adjustment of either Simponi or MTX (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential
Women of childbearing potential must use adequate contraception to prevent pregnancy and continue its use for at least 6 months after the last golimumab treatment.

Pregnancy
There are no adequate data on the use of golimumab in pregnant women. Due to its inhibition of TNF, golimumab administered during pregnancy could affect normal immune responses in the newborn. Studies in animals do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). The use of golimumab in pregnant women is not recommended; golimumab should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Golimumab crosses the placenta. Following treatment with a TNF-blocking monoclonal antibody during pregnancy, the antibody has been detected for up to 6 months in the serum of the infant born by the treated woman. Consequently, these infants may be at increased risk of infection. Administration of live vaccines to infants exposed to golimumab *in utero* is not recommended for 6 months following the mother's last golimumab injection during pregnancy (see sections 4.4 and 4.5).

Breast-feeding
It is not known whether golimumab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. Golimumab was shown to pass over to breast milk in monkeys, and because human immunoglobulins are excreted in milk, women must not breast feed during and for at least 6 months after golimumab treatment.

Fertility
No animal fertility studies have been conducted with golimumab. A fertility study in mice, using an analogous antibody that selectively inhibits the functional activity of mouse TNFα, showed no relevant effects on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Simponi may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Dizziness may occur following administration of Simponi (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
In the controlled period of the pivotal trials in RA, PsA, AS, nr-Axial SpA, and UC, upper respiratory tract infection was the most common adverse drug reaction (ADR) reported in 12.6% of golimumab-treated patients compared with 11.0% of control patients. The most serious ADRs that have been reported for golimumab include serious infections (including sepsis, pneumonia, TB, invasive fungal and opportunistic infections), demyelinating disorders, HBV reactivation, CHF, autoimmune processes (lupus-like syndrome), haematologic reactions, serious systemic hypersensitivity (including anaphylactic reaction), vasculitis, lymphoma and leukaemia (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions
ADRs observed in clinical studies and reported from world-wide post-marketing use of golimumab are listed in Table 1. Within the designated system organ classes, the adverse drug reactions are listed under headings of frequency and using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1
Tabulated list of ADRs

Infections and infestations	
Very common:	Upper respiratory tract infection (nasopharyngitis, pharyngitis, laryngitis and rhinitis)
Common:	Bacterial infections (such as cellulitis), lower respiratory tract infection (such as pneumonia), viral infections (such as influenza and herpes), bronchitis, sinusitis, superficial fungal infections, abscess
Uncommon:	Sepsis including septic shock, pyelonephritis
Rare:	Tuberculosis, opportunistic infections (such as invasive fungal infections [histoplasmosis, coccidioidomycosis, pneumocytosis], bacterial, atypical mycobacterial infection and protozoal), hepatitis B reactivation, bacterial arthritis, infective bursitis
Neoplasms, benign, malignant and unspecified	
Uncommon:	Neoplasms (such as skin cancer, squamous cell carcinoma and melanocytic naevus)
Rare:	Lymphoma, leukaemia, melanoma, Merkel cell carcinoma
Not known:	Hepatosplenic T-cell lymphoma*
Blood and lymphatic system disorders	
Common:	Anaemia
Uncommon:	Leucopaenia, thrombocytopaenia, pancytopaenia
Rare:	Aplastic anaemia
Immune system disorders	
Common:	Allergic reactions (bronchospasm, hypersensitivity, urticaria), autoantibody positive
Rare:	Serious systemic hypersensitivity reactions (including anaphylactic reaction), vasculitis (systemic), sarcoidosis
Endocrine disorders	
Uncommon:	Thyroid disorder (such as hypothyroidism, hyperthyroidism and goitre)
Metabolism and nutrition disorders	
Uncommon:	Blood glucose increased, lipids increased
Psychiatric disorders	
Common:	Depression, insomnia
Nervous system disorders	
Common:	Dizziness, headache, paraesthesia
Uncommon:	Balance disorders
Rare:	Demyelinating disorders (central and peripheral), dysguesia
Eye disorders	
Uncommon:	Visual disorders (such as blurred vision and decreased visual acuity), conjunctivitis, eye allergy (such as pruritis and irritation)
Cardiac disorders	
Uncommon:	Arrhythmia, ischemic coronary artery disorders
Rare:	Congestive heart failure (new onset or worsening)
Vascular disorders	
Common:	Hypertension
Uncommon:	Thrombosis (such as deep venous and aortic), flushing
Rare:	Raynaud's phenomenon
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common:	Asthma and related symptoms (such as wheezing and bronchial hyperactivity)

Uncommon:	Interstitial lung disease
Gastrointestinal disorders	
Common:	Dyspepsia, gastrointestinal and abdominal pain, nausea, gastrointestinal inflammatory disorders (such as gastritis and colitis), stomatitis
Uncommon:	Constipation, gastro-oesophageal reflux disease
Hepatobiliary disorders	
Common:	Alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased
Uncommon:	Cholelithiasis, hepatic disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common:	Pruritus, rash, alopecia, dermatitis
Uncommon:	Bullous skin reactions, psoriasis (new onset or worsening of pre-existing psoriasis, palmar/plantar and pustular), urticaria
Rare:	Skin exfoliation, vasculitis (cutaneous)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Rare:	Lupus-like syndrome
Renal and urinary disorders	
Rare:	Bladder disorders, renal disorders
Reproductive system and breast disorders	
Uncommon:	Breast disorders, menstrual disorders
General disorders and administration site conditions	
Common:	Pyrexia, asthenia, injection site reaction (such as injection site erythema, urticaria, induration, pain, bruising, pruritus, irritation and paraesthesia), chest discomfort
Rare:	Impaired healing
Injury, poisoning and procedural complications	
Common:	Bone fractures

*: Observed with other TNF-blocking agents.

Throughout this section, median duration of follow-up (approximately 4 years) is generally presented for all golimumab use. Where golimumab use is described by dose, the median duration of follow-up varies (approximately 2 years for 50 mg dose, approximately 3 years for 100 mg dose) as patients may have switched between doses.

Description of selected adverse drug reactions

Infections
In the controlled period of pivotal trials, upper respiratory tract infection was the most common adverse reaction reported in 12.6% of golimumab-treated patients (incidence per 100 subject-years: 60.8; 95% CI: 55.0, 67.1) compared with 11.0% of control patients (incidence per 100 subject-years: 54.5; 95% CI: 46.1, 64.0). In controlled and uncontrolled portions of the studies with a median follow-up of approximately 4 years, the incidence per 100 subject-years of upper respiratory tract infections was 34.9 events; 95% CI: 33.8, 36.0 for golimumab treated patients.

In the controlled period of pivotal trials, infections were observed in 23.0% of golimumab-treated patients (incidence per 100 subject-years: 132.0; 95% CI: 123.3, 141.1) compared with 20.2% of control patients (incidence per 100 subject-years: 122.3; 95% CI: 109.5, 136.2). In controlled and uncontrolled portions of the trials with a median follow-up of approximately 4 years, the incidence per 100 subject-years of infections was 81.1 events; 95% CI: 79.5, 82.8 for golimumab treated patients.

In the controlled period of RA, PsA, AS, and nr-Axial SpA trials, serious infections were observed in 1.2% of golimumab-treated patients and 1.2% of control-treated patients. The incidence of serious infections per 100 subject-years of follow-up in the controlled period of RA, PsA, AS, and nr-Axial SpA trials was 7.3; 95% CI: 4.6, 11.1 for the golimumab 100 mg group, 2.9; 95% CI: 1.2, 6.0 for the golimumab 50 mg group and 3.6; 95% CI: 1.5, 7.0 for the placebo group. In the controlled period of UC trials of golimumab induction, serious infections were observed in 0.8% of golimumab-treated patients compared with 1.5% of control-treated patients. Serious infections observed in golimumab-treated patients included tuberculosis, bacterial infections including sepsis and pneumonia, invasive fungal infections and other opportunistic infections. Some of these infections have been fatal. In the controlled and uncontrolled portions of the pivotal trials with a median follow-up of up to 3 years, there was a greater incidence of serious infections, including opportunistic infections and TB in patients receiving golimumab 100 mg compared with patients receiving golimumab 50 mg. The incidence per 100 subject-years of all serious infections was 4.1; 95% CI: 3.6, 4.5, in patients receiving golimumab 100 mg and 2.5; 95% CI: 2.0, 3.1, in patients receiving golimumab 50 mg.

Malignancies

Lymphoma

The incidence of lymphoma in golimumab-treated patients during the pivotal trials was higher than expected in the general population. In the controlled and uncontrolled portions of these trials with a median follow-up of up to 3 years, a greater incidence of lymphoma was observed in patients receiving golimumab 100 mg compared with patients receiving golimumab 50 mg. Lymphoma was diagnosed in 11 subjects (1 in the golimumab 50 mg treatment groups and 10 in the golimumab 100 mg treatment groups) with an incidence (95% CI) per 100 subject-years of follow-up of 0.03 (0.00, 0.15) and 0.13 (0.06, 0.24) events for golimumab 50 mg and 100 mg respectively and 0.00 (0.00, 0.57) events for the placebo. The majority of lymphomas occurred in study GO-AFTER, which enrolled patients previously exposed to anti-TNF agents who had longer disease duration and more refractory disease (see section 4.4).

Malignancies other than lymphoma

In the controlled periods of pivotal trials and through approximately 4 years of follow-up, the incidence of non-lymphoma malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) was similar between the golimumab and the control groups. Through approximately 4 years of follow-up, the incidence of non-lymphoma malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) was similar to the general population.

In the controlled and uncontrolled periods of pivotal trials with a median follow-up of up to 3 years, non-melanoma skin cancer was diagnosed in 5 placebo-treated, 10 golimumab 50 mg-treated and 31 golimumab 100 mg-treated subjects with an incidence (95% CI) per 100 subject-years of follow-up of 0.36 (0.26, 0.49) for combined golimumab and 0.87 (0.28, 2.04) for placebo.

In the controlled and uncontrolled period of pivotal trials with a median follow-up of up to 3 years, malignancies besides melanoma, non-melanoma skin cancer and lymphoma were diagnosed in 5 placebo-treated, 21 golimumab 50 mg-treated and 34 golimumab 100 mg-treated subjects with an incidence (95% CI) per 100 subject-years of follow-up of 0.48 (0.36, 0.62) for combined golimumab and 0.87 (0.28, 2.04) for placebo (see section 4.4).

Cases reported in clinical studies in asthma

In an exploratory clinical study, patients with severe persistent asthma received a golimumab loading dose (150% of the assigned treatment dose) subcutaneously at week 0 followed by golimumab 200 mg, golimumab 100 mg or golimumab 50 mg every 4 weeks subcutaneously through week 52. Eight malignancies in the combined golimumab treatment group (n = 230) and none in the placebo treatment group (n = 79) were reported. Lymphoma was reported in 1 patient, non-melanoma skin cancer in 2 patients, and other malignancies in 5 patients. There was no specific clustering of any type of malignancy.

During the placebo-controlled portion of the study, the incidence (95% CI) of all malignancies per 100 subject-years of follow-up was 3.19 (1.38, 6.28) in the golimumab group. In this study, the

incidence (95% CI) per 100 subject-years of follow-up in golimumab-treated subjects was 0.40 (0.01, 2.20) for lymphoma, 0.79 (0.10, 2.86) for non-melanoma skin cancers, and 1.99 (0.64, 4.63) for other malignancies. For placebo subjects, the incidence (95% CI) per 100 subject-years of follow-up of these malignancies was 0.00 (0.00, 2.94). The significance of this finding is unknown.

Neurological events
In the controlled and uncontrolled periods of the pivotal trials with a median follow-up of up to 3 years, a greater incidence of demyelination was observed in patients receiving golimumab 100 mg compared with patients receiving golimumab 50 mg (see section 4.4).

Liver enzyme elevations
In the controlled period of RA and PsA pivotal trials, mild ALT elevations (> 1 and < 3 x upper limit of normal (ULN)) occurred in similar proportions of golimumab and control patients in the RA and PsA studies (22.1% to 27.4% of patients); in the AS and nr-Axial SpA studies, more golimumab-treated patients (26.9%) than control patients (10.6%) had mild ALT elevations. In the controlled and uncontrolled periods of the RA and PsA pivotal trials, with a median follow-up of approximately 5 years, the incidence of mild ALT elevations was similar in golimumab-treated and control patients in RA and PsA studies. In the controlled period of the UC pivotal trials of golimumab induction, mild ALT elevations (> 1 and < 3 x ULN) occurred in similar proportions of golimumab-treated and control patients (8.0% to 6.9%, respectively). In controlled and uncontrolled periods of the UC pivotal trials with a median follow-up of approximately 2 years, the proportion of patients with mild ALT elevations was 24.7% in patients receiving golimumab during the maintenance portion of the UC study.

In the controlled period of RA and AS pivotal trials, ALT elevations ≥ 5 x ULN were uncommon and seen in more golimumab-treated patients (0.4% to 0.9%) than control patients (0.0%). This trend was not observed in the PsA population. In the controlled and uncontrolled periods of RA, PsA and AS pivotal trials, with a median follow-up of 5 years, the incidence of ALT elevations ≥ 5 x ULN was similar in both golimumab-treated and control patients. In general these elevations were asymptomatic and the abnormalities decreased or resolved with either continuation or discontinuation of golimumab or modification of concomitant medicinal products. No cases were reported in the controlled and uncontrolled periods of the nr-Axial SpA study (up to 1 year). In the controlled periods of the pivotal UC trials, of golimumab induction, ALT elevations ≥ 5 x ULN occurred in similar proportions of golimumab-treated patients compared to placebo-treated patients (0.3% to 1.0%, respectively). In the controlled and uncontrolled periods of the pivotal UC trials with a median follow-up of approximately 2 years, the proportion of patients with ALT elevations ≥ 5 x ULN was 0.8% in patients receiving golimumab during the maintenance portion of the UC study.

Within the RA, PsA, AS, and nr-Axial SpA pivotal trials, one patient in an RA trial with pre-existing liver abnormalities and confounding medicinal products treated with golimumab developed non-infectious fatal hepatitis with jaundice. The role of golimumab as a contributing or aggravation factor cannot be excluded.

Injection site reactions
In the controlled periods of pivotal trials, 5.4% of golimumab-treated patients had injection site reactions compared with 2.0% in control patients. The presence of antibodies to golimumab may increase the risk of injection site reactions. The majority of the injection site reactions were mild and moderate and the most frequent manifestation was injection site erythema. Injection site reactions generally did not necessitate discontinuation of the medicinal product.

In controlled Phase IIb and/or III trials in RA, PsA, AS, nr-Axial SpA, severe persistent asthma, and Phase II/III trials in UC, no patients treated with golimumab developed anaphylactic reactions.

Autoimmune antibodies
In the controlled and uncontrolled periods of pivotal trials through 1 year of follow-up, 3.5% of golimumab-treated patients and 2.3% of control patients were newly ANA-positive (at titres of 1:160

or greater). The frequency of anti-dsDNA antibodies at 1 year of follow-up in patients anti-dsDNA negative at baseline was 1.1%.

Paediatric population
Polyarticular juvenile idiopathic arthritis
The safety of golimumab has been studied in a phase III study of 173 pJIA patients from 2 to 17 years of age. The average follow-up was approximately two years. In this study, the type and frequency of adverse events reported were generally similar to those seen in adult RA studies.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Single doses up to 10 mg/kg intravenously have been administered in a clinical study without dose-limiting toxicity. In case of an overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse effects and appropriate symptomatic treatment be instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, tumour necrosis factor alpha (TNF-α) inhibitors, ATC code: L04AB06

Mechanism of action
Golimumab is a human monoclonal antibody that forms high affinity, stable complexes with both the soluble and transmembrane bioactive forms of human TNF-α, which prevents the binding of TNF-α to its receptors.

Pharmacodynamic effects
The binding of human TNF by golimumab was shown to neutralise TNF-α-induced cell-surface expression of the adhesion molecules E-selectin, vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 and intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 by human endothelial cells. *In vitro*, TNF-induced secretion of interleukin (IL)-6, IL-8 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) by human endothelial cells was also inhibited by golimumab.

Improvement in C-reactive protein (CRP) levels were observed relative to placebo groups and treatment with Simponi resulted in significant reductions from baseline in serum levels of IL-6, ICAM-1, matrix-metalloproteinase (MMP)-3 and vascular endothelial growth factor (VEGF) compared to control treatment. In addition, levels of TNF-α were reduced in RA and AS patients and levels of IL-8 were reduced in PsA patients. These changes were observed at the first assessment (week 4) after the initial Simponi administration and were generally maintained through week 24.

Clinical efficacy

Rheumatoid arthritis
The efficacy of Simponi was demonstrated in three multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled studies in over 1500 patients ≥ 18 years of age with moderately to severely active RA diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria for at least 3 months prior to screening. Patients had at least 4 swollen and 4 tender joints. Simponi or placebo were subcutaneously administered every 4 weeks.

GO-FORWARD evaluated 444 patients who had active RA despite a stable dose of at least 15 mg/week of MTX and who had not been previously treated with an anti-TNF agent. Patients were randomised to receive placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX or Simponi 100 mg + placebo. Patients receiving placebo + MTX were switched to Simponi 50 mg + MTX after week 24. At week 52, patients entered an open label long-term extension.

GO-AFTER evaluated 445 patients who were previously treated with one or more of the anti-TNF agents adalimumab, etanercept, or infliximab. Patients were randomised to receive placebo, Simponi 50 mg, or Simponi 100 mg. Patients were allowed to continue concomitant DMARD therapy with MTX, sulfasalazine (SSZ), and/or hydroxychloroquine (HCQ) during the study. The stated reasons for discontinuation of prior anti TNF therapies were lack of efficacy (58%), intolerance (13%), and/or reasons other than safety or efficacy (29%, mostly for financial reasons).

GO-BEFORE evaluated 637 patients with active RA who were MTX-naïve and had not previously been treated with an anti-TNF agent. Patients were randomised to receive placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX or Simponi 100 mg + placebo. At week 52, patients entered an open label long-term extension in which patients receiving placebo + MTX who had at least 1 tender or swollen joint were switched to Simponi 50 mg + MTX.

In GO-FORWARD, the (co-)primary endpoints were the percentage of patients achieving an ACR 20 response at week 14 and the improvement from baseline in Health Assessment Questionnaire (HAQ) at week 24. In GO-AFTER, the primary endpoint was the percentage of patients achieving an ACR 20 response at week 14. In GO-BEFORE, the co-primary endpoints were the percentage of patients achieving ACR 50 response at week 24 and the change from baseline in the van der Heijde-modified Sharp (vdH-S) score at week 52. In addition to the primary endpoint(s), additional assessments of the impact of Simponi treatment on the signs and symptoms of arthritis, radiographic response, physical function and health-related quality of life were performed.

In general, no clinically meaningful differences in measures of efficacy were observed between the Simponi 50 mg and 100 mg dosing regimens with concomitant MTX, through week 104 in GO-FORWARD and GO-BEFORE and through week 24 in GO-AFTER. In each of the RA studies by study design, patients in the long-term extension may have switched between the 50 mg and 100 mg Simponi doses at the discretion of the study physician.

Signs and symptoms

Key ACR results for the Simponi 50 mg dose at weeks 14, 24 and 52 for GO-FORWARD, GO-AFTER and GO-BEFORE are shown in Table 2 and are described below. Responses were observed at the first assessment (week 4) after the initial Simponi administration.

In GO-FORWARD, among 89 subjects randomised to Simponi 50 mg + MTX, 48 were still on this treatment at week 104. Among those, 40, 33 and 24 patients had ACR 20/50/70 response, respectively at week 104. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, similar rates of ACR 20/50/70 response was observed from week 104 through week 256.

In GO-AFTER, the percentage of patients achieving an ACR 20 response was greater for patients receiving Simponi than for patients receiving placebo regardless of the reason reported for discontinuation of one or more prior anti-TNF therapies.

Table 2
Key efficacy outcomes from the controlled portions of GO-FORWARD, GO-AFTER and GO-BEFORE.

	GO-FORWARD Active RA despite MTX		GO-AFTER Active RA, previously treated with one or more anti-TNF agent(s)		GO-BEFORE Active RA, MTX Naïve	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
Responders, % of patients						
ACR 20						
Week 14	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
Week 24	28%	60%*	16%	31% p = 0.002	49%	62%
Week 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Week 14	10%	35%*	7%	15% p = 0.021	NA	NA
Week 24	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
Week 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Week 14	4%	14% p = 0.008	2%	10% p = 0.005	NA	NA
Week 24	5%	20%*	2%	9% p = 0.009	16%	24%
Week 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

[a] n reflects randomised patients; actual number of patients evaluable for each endpoint may vary by timepoint.
* $p \leq 0.001$
NA: Not Applicable

In GO-BEFORE the primary analysis in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (combined Simponi 50 and 100 mg + MTX groups vs MTX alone for ACR50) was not statistically significant at week 24 (p = 0.053). At week 52 in the overall population, the percentage of patients in the Simponi 50 mg + MTX group who achieved an ACR response was generally higher but not significantly different when compared with MTX alone (see Table 2). Additional analyses were performed in subsets representative of the indicated population of patients with severe, active and progressive RA. A generally greater effect of Simponi 50 mg + MTX versus MTX alone was demonstrated in the indicated population compared with the overall population.

In GO-FORWARD and GO-AFTER, clinically meaningful and statistically significant responses in Disease Activity Scale (DAS)28 were observed at each prespecified time point, at week 14 and at week 24 ($p \leq 0.001$). Among patients who remained on the Simponi treatment to which they were randomised at study start, DAS28 responses were maintained through week 104. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, DAS28 responses were similar from week 104 through week 256.

In GO-BEFORE, major clinical response, defined as the maintenance of an ACR 70 response over a continuous 6-month period, was measured. At week 52, 15% of patients in the Simponi 50 mg + MTX group achieved a major clinical response compared with 7% of patients in the placebo + MTX group (p = 0.018). Among 159 subjects randomised to Simponi 50 mg + MTX, 96 were still on this treatment at week 104. Among those, 85, 66 and 53 patients had ACR 20/50/70 response, respectively, at week 104. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, similar rates of ACR 20/50/70 response were observed from week 104 through week 256.

Radiographic response:
In GO-BEFORE the change from baseline in the vdH-S score, a composite score of structural damage that radiographically measures the number and size of joint erosions and the degree of joint space

narrowing in hands/wrists and feet, was used to assess the degree of structural damage. Key results for the Simponi 50 mg dose at week 52 are presented in Table 3.

The number of patients with no new erosions or a change from baseline in total vdH-S Score ≤ 0 was significantly higher in the Simponi treatment group than in the control group (p = 0.003). The radiographic effects observed at week 52 were maintained through week 104. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, radiographic effects were similar from week 104 through week 256.

Table 3
Radiographic mean (SD) changes from baseline in total vdH-S score at week 52 in the overall population of GO-BEFORE

	Placebo + MTX	**Simponi 50 mg + MTX**
n [a]	**160**	**159**
Total Score		
Baseline	19.7 (35.4)	18.7 (32.4)
Change from baseline	1.4 (4.6)	0.7 (5.2)*
Erosion Score		
Baseline	11.3 (18.6)	10.8 (17.4)
Change from baseline	0.7 (2.8)	0.5 (2.1)
JSN Score		
Baseline	8.4 (17.8)	7.9 (16.1)
Change from baseline	0.6 (2.3)	0.2 (2.0)**

[a] n reflects randomised patients
* p = 0.015
** p = 0.044

Physical function and health-related quality of life
Physical function and disability were assessed as a separate endpoint in GO-FORWARD and GO-AFTER using the disability index of the HAQ DI. In these studies, Simponi demonstrated clinically meaningful and statistically significant improvement in HAQ DI from baseline versus control at week 24. Among patients who remained on the Simponi treatment to which they were randomised at study start, improvement in HAQ DI was maintained through week 104. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, improvement in HAQ DI was similar from week 104 through week 256.

In GO-FORWARD clinically meaningful and statistically significant improvements were demonstrated in health-related quality of life as measured by the physical component score of the SF-36 in patients treated with Simponi versus placebo at week 24. Among patients who remained on the Simponi treatment to which they were randomised at study start, improvement of the SF-36 physical component was maintained through week 104. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, improvement of the SF-36 physical component was similar from week 104 through week 256. In GO-FORWARD and GO-AFTER, statistically significant improvements were observed in fatigue as measured by functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale (FACIT-F).

Psoriatic arthritis
The safety and efficacy of Simponi were evaluated in a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study (GO-REVEAL) in 405 adult patients with active PsA (≥ 3 swollen joints and ≥ 3 tender joints) despite non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) or DMARD therapy. Patients in this study had a diagnosis of PsA for at least 6 months and had at least mild psoriatic disease. Patients with each sub-type of psoriatic arthritis were enrolled, including polyarticular arthritis with no rheumatoid nodules (43%), asymmetric peripheral arthritis (30%), distal interphalangeal (DIP) joint arthritis (15%), spondylitis with peripheral arthritis (11%), and arthritis mutilans (1%). Previous treatment with an anti-TNF agent was not allowed. Simponi or placebo were administered subcutaneously every 4 weeks. Patients were randomly assigned to placebo, Simponi 50 mg, or

Simponi 100 mg. Patients receiving placebo were switched to Simponi 50 mg after week 24. Patients entered an open label long-term extension at week 52. Approximately forty-eight percent of patients continued on stable doses of methotrexate (≤ 25 mg/week). The co-primary endpoints were the percentage of patients achieving ACR 20 response at week 14 and change from baseline in total PsA modified vdH-S score at week 24.

In general, no clinically meaningful differences in measures of efficacy were observed between the Simponi 50 mg and 100 mg dosing regimens through week 104. By study design, patients in the long-term extension may have switched between the 50 mg and 100 mg Simponi doses at the discretion of the study physician.

Signs and symptoms
Key results for the 50 mg dose at weeks 14 and 24 are shown in table 4 and described below.

Table 4
Key efficacy outcomes from GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n[a]	113	146
Responders, % of patients		
ACR 20		
Week 14	**9%**	**51%**
Week 24	12%	52%
ACR 50		
Week 14	2%	30%
Week 24	4%	32%
ACR 70		
Week 14	1%	12%
Week 24	1%	19%
PASI[b] 75[c]		
Week 14	3%	40%
Week 24	1%	56%

* $p < 0.05$ for all comparisons;

[a] n reflects randomised patients; actual number of patients evaluable for each endpoint may vary by timepoint

[b] *Psoriasis Area and Severity Index*

[c] Based on the subset of patients with ≥ 3% BSA involvement at baseline, 79 patients (69.9%) in the placebo group and 109 (74.3%) in the Simponi 50 mg group.

Responses were observed at the first assessment (week 4) after the initial Simponi administration. Similar ACR 20 responses at week 14 were observed in patients with polyarticular arthritis with no rheumatoid nodules and asymmetric peripheral arthritis PsA subtypes. The number of patients with other PsA subtypes was too small to allow meaningful assessment. Responses observed in the Simponi treated groups were similar in patients receiving and not receiving concomitant MTX. Among 146 patients randomised to Simponi 50 mg, 70 were still on this treatment at week 104. Of these 70 patients, 64, 46 and 31 patients had an ACR 20/50/70 response, respectively. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, similar rates of ACR 20/50/70 response was observed from week 104 through week 256.

Statistically significant responses in DAS28 were also observed at weeks 14 and 24 ($p < 0.05$).

At week 24 improvements in parameters of peripheral activity characteristic of psoriatic arthritis (e.g. number of swollen joints, number of painful/tender joints, dactylitis and enthesitis) were seen in the Simponi-treated patients. Simponi treatment resulted in significant improvement in physical function as assessed by HAQ DI, as well as significant improvements in health-related quality of life as measured by the physical and mental component summary scores of the SF-36. Among patients who remained on the Simponi treatment to which they were randomised at study start, DAS28 and HAQ DI

responses were maintained through week 104. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, DAS28 and HAQ DI responses were similar from week 104 through week 256.

Radiographic response:
Structural damage in both hands and feet was assessed radiographically by the change from baseline in the vdH-S score, modified for PsA by addition of hand distal interphalangeal (DIP) joints.

Simponi 50 mg treatment reduced the rate of progression of peripheral joint damage compared with placebo treatment at week 24 as measured by change from baseline in total modified vdH-S Score (mean ± SD score was 0.27 ± 1.3 in the placebo group compared with -0.16 ± 1.3 in the Simponi group; p = 0.011). Out of 146 patients who were randomised to Simponi 50 mg, 52 week X-ray data were available for 126 patients, of whom 77% showed no progression compared to baseline. At week 104, X-ray data were available for 114 patients, and 77% showed no progression from baseline. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, similar rates of patients showed no progression from baseline from week 104 through week 256.

Axial spondyloarthritis
Ankylosing spondylitis
The safety and efficacy of Simponi were evaluated in a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study (GO-RAISE) in 356 adult patients with active ankylosing spondylitis (defined as a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 and a VAS for total back pain of ≥ 4, on a scale of 0 to 10 cm). Patients enrolled in this study had active disease despite current or previous NSAID or DMARD therapy and had not previously been treated with anti-TNF therapy. Simponi or placebo were administered subcutaneously every 4 weeks. Patients were randomly assigned to placebo, Simponi 50 mg and Simponi 100 mg and were allowed to continue concomitant DMARD therapy (MTX, SSZ and/or HCQ). The primary endpoint was the percentage of patients achieving Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group (ASAS) 20 response at week 14. Placebo-controlled efficacy data were collected and analysed through week 24.

Key results for the 50 mg dose are shown in Table 5 and described below. In general, no clinically meaningful differences in measures of efficacy were observed between the Simponi 50 mg and 100 mg dosing regimens through week 24. By study design, patients in the long-term extension may have switched bewtween the 50 mg and 100 mg Simponi doses at the discretion of the study physician.

Table 5
Key efficacy outcomes from GO-RAISE.

	Placebo	Simponi 50 mg*
n[a]	78	138
Responders, % of patients		
ASAS 20		
Week 14	**22%**	**59%**
Week 24	23%	56%
ASAS 40		
Week 14	15%	45%
Week 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Week 14	8%	50%
Week 24	13%	49%

* $p \leq 0.001$ for all comparisons
[a] n reflects randomised patients; actual number of patients evaluable for each endpoint may vary by timepoint

Among patients remaining in the study and treated with Simponi, the proportion of patients with an ASAS 20 and ASAS 40 response were similar from week 24 through week 256.

Statistically significant responses in BASDAI 50, 70 and 90 ($p \leq 0.017$) were also seen at weeks 14 and 24. Improvements in key measures of disease activity were observed at the first assessment (week 4) after the initial Simponi administration and were maintained through week 24. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, similar rates of change from baseline in BASDAI were observed from week 24 through week 256. Consistent efficacy was seen in patients regardless of use of DMARDs (MTX, sulfasalazine and/or hydroxychloroquine), HLA-B27 antigen status or baseline CRP levels as assessed by ASAS 20 responses at week 14.

Simponi treatment resulted in significant improvements in physical function as assessed by changes from baseline in BASFI at weeks 14 and 24. Health-related quality of life as measured by the physical component score of the SF-36 was also improved significantly at weeks 14 and 24. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, improvements in physical function and health-related quality of life were similar from week 24 through week 256.

Non-radiographic axial spondyloarthritis
The safety and efficacy of Simponi were evaluated in a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study (GO-AHEAD) in 197 adult patients with severe active nr-Axial SpA (defined as those patients meeting the ASAS classification criteria of axial spondyloarthritis but did not meet the modified New York criteria for AS). Patients enrolled in this study had active disease (defined as a BASDAI ≥ 4 and a Visual Analogue Scale (VAS) for total back pain of ≥ 4, each on a scale of 0-10 cm) despite current or previous NSAID therapy and had not previously been treated with any biological agents including anti-TNF therapy. Patients were randomly assigned to placebo or Simponi 50 mg administered subcutaneously every 4 weeks. At week 16, patients entered an open label period in which all patients received Simponi 50 mg administered subcutaneously every 4 weeks through week 48 with efficacy assessments performed through week 52 and safety follow-up through week 60. Approximately 93% of patients who were receiving Simponi at the beginning of the open-label extension (week 16) remained on treatment through the end of the study (week 52). Analyses were performed on both the All Treated (AT, N = 197) and Objective Signs of Inflammation (OSI, N = 158, defined by elevated CRP and/or evidence of sacroiliitis on MRI at baseline) populations. Placebo-controlled efficacy data were collected and analysed through week 16. The primary endpoint was the proportion of patients achieving ASAS 20 response at week 16. Key results are shown in Table 6 and described below.

Table 6
Key efficacy outcomes from GO-AHEAD at week 16

Improvements in signs and symptoms				
	All treated population (AT)		Objective signs of inflammation population (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n[a]	100	97	80	78
Responders, % of patients				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Partial Remission	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C[b] < 1.3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Inhibition of inflammation in sacroiliac (SI) joints as measured by MRI				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n[C]	87	74	69	61
Mean change in SPARCC[d] MRI sacroiliac joint score	-0.9	-5.3**	-1.2	-6.4**

[a] n reflects randomised and treated patients
[b] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)
[c] n reflects number of patients with baseline and week 16 MRI data
[d] SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
** $p < 0.0001$ for Simponi *vs* placebo comparisons
* $p < 0.05$ for Simponi *vs* placebo comparisons

Statistically significant improvements in signs and symptoms of severe active nr-Axial SpA were demonstrated in patients treated with Simponi 50 mg compared to placebo at week 16 (Table 6). Improvements were observed at the first assessment (week 4) after the initial Simponi administration. SPARCC score as measured by MRI showed statistically significant reductions in SI joint inflammation at week 16 in patients treated with Simponi 50 mg compared to placebo (Table 6). Pain as assessed by the Total Back Pain and Nocturnal Back Pain VAS, and disease activity as measured by ASDAS-C also showed statistically significant improvement from baseline to week 16 in patients treated with Simponi 50 mg compared to placebo ($p < 0.0001$).

Statistically significant improvements in spinal mobility as assessed by BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) and in physical function as assessed by the BASFI were demonstrated in Simponi 50 mg-treated patients as compared to placebo-treated patients ($p < 0.0001$). Patients treated with Simponi experienced significantly more improvements in health-related quality of life as assessed by ASQoL, EQ-5D, and physical and mental components of SF-36, and experienced significantly more improvements in productivity as assessed by greater reductions in overall work impairment and in activity impairment as assessed by the WPAI questionnaire than patients receiving placebo.

For all of the endpoints described above, statistically significant results were also demonstrated in the OSI population at week 16.

In both the AT and OSI populations, the improvements in signs and symptoms, spinal mobility, physical function, quality of life, and productivity observed at week 16 among patients treated with Simponi 50 mg continued in those remaining in the study at week 52.

Ulcerative colitis
The efficacy of Simponi was evaluated in two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical studies in adult patients.

The induction study (PURSUIT-Induction) evaluated patients with moderately to severely active ulcerative colitis (Mayo score 6 to 12; Endoscopy subscore ≥ 2) who had an inadequate response to or failed to tolerate conventional therapies, or were corticosteroid dependent. In the dose confirming portion of the study, 761 patients were randomised to receive either 400 mg Simponi SC at week 0 and 200 mg at week 2, 200 mg Simponi SC at week 0 and 100 mg at week 2, or placebo SC at weeks 0 and 2. Concomitant stable doses of oral aminosalicylates, corticosteroids, and/or immunomodulatory agents were permitted. The efficacy of Simponi through week 6 was assessed in this study.

The results of the maintenance study (PURSUIT-Maintenance) were based on evaluation of 456 patients who achieved clinical response from previous induction with Simponi. Patients were randomised to receive Simponi 50 mg, Simponi 100 mg or placebo administered subcutaneously every 4 weeks. Concomitant stable doses of oral aminosalicylates, and/or immunomodulatory agents were permitted. Corticosteroids were to be tapered at the start of the maintenance study. The efficacy of Simponi through week 54 was assessed in this study. Patients who completed the maintenance study through week 54 continued treatment in a study-extension, with efficacy evaluated through week 216. Efficacy evaluation in the study extension was based on changes in corticosteroid use, Physician's Global Assessment (PGA) of disease activity, and improvement in quality of life as measured by Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Table 7
Key efficacy outcomes from PURSUIT - Induction and PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction

	Placebo N = 251	**Simponi 200/100 mg** N = 253	
Percentage of patients			
Patients in clinical response at week 6[a]	30%	51%**	
Patients in clinical remission at week 6[b]	6%	18%**	
Patients with mucosal healing at week 6[c]	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo[d] N = 154	**Simponi 50 mg** N = 151	**Simponi 100 mg** N = 151
Percentage of patients			
Maintenance of response (Patients in clinical response through week 54)[e]	31%	47%*	50%**
Sustained remission (Patients in clinical remission at both week 30 and week 54)[f]	16%	23%[g]	28%*

N = number of patients

** $p \leq 0.001$

* $p \leq 0.01$

[a] defined as a decrease from baseline in the Mayo score by ≥ 30% and ≥ 3 points, accompanied by a decrease in the rectal bleeding subscore of ≥ 1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.

[b] Defined as a Mayo score ≤ 2 points, with no individual subscore > 1

[c] Defined as 0 or 1 on the endoscopy subscore of the Mayo score.

[d] Simponi induction only.

[e] Patients were assessed for UC disease activity by partial Mayo score every 4 weeks (loss of response was confirmed by endoscopy). Therefore, a patient who maintained response was in a state of continuous clinical response at each evaluation through week 54.

[f] A patient had to be in remission at both weeks 30 and 54 (without demonstrating a loss of response at any time point through week 54) to achieve durable remission.

[g] In patients weighing less than 80 kg, a greater proportion of patients who received 50 mg maintenance therapy showed sustained clinical remission compared with those who received placebo.

More Simponi-treated patients demonstrated sustained mucosal healing (patients with mucosal healing at both week 30 and week 54) in the 50 mg group (42%, nominal $p < 0.05$) and 100 mg group (42%, $p < 0.005$) compared with patients in the placebo group (27%).

Among the 54% of patients (247/456) who were receiving concomitant corticosteroids at the start of PURSUIT-Maintenance, the proportion of patients who maintained clinical response through week 54 and were not receiving concomitant corticosteroids at week 54 was greater in the 50 mg group (38%, 30/78) and 100 mg group (30%, 25/82) compared with the placebo group (21%, 18/87). The proportion of patients who eliminated corticosteroids by week 54 was greater in the 50 mg group (41%, 32/78) and 100 mg group (33%, 27/82) compared with the placebo group (22%, 19/87). Among patients who entered the study extension, the proportion of subjects who remained corticosteroid free was generally maintained through week 216.

At week 6, Simponi significantly improved quality of life as measured by change from baseline in a disease specific measure, IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire). Among patients who received Simponi maintenance treatment, the improvement in quality of life as measured by IBDQ was maintained through week 54.

Approximately 63% of patients who were receiving Simponi at the beginning of the study extension (week 56), remained on treatment through the end of the study (last golimumab administration at week 212).

Immunogenicity

Across the Phase III RA, PsA and AS studies through week 52, antibodies to golimumab were detected by the enzyme immunoassay (EIA) method in 5% (105/2062) of golimumab treated patients and, where tested, nearly all antibodies were neutralising *in vitro*. Similar rates were shown across rheumatologic indications. Treatment with concomitant MTX resulted in a lower proportion of patients with antibodies to golimumab than patients receiving golimumab without MTX (approximately 3% [41/1235] versus 8% [64/827], respectively).

In nr-Axial SpA, antibodies to golimumab were detected in 7% (14/193) of golimumab treated patients through week 52 by the EIA method.

In the Phase II and III UC studies through week 54, antibodies to golimumab were detected by the EIA method in 3% (26/946) of golimumab treated patients. Sixty-eight percent (21/31) of antibody-positive patients had neutralising antibodies *in vitro*. Treatment with concomitant immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine and MTX) resulted in a lower proportion of patients with antibodies to golimumab than patients receiving golimumab without immunomodulators (1% (4/308) versus 3% (22/638), respectively). Of patients that continued in the study extension and had evaluable samples through week 228, antibodies to golimumab were detected in 4% (23/604) of golimumab treated patients. Eighty-two percent (18/22) of antibody-positive patients had neutralizing antibodies *in vitro*.

A drug-tolerant EIA method was used in the pJIA study for the detection of antibodies to golimumab. Due to the higher sensitivity and the improved drug tolerance, a higher incidence of antibodies to golimumab was expected to be detected with the drug-tolerant EIA method compared to the EIA method. In the Phase III pJIA study through week 48, antibodies to golimumab were detected by the drug-tolerant EIA method in 40% (69/172) of golimumab treated children of which a majority had a titre lower than 1:1000. An effect on serum golimumab concentrations was seen at titres of > 1:100 while an effect on efficacy was not seen until titres of > 1:1000, though the numbers of children with titres of > 1:1000 were low (N = 8). Among the children who tested positive for antibodies to golimumab, 39% (25/65) had neutralising antibodies. The higher incidence of antibodies with the drug-tolerant EIA method, because they were mainly low titre antibodies, did not have an apparent impact on drug levels, efficacy and safety and therefore does not represent any new safety signal.

The presence of antibodies to golimumab may increase the risk of injection site reactions (see section 4.4). The small number of patients positive for antibodies to golimumab limits the ability to draw definitive conclusions regarding the relationship between antibodies to golimumab and clinical efficacy or safety measures.

Because immunogenicity analyses are product- and assay-specific, comparison of antibody rates with those from other products is not appropriate.

Paediatric population

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis

The safety and efficacy of Simponi was evaluated in a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal study (GO-KIDS) in 173 children (2 to 17 years of age) with active pJIA with at least 5 active joints and an inadequate response to MTX. Children with polyarticular course JIA (rheumatoid factor positive or negative polyarthritis, extended oligoarthritis, juvenile psoriatic arthritis or systemic JIA with no current systemic symptoms) were included in the study. The baseline median number of active joints was 12, and median CRP was 0.17 mg/dL.

Part 1 of the study consisted of a 16-week open-label phase in which 173 enrolled children received Simponi 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) subcutaneously every 4 weeks and MTX. The 154 children who

achieved an ACR Ped 30 response at week 16 entered Part 2 of the study, the randomised withdrawal phase, and received Simponi 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) + MTX or placebo + MTX every 4 weeks. After disease flare, children received Simponi 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) + MTX. At week 48, children entered a long-term extension.

Children in this study demonstrated ACR Ped 30, 50, 70, and 90 responses as early as week 4.

At week 16, 87% of children were ACR Ped 30 responders, and 79%, 66%, and 36% of children were ACR Ped 50, ACR Ped 70, and ACR Ped 90 responders, respectively. At week 16, 34% of children had inactive disease defined as having the presence of all of the following: no joints with active arthritis; no fever, rash, serositis, splenomegaly, hepatomegaly, or generalised lymphadenopathy attributable to JIA; no active uveitis; normal ESR (< 20 mm/hour) or CRP (< 1.0 mg/dL); physician global assessment of disease activity (≤ 5 mm on the VAS); duration of morning stiffness < 15 minutes.

At week 16, all ACR Ped components demonstrated clinically relevant improvement from baseline (see Table 8).

Table 8
Improvements from baseline in ACR Ped components at week 16[a]

	Median percent improvement
	Simponi 30 mg/m^2 n[b] = 173
Physicians global assessment of disease (VAS[c] 0-10 cm)	88%
Subject/parent global assessment of overall well-being (VAS 0-10 cm)	67%
Number of active joints	92%
Number of joints with limited range of motion	80%
Physical function by CHAQ[d]	50%
ESR (mm/h)[e]	33%

[a] baseline = week 0
[b] "n" reflects enrolled patients
[c] VAS: Visual Analogue Scale
[d] CHAQ: Child Health Assessment Questionaire
[e] ESR (mm/h): erythrocyte sedimentation rate (milimetres per hour)

The primary endpoint, the proportion of children who were ACR Ped 30 responders at week 16 and who did not experience a flare between week 16 and week 48, was not achieved. The majority of children did not experience a flare between week 16 and week 48 (59% in the Simponi + MTX and 53% in the placebo + MTX groups, respectively; p = 0.41).

Pre-specified subgroup analyses of the primary endpoint by baseline CRP (≥ 1 mg/dL vs < 1 mg/dL) demonstrated higher flare rates in placebo + MTX vs Simponi + MTX treated subjects among subjects with baseline CRP ≥ 1 mg/dL (87% vs 40% p = 0.0068).

At week 48, 53% and 55% of children in the Simponi + MTX group and placebo + MTX group, respectively, were ACR Ped 30 responders, and 40% and 28% of children in the Simponi + MTX group and placebo + MTX group, respectively, achieved inactive disease.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Simponi in the paediatric population in ulcerative colitis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Following a single subcutaneous administration of golimumab to healthy subjects or patients with RA, the median time to reach maximum serum concentrations (T_{max}) ranged from 2 to 6 days. A subcutaneous injection of 50 mg golimumab to healthy subjects produced a mean ± standard deviation maximum serum concentration (C_{max}) of 3.1 ± 1.4 μg/mL.

Following a single subcutaneous injection of 100 mg, the absorption of golimumab was similar in the upper arm, abdomen, and thigh, with a mean absolute bioavailability of 51%. Since golimumab exhibited approximately dose proportional PK following a subcutaneous administration, the absolute bioavailability of a golimumab 50 mg or 200 mg dose is expected to be similar.

Distribution
Following a single IV administration, the mean volume of distribution was 115 ± 19 mL/kg.

Elimination
The systemic clearance of golimumab was estimated to be 6.9 ± 2.0 mL/day/kg. Terminal half-life value was estimated to be approximately 12 ± 3 days in healthy subjects and similar values were observed in patients with RA, PsA, AS, or UC.

When 50 mg golimumab was administered subcutaneously to patients with RA, PsA or AS every 4 weeks, serum concentrations reached steady state by week 12. With concomitant use of MTX, treatment with 50 mg golimumab subcutaneously every 4 weeks resulted in a mean (± standard deviation) steady-state trough serum concentration of approximately 0.6 ± 0.4 μg/mL in RA patients with active RA despite MTX therapy, and approximately 0.5 ± 0.4 μg/mL in patients with active PsA and approximately 0.8 ± 0.4 μg/mL in patients with AS. Steady-state trough mean serum golimumab concentrations in patients with nr-Axial SpA were similar to those observed in patients with AS following subcutaneous administration of 50 mg golimumab every 4 weeks.

Patients with RA, PsA or AS who did not receive concomitant MTX had approximately 30% lower steady-state trough concentrations of golimumab than those who received golimumab with MTX. In a limited number of RA patients treated with subcutaneous golimumab over a 6-month period, concomitant use of MTX reduced the apparent clearance of golimumab by approximately 36%. However, population pharmacokinetic analysis indicated that concomitant use of NSAIDs, oral corticosteroids or sulfasalazine did not influence the apparent clearance of golimumab.

Following induction doses of 200 mg and 100 mg golimumab at week 0 and 2, respectively, and maintenance doses of 50 mg or 100 mg golimumab subcutaneously every 4 weeks thereafter to patients with UC, serum golimumab concentrations reached steady state approximately 14 weeks after the start of therapy. Treatment with 50 mg or 100 mg golimumab subcutaneous every 4 weeks during maintenance resulted in a mean steady-state trough serum concentration of approximately 0.9 ± 0.5 μg/mL and 1.8 ± 1.1 μg/mL, respectively.

In UC patients treated with 50 mg or 100 mg golimumab subcutaneously every 4 weeks, concomitant use of immunomodulators did not have a substantial effect on steady-state trough levels of golimumab.

Patients who developed anti-golimumab antibodies generally had low trough steady-state serum concentrations of golimumab (see section 5.1).

Linearity
Golimumab exhibited approximately dose-proportional pharmacokinetics in patients with RA over the dose range of 0.1 to 10.0 mg/kg following a single intravenous dose. Following a single SC dose in healthy subjects, approximately dose-proportional pharmacokinetics were also observed over a dose range of 50 mg to 400 mg.

Effect of weight on pharmacokinetics
There was a trend toward higher apparent clearance of golimumab with increasing weight (see section 4.2).

Paediatric population
The pharmacokinetics of golimumab were determined in 173 children with pJIA with an age range from 2 to 17 years of age. In the pJIA study, children who received golimumab 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) subcutaneously every 4 weeks, had median steady-state trough golimumab concentrations which were similar across different age groups, and which were also similar to or slightly higher than those seen in adult RA patients who received 50 mg golimumab every 4 weeks.

Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation in children with pJIA confirmed the relationship between golimumab serum exposures and clinical efficacy and supports that the dosing regimen of golimumab 50 mg every 4 weeks in children with pJIA of at least 40 kg achieves similar exposures to those shown to be efficacious in adults.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, toxicity to reproduction and development.

No mutagenicity studies, animal fertility studies nor long-term carcinogenic studies have been conducted with golimumab.

In a fertility and general reproductive function study in mouse, using an analogous antibody that selectively inhibits the functional activity of mouse TNFα, the number of pregnant mice was reduced. It is not known whether this finding was due to effects on the males and/or the females. In a developmental toxicity study conducted in mice following administration of the same analogous antibody, and in cynomolgus monkeys using golimumab, there was no indication of maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sorbitol(E420)
L-histidine
L-histidine monohydrochloride monohydrate
Polysorbate 80
Water for injection.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

22 months

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Keep the pre-filled pen or pre-filled syringe in the outer carton in order to protect it from light.

6.5 Nature and contents of container

Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled pen
0.5 mL solution in a pre-filled syringe (Type 1 glass) with a fixed needle (stainless steel) and a needle cover (rubber containing latex) in a pre-filled pen. Simponi is available in packs containing 1 pre-filled pen and multipacks containing 3 (3 packs of 1) pre-filled pens.

Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled syringe
0.5 mL solution in a pre-filled syringe (Type 1 glass) with a fixed needle (stainless steel) and a needle cover (rubber containing latex). Simponi is available in packs containing 1 pre-filled syringe and multipacks containing 3 (3 packs of 1) pre-filled syringes.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Simponi is supplied in a single use pre-filled pen called SmartJect or as a single use pre-filled syringe. Each Simponi pack is provided with instructions for use that fully describe the use of the pen or the syringe. After removing the pre-filled pen or the pre-filled syringe from the refrigerator it should be allowed to reach room temperature by waiting for 30 minutes, before injecting Simponi. The pen or the syringe should not be shaken.

The solution is clear to slightly opalescent, colourless to light yellow and may contain a few small translucent or white particles of protein. This appearance is not unusual for solutions containing protein. Simponi should not be used if the solution is discoloured, cloudy or containing visible foreign particles.

Comprehensive instructions for the preparation and administration of Simponi in a pre-filled pen or the pre-filled syringe are given in the package leaflet.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/546/001 1 pre-filled pen
EU/1/09/546/002 3 pre-filled pens

EU/1/09/546/003 1 pre-filled syringe
EU/1/09/546/004 3 pre-filled syringes

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 1 October 2009
Date of latest renewal: 19 June 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled pen.
Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled syringe.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled pen
Each 1 mL pre-filled pen contains 100 mg of golimumab*.

Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled syringe
Each 1 mL pre-filled syringe contains 100 mg of golimumab*.

* Human IgG1κ monoclonal antibody produced by a murine hybridoma cell line with recombinant DNA technology.

Excipient with known effect:

Each pre-filled pen contains 41 mg sorbitol per 100 mg dose.

Each pre-filled syringe contains 41 mg sorbitol per 100 mg dose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection in pre-filled pen (injection), SmartJect

Solution for injection in pre-filled syringe (injection)

The solution is clear to slightly opalescent, colourless to light yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rheumatoid arthritis (RA)
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.

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.

For information regarding the polyarticular juvenile idiopathic arthritis indication, please see the Simponi 50 mg SmPC.

Psoriatic arthritis (PsA)
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 as

measured by X-ray in patients with polyarticular symmetrical subtypes of the disease (see section 5.1) and to improve physical function.

Axial spondyloarthritis
Ankylosing spondylitis (AS)
Simponi is indicated for the treatment of severe, active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy.

Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-Axial SpA)
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).

Ulcerative colitis (UC)
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.

4.2 Posology and method of administration

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

Posology

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 bodyweight 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 drug reactions with the 100 mg dose compared with the 50 mg dose (see section 4.8). 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, then 50 mg every 4 weeks, thereafter (see section 5.1).

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 (see section 5.1).

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 his/her forgotten dose and stay on his/her original schedule.
- if the dose is more than 2 weeks late, the patient should inject his/her 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 100 mg is not recommended in children aged less than 18.

Method of administration
Simponi is for subcutaneous use. After proper training in subcutaneous injection technique, patients may self-inject with Simponi 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 administration provided in the package leaflet. If multiple injections are required, the injections should be administered at different sites on the body.

For administration instructions, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active tuberculosis (TB) or other severe infections such as sepsis, and opportunistic infections (see section 4.4).

Moderate or severe heart failure (NYHA class III/IV) (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections
Patients must be monitored closely for infections including tuberculosis before, during and after treatment with Simponi. Because the elimination of golimumab may take up to 5 months, monitoring should be continued throughout this period. Further treatment with Simponi must not be given if a patient develops a serious infection or sepsis (see section 4.3).

Simponi should not be given to patients with a clinically important, active infection. Caution should be exercised when considering the use of Simponi in patients with a chronic infection or a history of

recurrent infection. Patients should be advised of, and avoid exposure to, potential risk factors for infection as appropriate.

Patients taking TNF-blockers are more susceptible to serious infections.
Bacterial (including sepsis and pneumonia), mycobacterial (including TB), invasive fungal and opportunistic infections, including fatalities, have been reported in patients receiving Simponi. Some of these serious infections have occurred in patients on concomitant immunosuppressive therapy that, in addition to their underlying disease, could predispose them to infections. Patients who develop a new infection while undergoing treatment with Simponi should be monitored closely and undergo a complete diagnostic evaluation. Administration of Simponi should be discontinued if a patient develops a new serious infection or sepsis, and appropriate antimicrobial or antifungal therapy should be initiated until the infection is controlled.

For patients who have resided in or travelled to regions where invasive fungal infections such as histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis are endemic, the benefits and risks of Simponi treatment should be carefully considered before initiation of Simponi therapy. In at-risk patients treated with Simponi, an invasive fungal infection should be suspected if they develop a serious systemic illness. Diagnosis and administration of empiric antifungal therapy in these patients should be made in consultation with a physician with expertise in the care of patients with invasive fungal infections, if feasible.

Tuberculosis
There have been reports of tuberculosis in patients receiving Simponi. It should be noted that in the majority of these reports, tuberculosis was extrapulmonary presenting as either local or disseminated disease.

Before starting treatment with Simponi, all patients must be evaluated for both active and inactive ('latent') tuberculosis. This evaluation should include a detailed medical history with personal history of tuberculosis or possible previous contact with tuberculosis and previous and/or current immunosuppressive therapy. Appropriate screening tests, i.e. tuberculin skin or blood test and chest X-ray, should be performed in all patients (local recommendations may apply). It is recommended that the conduct of these tests should be recorded in the patient's alert card. Prescribers are reminded of the risk of false negative tuberculin skin test results, especially in patients who are severely ill or immunocompromised.

If active tuberculosis is diagnosed, Simponi therapy must not be initiated (see section 4.3).

If latent tuberculosis is suspected, a physician with expertise in the treatment of tuberculosis should be consulted. In all situations described below, the benefit/risk balance of Simponi therapy should be very carefully considered.

If inactive ('latent') tuberculosis is diagnosed, treatment for latent tuberculosis must be started with anti-tuberculosis therapy before the initiation of Simponi, and in accordance with local recommendations.

In patients who have several or significant risk factors for tuberculosis and have a negative test for latent tuberculosis, anti-tuberculosis therapy should be considered before the initiation of Simponi. Use of anti-tuberculosis therapy should also be considered before the initiation of Simponi in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed.

Cases of active tuberculosis have occurred in patients treated with Simponi during and after treatment for latent tuberculosis. Patients receiving Simponi should be monitored closely for signs and symptoms of active tuberculosis, including patients who tested negative for latent tuberculosis, patients who are on treatment for latent tuberculosis, or patients who were previously treated for tuberculosis infection.

All patients should be informed to seek medical advice if signs/symptoms suggestive of tuberculosis (e.g. persistent cough, wasting/weight loss, low-grade fever) appear during or after Simponi treatment.

Hepatitis B virus reactivation
Reactivation of hepatitis B has occurred in patients receiving a TNF-antagonist including Simponi, who are chronic carriers of this virus (i.e. surface antigen positive). Some cases have had fatal outcome.

Patients should be tested for HBV infection before initiating treatment with Simponi. For patients who test positive for HBV infection, consultation with a physician with expertise in the treatment of hepatitis B is recommended.

Carriers of HBV who require treatment with Simponi should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy. Adequate data of treating patients who are carriers of HBV with anti-viral therapy in conjunction with TNF-antagonist therapy to prevent HBV reactivation are not available. In patients who develop HBV reactivation, Simponi should be stopped and effective anti-viral therapy with appropriate supportive treatment should be initiated.

Malignancies and lymphoproliferative disorders
The potential role of TNF-blocking therapy in the development of malignancies is not known. Based on the current knowledge, a possible risk for the development of lymphomas, leukaemia or other malignancies in patients treated with a TNF-antagonist cannot be excluded. Caution should be exercised when considering TNF-blocking therapy for patients with a history of malignancy or when considering continuing treatment in patients who develop malignancy.

Paediatric malignancy
Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents and young adults (up to 22 years of age) treated with TNF-blocking agents (initiation of therapy ≤ 18 years of age) in the post marketing setting. Approximately half the cases were lymphomas. The other cases represented a variety of different malignancies and included rare malignancies usually associated with immunosuppression. A risk for the development of malignancies in children and adolescents treated with TNF-blockers cannot be excluded.

Lymphoma and leukaemia
In the controlled portions of clinical trials of all the TNF-blocking agents including Simponi, more cases of lymphoma have been observed among patients receiving anti-TNF treatment compared with control patients. During the Simponi Phase IIb and Phase III clinical trials in RA, PsA and AS, the incidence of lymphoma in Simponi-treated patients was higher than expected in the general population. Cases of leukaemia have been reported in patients treated with Simponi. There is an increased background risk for lymphoma and leukaemia in rheumatoid arthritis patients with long-standing, highly active, inflammatory disease, which complicates risk estimation.

Rare post-marketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) have been reported in patients treated with other TNF-blocking agents (see section 4.8). This rare type of T-cell lymphoma has a very aggressive disease course and is usually fatal. The majority of cases have occurred in adolescent and young adult males with nearly all on comcomitant treatment with azathioprine (AZA) or 6-mercaptopurine (6–MP) for inflammatory bowel disease. The potential risk with the combination of AZA or 6-MP and Simponi should be carefully considered. A risk for the development for hepatosplenic T-cell lymphoma in patients treated with TNF-blockers cannot be excluded.

Malignancies other than lymphoma
In the controlled portions of the Simponi Phase IIb and Phase III clinical trials in RA, PsA, AS, and UC, the incidence of non-lymphoma malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) was similar between the Simponi and the control groups.

Colon dysplasia/carcinoma
It is not known if golimumab treatment influences the risk for developing dysplasia or colon cancer. All patients with ulcerative colitis who are at increased risk for dysplasia or colon carcinoma (for example, patients with long-standing ulcerative colitis or primary sclerosing cholangitis), or who had a prior history of dysplasia or colon carcinoma should be screened for dysplasia at regular intervals before therapy and throughout their disease course. This evaluation should include colonoscopy and biopsies per local recommendations. In patients with newly diagnosed dysplasia treated with Simponi, the risks and benefits to the individual patient must be carefully reviewed and consideration should be given to whether therapy should be continued.

In an exploratory clinical trial evaluating the use of Simponi in patients with severe persistent asthma, more malignancies were reported in patients treated with Simponi compared with control patients (see section 4.8). The significance of this finding is unknown.

In an exploratory clinical trial evaluating the use of another anti-TNF agent, infliximab, in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), more malignancies, mostly in the lung or head and neck, were reported in infliximab-treated patients compared with control patients. All patients had a history of heavy smoking. Therefore, caution should be exercised when using any TNF-antagonist in COPD patients, as well as in patients with an increased risk of malignancy due to heavy smoking.

Skin cancers
Melanoma and Merkel cell carcinoma have been reported in patients treated with TNF-blocking agents, including Simponi (see section 4.8). Periodic skin examination is recommended, particularly for patients with risk factors for skin cancer.

Congestive heart failure (CHF)
Cases of worsening congestive heart failure (CHF) and new onset CHF have been reported with TNF blockers, including Simponi. Some cases had a fatal outcome. In a clinical trial with another TNF-antagonist worsening congestive heart failure and increased mortality due to CHF have been observed. Simponi has not been studied in patients with CHF. Simponi should be used with caution in patients with mild heart failure (NYHA class I/II). Patients should be closely monitored and Simponi must be discontinued in patients who develop new or worsening symptoms of heart failure (see section 4.3).

Neurological events
Use of TNF-blocking agents, including Simponi, has been associated with cases of new onset or exacerbation of clinical symptoms and/or radiographic evidence of central nervous system demyelinating disorders, including multiple sclerosis and peripheral demyelinating disorders. In patients with pre-existing or recent onset of demyelinating disorders, the benefits and risks of anti-TNF treatment should be carefully considered before initiation of Simponi therapy. Discontinuation of Simponi should be considered if these disorders develop (see section 4.8).

Surgery
There is limited safety experience of Simponi treatment in patients who have undergone surgical procedures, including arthroplasty. The long half-life should be taken into consideration if a surgical procedure is planned. A patient who requires surgery while on Simponi should be closely monitored for infections, and appropriate actions should be taken.

Immunosuppression
The possibility exists for TNF-blocking agents, including Simponi, to affect host defences against infections and malignancies since TNF mediates inflammation and modulates cellular immune responses.

Autoimmune processes
The relative deficiency of TNF_{α} caused by anti-TNF therapy may result in the initiation of an autoimmune process. If a patient develops symptoms suggestive of a lupus-like syndrome following

treatment with Simponi and is positive for antibodies against double-stranded DNA, treatment with Simponi should be discontinued (see section 4.8).

Haematologic reactions
There have been post-marketing reports of pancytopaenia, leucopaenia, neutropaenia, aplastic anaemia, and thrombocytopaenia in patients receiving TNF-blockers. Cytopaenias including pancytopaenia have been infrequently reported with Simponi in clinical trials. All patients should be advised to seek immediate medical attention if they develop signs and symptoms suggestive of blood dyscrasias (e.g. persistent fever, bruising, bleeding, pallor). Discontinuation of Simponi therapy should be considered in patients with confirmed significant haematologic abnormalities.

Concurrent administration of TNF-antagonists and anakinra
Serious infections and neutropenia were seen in clinical studies with concurrent use of anakinra and another TNF-blocking agent, etanercept, with no added clinical benefit. Because of the nature of the adverse events seen with this combination therapy, similar toxicities may also result from the combination of anakinra and other TNF-blocking agents. The combination of Simponi and anakinra is not recommended.

Concurrent administration of TNF-antagonists and abatacept
In clinical studies concurrent administration of TNF-antagonists and abatacept has been associated with an increased risk of infections including serious infections compared to TNF-antagonists alone, without increased clinical benefit. The combination of Simponi and abatacept is not recommended.

Concurrent administration with other biological therapeutics
There is insufficient information regarding the concomitant use of Simponi with other biological therapeutics used to treat the same conditions as Simponi. The concomitant use of Simponi with these biologics is not recommended because of the possibility of an increased risk of infection, and other potential pharmacological interactions.

Switching between biological DMARDs
Care should be taken and patients should continue to be monitored when switching from one biologic to another, since overlapping biological activity may further increase the risk for adverse events, including infection.

Vaccinations/therapeutic infectious agents
Patients treated with Simponi may receive concurrent vaccinations, except for live vaccines (see sections 4.5 and 4.6). In patients receiving anti-TNF therapy, limited data are available on the response to vaccination with live vaccines or on the secondary transmission of infection by live vaccines. Use of live vaccines could result in clinical infections, including disseminated infections.

Other uses of therapeutic infectious agents such as live attenuated bacteria (e.g. BCG bladder instillation for the treatment of cancer) could result in clinical infections, including disseminated infections. It is recommended that therapeutic infectious agents not be given concurrently with Simponi.

Allergic reactions
In post-marketing experience, serious systemic hypersensitivity reactions (including anaphylactic reaction) have been reported following Simponi administration. Some of these reactions occurred after the first administration of Simponi. If an anaphylactic reaction or other serious allergic reactions occur, administration of Simponi should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated.

Latex sensitivity
The needle cover on the pre-filled pen or the pre-filled syringe is manufactured from dry natural rubber containing latex, and may cause allergic reactions in individuals sensitive to latex.

Special populations

Elderly (≥ 65 years)
In the Phase III studies in RA, PsA, AS, and UC, no overall differences in adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), and serious infections in patients age 65 or older who received Simponi were observed compared with younger patients. However, caution should be exercised when treating the elderly and particular attention paid with respect to occurrence of infections. There were no patients age 45 and over in the nr-Axial SpA study.

Renal and hepatic impairment
Specific studies of Simponi have not been conducted in patients with renal or hepatic impairment. Simponi should be used with caution in subjects with impaired hepatic function (see section 4.2).

Excipients
Simponi contains sorbitol (E420). Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take Simponi.

Potential for medication errors
Simponi is registered in 50 mg and 100 mg strengths for subcutaneous administration. It is important that the right strength is used to administer the correct dose as indicated in the posology (see section 4.2). Care should be taken to provide the right strength to ensure that patients are not underdosed or overdosed.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Concurrent use with other biological therapeutics
The combination of Simponi with other biological therapeutics used to treat the same conditions as Simponi, including anakinra and abatacept is not recommended (see section 4.4).

Live vaccines/therapeutic infectious agents
Live vaccines should not be given concurrently with Simponi (see sections 4.4 and 4.6).

Therapeutic infectious agents should not be given concurrently with Simponi (see section 4.4).

Methotrexate
Although concomitant use of MTX results in higher steady-state trough concentrations of Simponi in patients with RA, PsA or AS, the data do not suggest the need for dose adjustment of either Simponi or MTX (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential
Women of childbearing potential must use adequate contraception to prevent pregnancy and continue its use for at least 6 months after the last golimumab treatment.

Pregnancy
There are no adequate data on the use of golimumab in pregnant women. Due to its inhibition of TNF, golimumab administered during pregnancy could affect normal immune responses in the newborn. Studies in animals do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). The use of golimumab in pregnant women is not recommended; golimumab should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Golimumab crosses the placenta. Following treatment with a TNF-blocking monoclonal antibody during pregnancy, the antibody has been detected for up to 6 months in the serum of the infant born by

the treated woman. Consequently, these infants may be at increased risk of infection. Administration of live vaccines to infants exposed to golimumab *in utero* is not recommended for 6 months following the mother's last golimumab injection during pregnancy (see sections 4.4 and 4.5).

Breast-feeding
It is not known whether golimumab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. Golimumab was shown to pass over to breast milk in monkeys, and because human immunoglobulins are excreted in milk, women must not breast feed during and for at least 6 months after golimumab treatment.

Fertility
No animal fertility studies have been conducted with golimumab. A fertility study in mice, using an analogous antibody that selectively inhibits the functional activity of mouse TNFα, showed no relevant effects on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Simponi may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Dizziness may occur following administration of Simponi (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
In the controlled period of the pivotal trials in RA, PsA, AS, nr-Axial SpA, and UC, upper respiratory tract infection was the most common adverse drug reaction (ADR) reported in 12.6% of golimumab-treated patients compared with 11.0% of control patients. The most serious ADRs that have been reported for golimumab include serious infections (including sepsis, pneumonia, TB, invasive fungal and opportunistic infections), demyelinating disorders, HBV reactivation, CHF, autoimmune processes (lupus-like syndrome), haematologic reactions, serious systemic hypersensitivity (including anaphylactic reaction), vasculitis, lymphoma and leukaemia (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions
ADRs observed in clinical studies and reported from world-wide post-marketing use of golimumab are listed in Table 1. Within the designated system organ classes, the adverse drug reactions are listed under headings of frequency and using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1
Tabulated list of ADRs

Infections and infestations	
Very common:	Upper respiratory tract infection (nasopharyngitis, pharyngitis, laryngitis and rhinitis)
Common:	Bacterial infections (such as cellulitis), lower respiratory tract infection (such as pneumonia), viral infections (such as influenza and herpes), bronchitis, sinusitis, superficial fungal infections, abscess
Uncommon:	Sepsis including septic shock, pyelonephritis
Rare:	Tuberculosis, opportunistic infections (such as invasive fungal infections [histoplasmosis, coccidioidomycosis, pneumocytosis], bacterial, atypical mycobacterial infection and protozoal), hepatitis B reactivation, bacterial arthritis, infective bursitis

Neoplasms, benign, malignant and unspecified	
Uncommon:	Neoplasms (such as skin cancer, squamous cell carcinoma and melanocytic naevus)
Rare:	Lymphoma, leukaemia, melanoma, Merkel cell carcinoma
Not known:	Hepatosplenic T-cell lymphoma*
Blood and lymphatic system disorders	
Common:	Anaemia
Uncommon:	Leucopaenia, thrombocytopaenia, pancytopaenia
Rare:	Aplastic anaemia
Immune system disorders	
Common:	Allergic reactions (bronchospasm, hypersensitivity, urticaria), autoantibody positive
Rare:	Serious systemic hypersensitivity reactions (including anaphylactic reaction), vasculitis (systemic), sarcoidosis
Endocrine disorders	
Uncommon:	Thyroid disorder (such as hypothyroidism, hyperthyroidism and goitre)
Metabolism and nutrition disorders	
Uncommon:	Blood glucose increased, lipids increased
Psychiatric disorders	
Common:	Depression, insomnia
Nervous system disorders	
Common:	Dizziness, headache, paraesthesia
Uncommon:	Balance disorders
Rare:	Demyelinating disorders (central and peripheral), dysguesia
Eye disorders	
Uncommon:	Visual disorders (such as blurred vision and decreased visual acuity), conjunctivitis, eye allergy (such as pruritis and irritation)
Cardiac disorders	
Uncommon:	Arrhythmia, ischemic coronary artery disorders
Rare:	Congestive heart failure (new onset or worsening)
Vascular disorders	
Common:	Hypertension
Uncommon:	Thrombosis (such as deep venous and aortic), flushing
Rare:	Raynaud's phenomenon
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common:	Asthma and related symptoms (such as wheezing and bronchial hyperactivity)
Uncommon:	Interstitial lung disease
Gastrointestinal disorders	
Common:	Dyspepsia, gastrointestinal and abdominal pain, nausea, gastrointestinal inflammatory disorders (such as gastritis and colitis), stomatitis
Uncommon:	Constipation, gastro-oesophageal reflux disease
Hepatobiliary disorders	
Common:	Alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased
Uncommon:	Cholelithiasis, hepatic disorders
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common:	Pruritus, rash, alopecia, dermatitis
Uncommon:	Bullous skin reactions, psoriasis (new onset or worsening of pre-existing psoriasis, palmar/plantar and pustular), urticaria

	Rare:	Skin exfoliation, vasculitis (cutaneous)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
	Rare:	Lupus-like syndrome
Renal and urinary disorders		
	Rare:	Bladder disorders, renal disorders
Reproductive system and breast disorders		
	Uncommon:	Breast disorders, menstrual disorders
General disorders and administration site conditions		
	Common:	Pyrexia, asthenia, injection site reaction (such as injection site erythema, urticaria, induration, pain, bruising, pruritus, irritation and paraesthesia), chest discomfort
	Rare:	Impaired healing
Injury, poisoning and procedural complications		
	Common:	Bone fractures

*: Observed with other TNF-blocking agents.

Throughout this section, median duration of follow-up (approximately 4 years) is generally presented for all golimumab use. Where golimumab use is described by dose, the median duration of follow-up varies (approximately 2 years for 50 mg dose, approximately 3 years for 100 mg dose) as patients may have switched between doses.

Description of selected adverse drug reactions

Infections
In the controlled period of pivotal trials, upper respiratory tract infection was the most common adverse reaction reported in 12.6% of golimumab-treated patients (incidence per 100 subject-years: 60.8; 95% CI: 55.0, 67.1) compared with 11.0% of control patients (incidence per 100 subject-years: 54.5; 95% CI: 46.1, 64.0). In controlled and uncontrolled portions of the studies with a median follow-up of approximately 4 years, the incidence per 100 subject-years of upper respiratory tract infections was 34.9 events; 95% CI: 33.8, 36.0 for golimumab treated patients.

In the controlled period of pivotal trials, infections were observed in 23.0% of golimumab-treated patients (incidence per 100 subject-years: 132.0; 95% CI: 123.3, 141.1) compared with 20.2% of control patients (incidence per 100 subject-years: 122.3; 95% CI: 109.5, 136.2). In controlled and uncontrolled portions of the trials with a median follow-up of approximately 4 years, the incidence per 100 subject-years of infections was 81.1 events; 95% CI: 79.5, 82.8 for golimumab treated patients.

In the controlled period of RA, PsA, AS, and nr-Axial SpA trials, serious infections were observed in 1.2% of golimumab-treated patients and 1.2% of control-treated patients. The incidence of serious infections per 100 subject-years of follow-up in the controlled period of RA, PsA, AS, and nr-Axial SpA trials was 7.3; 95% CI: 4.6, 11.1 for the golimumab 100 mg group, 2.9; 95% CI: 1.2, 6.0 for the golimumab 50 mg group and 3.6; 95% CI: 1.5, 7.0 for the placebo group. In the controlled period of UC trials of golimumab induction, serious infections were observed in 0.8% of golimumab-treated patients compared with 1.5% of control-treated patients. Serious infections observed in golimumab-treated patients included tuberculosis, bacterial infections including sepsis and pneumonia, invasive fungal infections and other opportunistic infections. Some of these infections have been fatal. In the controlled and uncontrolled portions of the pivotal trials with a median follow-up of up to 3 years, there was a greater incidence of serious infections, including opportunistic infections and TB in patients receiving golimumab 100 mg compared with patients receiving golimumab 50 mg. The incidence per 100 subject-years of all serious infections was 4.1; 95% CI: 3.6, 4.5, in patients receiving golimumab 100 mg and 2.5; 95% CI: 2.0, 3.1, in patients receiving golimumab 50 mg.

Malignancies

Lymphoma

The incidence of lymphoma in golimumab-treated patients during the pivotal trials was higher than expected in the general population. In the controlled and uncontrolled portions of these trials with a median follow-up of up to 3 years, a greater incidence of lymphoma was observed in patients receiving golimumab 100 mg compared with patients receiving golimumab 50 mg. Lymphoma was diagnosed in 11 subjects (1 in the golimumab 50 mg treatment groups and 10 in the golimumab 100 mg treatment groups) with an incidence (95% CI) per 100 subject-years of follow-up of 0.03 (0.00, 0.15) and 0.13 (0.06, 0.24) events for golimumab 50 mg and 100 mg respectively and 0.00 (0.00, 0.57) events for the placebo. The majority of lymphomas occurred in study GO-AFTER, which enrolled patients previously exposed to anti-TNF agents who had longer disease duration and more refractory disease (see section 4.4).

Malignancies other than lymphoma

In the controlled periods of pivotal trials and through approximately 4 years of follow-up, the incidence of non-lymphoma malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) was similar between the golimumab and the control groups. Through approximately 4 years of follow-up, the incidence of non-lymphoma malignancies (excluding non-melanoma skin cancer) was similar to the general population.

In the controlled and uncontrolled periods of pivotal trials with a median follow-up of up to 3 years, non-melanoma skin cancer was diagnosed in 5 placebo-treated, 10 golimumab 50 mg-treated and 31 golimumab 100 mg-treated subjects with an incidence (95% CI) per 100 subject-years of follow-up of 0.36 (0.26, 0.49) for combined golimumab and 0.87 (0.28, 2.04) for placebo.

In the controlled and uncontrolled period of pivotal trials with a median follow-up of up to 3 years, malignancies besides melanoma, non-melanoma skin cancer and lymphoma were diagnosed in 5 placebo-treated, 21 golimumab 50 mg-treated and 34 golimumab 100 mg-treated subjects with an incidence (95% CI) per 100 subject-years of follow-up of 0.48 (0.36, 0.62) for combined golimumab and 0.87 (0.28, 2.04) for placebo (see section 4.4).

Cases reported in clinical studies in asthma

In an exploratory clinical study, patients with severe persistent asthma received a golimumab loading dose (150% of the assigned treatment dose) subcutaneously at week 0 followed by golimumab 200 mg, golimumab 100 mg or golimumab 50 mg every 4 weeks subcutaneously through week 52. Eight malignancies in the combined golimumab treatment group (n = 230) and none in the placebo treatment group (n = 79) were reported. Lymphoma was reported in 1 patient, non-melanoma skin cancer in 2 patients, and other malignancies in 5 patients. There was no specific clustering of any type of malignancy.

During the placebo-controlled portion of the study, the incidence (95% CI) of all malignancies per 100 subject-years of follow-up was 3.19 (1.38, 6.28) in the golimumab group. In this study, the incidence (95% CI) per 100 subject-years of follow-up in golimumab-treated subjects was 0.40 (0.01, 2.20) for lymphoma, 0.79 (0.10, 2.86) for non-melanoma skin cancers, and 1.99 (0.64, 4.63) for other malignancies. For placebo subjects, the incidence (95% CI) per 100 subject-years of follow-up of these malignancies was 0.00 (0.00, 2.94). The significance of this finding is unknown.

Neurological events

In the controlled and uncontrolled periods of the pivotal trials with a median follow-up of up to 3 years, a greater incidence of demyelination was observed in patients receiving golimumab 100 mg compared with patients receiving golimumab 50 mg (see section 4.4).

Liver enzyme elevations

In the controlled period of RA and PsA pivotal trials, mild ALT elevations (> 1 and < 3 x upper limit of normal (ULN)) occurred in similar proportions of golimumab and control patients in the RA and PsA studies (22.1% to 27.4% of patients); in the AS and nr-Axial SpA studies, more golimumab-treated patients (26.9%) than control patients (10.6%) had mild ALT elevations. In the

controlled and uncontrolled periods of the RA and PsA pivotal trials, with a median follow-up of approximately 5 years, the incidence of mild ALT elevations was similar in golimumab-treated and control patients in RA and PsA studies. In the controlled period of the UC pivotal trials of golimumab induction, mild ALT elevations (> 1 and < 3 x ULN) occurred in similar proportions of golimumab-treated and control patients (8.0% to 6.9%, respectively). In controlled and uncontrolled periods of the UC pivotal trials with a median follow-up of approximately 2 years, the proportion of patients with mild ALT elevations was 24.7% in patients receiving golimumab during the maintenance portion of the UC study.

In the controlled period of RA and AS pivotal trials, ALT elevations ≥ 5 x ULN were uncommon and seen in more golimumab-treated patients (0.4% to 0.9%) than control patients (0.0%). This trend was not observed in the PsA population. In the controlled and uncontrolled periods of RA, PsA and AS pivotal trials, with a median follow-up of 5 years, the incidence of ALT elevations ≥ 5 x ULN was similar in both golimumab-treated and control patients. In general these elevations were asymptomatic and the abnormalities decreased or resolved with either continuation or discontinuation of golimumab or modification of concomitant medicinal products. No cases were reported in the controlled and uncontrolled periods of the nr-Axial SpA study (up to 1 year). In the controlled periods of the pivotal UC trials, of golimumab induction, ALT elevations ≥ 5 x ULN occurred in similar proportions of golimumab-treated patients compared to placebo-treated patients (0.3% to 1.0%, respectively). In the controlled and uncontrolled periods of the pivotal UC trials with a median follow-up of approximately 2 years, the proportion of patients with ALT elevations ≥ 5 x ULN was 0.8% in patients receiving golimumab during the maintenance portion of the UC study.

Within the RA, PsA, AS, and nr-Axial SpA pivotal trials, one patient in an RA trial with pre-existing liver abnormalities and confounding medicinal products treated with golimumab developed non-infectious fatal hepatitis with jaundice. The role of golimumab as a contributing or aggravation factor cannot be excluded.

Injection site reactions
In the controlled periods of pivotal trials, 5.4% of golimumab-treated patients had injection site reactions compared with 2.0% in control patients. The presence of antibodies to golimumab may increase the risk of injection site reactions. The majority of the injection site reactions were mild and moderate and the most frequent manifestation was injection site erythema. Injection site reactions generally did not necessitate discontinuation of the medicinal product.

In controlled Phase IIb and/or III trials in RA, PsA, AS, nr-Axial SpA, severe persistent asthma, and Phase II/III trials in UC, no patients treated with golimumab developed anaphylactic reactions.

Autoimmune antibodies
In the controlled and uncontrolled periods of pivotal trials through 1 year of follow-up, 3.5% of golimumab-treated patients and 2.3% of control patients were newly ANA-positive (at titres of 1:160 or greater). The frequency of anti-dsDNA antibodies at 1 year of follow-up in patients anti-dsDNA negative at baseline was 1.1%.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Single doses up to 10 mg/kg intravenously have been administered in a clinical study without dose-limiting toxicity. In case of an overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse effects and appropriate symptomatic treatment be instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, tumour necrosis factor alpha (TNF-α) inhibitors, ATC code: L04AB06

Mechanism of action
Golimumab is a human monoclonal antibody that forms high affinity, stable complexes with both the soluble and transmembrane bioactive forms of human TNF-α, which prevents the binding of TNF-α to its receptors.

Pharmacodynamic effects
The binding of human TNF by golimumab was shown to neutralise TNF-α-induced cell-surface expression of the adhesion molecules E-selectin, vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 and intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 by human endothelial cells. *In vitro*, TNF-induced secretion of interleukin (IL)-6, IL-8 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) by human endothelial cells was also inhibited by golimumab.

Improvement in C-reactive protein (CRP) levels were observed relative to placebo groups and treatment with Simponi resulted in significant reductions from baseline in serum levels of IL-6, ICAM-1, matrix-metalloproteinase (MMP)-3 and vascular endothelial growth factor (VEGF) compared to control treatment. In addition, levels of TNF-α were reduced in RA and AS patients and levels of IL-8 were reduced in PsA patients. These changes were observed at the first assessment (week 4) after the initial Simponi administration and were generally maintained through week 24.

Clinical efficacy

Rheumatoid arthritis
The efficacy of Simponi was demonstrated in three multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled studies in over 1500 patients ≥ 18 years of age with moderately to severely active RA diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria for at least 3 months prior to screening. Patients had at least 4 swollen and 4 tender joints. Simponi or placebo were subcutaneously administered every 4 weeks.

GO-FORWARD evaluated 444 patients who had active RA despite a stable dose of at least 15 mg/week of MTX and who had not been previously treated with an anti-TNF agent. Patients were randomised to receive placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX or Simponi 100 mg + placebo. Patients receiving placebo + MTX were switched to Simponi 50 mg + MTX after week 24. At week 52, patients entered an open label long-term extension.

GO-AFTER evaluated 445 patients who were previously treated with one or more of the anti-TNF agents adalimumab, etanercept, or infliximab. Patients were randomised to receive placebo, Simponi 50 mg, or Simponi 100 mg. Patients were allowed to continue concomitant DMARD therapy with MTX, sulfasalazine (SSZ), and/or hydroxychloroquine (HCQ) during the study. The stated reasons for discontinuation of prior anti TNF therapies were lack of efficacy (58%), intolerance (13%), and/or reasons other than safety or efficacy (29%, mostly for financial reasons).

GO-BEFORE evaluated 637 patients with active RA who were MTX-naïve and had not previously been treated with an anti-TNF agent. Patients were randomised to receive placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX or Simponi 100 mg + placebo. At week 52, patients entered an open label long-term extension in which patients receiving placebo + MTX who had at least 1 tender or swollen joint were switched to Simponi 50 mg + MTX.

In GO-FORWARD, the (co-)primary endpoints were the percentage of patients achieving an ACR 20 response at week 14 and the improvement from baseline in Health Assessment Questionnaire (HAQ) at week 24. In GO-AFTER, the primary endpoint was the percentage of patients achieving an

ACR 20 response at week 14. In GO-BEFORE, the co-primary endpoints were the percentage of patients achieving ACR 50 response at week 24 and the change from baseline in the van der Heijde-modified Sharp (vdH-S) score at week 52. In addition to the primary endpoint(s), additional assessments of the impact of Simponi treatment on the signs and symptoms of arthritis, radiographic response, physical function and health-related quality of life were performed.

In general, no clinically meaningful differences in measures of efficacy were observed between the Simponi 50 mg and 100 mg dosing regimens with concomitant MTX, through week 104 in GO-FORWARD and GO-BEFORE and through week 24 in GO-AFTER. In each of the RA studies by study design, patients in the long-term extension may have switched between the 50 mg and 100 mg Simponi doses at the discretion of the study physician.

Signs and symptoms

Key ACR results for the Simponi 50 mg dose at weeks 14, 24 and 52 for GO-FORWARD, GO-AFTER and GO-BEFORE are shown in Table 2 and are described below. Responses were observed at the first assessment (week 4) after the initial Simponi administration.

In GO-FORWARD, among 89 subjects randomised to Simponi 50 mg + MTX, 48 were still on this treatment at week 104. Among those, 40, 33 and 24 patients had ACR 20/50/70 response, respectively at week 104. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, similar rates of ACR 20/50/70 response was observed from week 104 through week 256.

In GO-AFTER, the percentage of patients achieving an ACR 20 response was greater for patients receiving Simponi than for patients receiving placebo regardless of the reason reported for discontinuation of one or more prior anti-TNF therapies.

Table 2
Key efficacy outcomes from the controlled portions of GO-FORWARD, GO-AFTER and GO-BEFORE.

	GO-FORWARD Active RA despite MTX		GO-AFTER Active RA, previously treated with one or more anti-TNF agent(s)		GO-BEFORE Active RA, MTX Naïve	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
Responders, % of patients						
ACR 20						
Week 14	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
Week 24	28%	60%*	16%	31% p = 0.002	49%	62%
Week 52	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
Week 14	10%	35%*	7%	15% p = 0.021	NA	NA
Week 24	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
Week 52	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
Week 14	4%	14% p = 0.008	2%	10% p = 0.005	NA	NA
Week 24	5%	20%*	2%	9% p = 0.009	16%	24%
Week 52	NA	NA	NA	NA	22%	28%

[a] n reflects randomised patients; actual number of patients evaluable for each endpoint may vary by timepoint.

* $p \leq 0.001$

NA: Not Applicable

In GO-BEFORE the primary analysis in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (combined Simponi 50 and 100 mg + MTX groups vs MTX alone for ACR50) was not statistically significant at week 24 ($p = 0.053$). At week 52 in the overall population, the percentage of patients in the Simponi 50 mg + MTX group who achieved an ACR response was generally higher but not significantly different when compared with MTX alone (see Table 2). Additional analyses were performed in subsets representative of the indicated population of patients with severe, active and progressive RA. A generally greater effect of Simponi 50 mg + MTX versus MTX alone was demonstrated in the indicated population compared with the overall population.

In GO-FORWARD and GO-AFTER, clinically meaningful and statistically significant responses in Disease Activity Scale (DAS)28 were observed at each prespecified time point, at week 14 and at week 24 ($p \leq 0.001$). Among patients who remained on the Simponi treatment to which they were randomised at study start, DAS28 responses were maintained through week 104. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, DAS28 responses were similar from week 104 through week 256.

In GO-BEFORE, major clinical response, defined as the maintenance of an ACR 70 response over a continuous 6-month period, was measured. At week 52, 15% of patients in the Simponi 50 mg + MTX group achieved a major clinical response compared with 7% of patients in the placebo + MTX group ($p = 0.018$). Among 159 subjects randomised to Simponi 50 mg + MTX, 96 were still on this treatment at week 104. Among those, 85, 66 and 53 patients had ACR 20/50/70 response, respectively, at week 104. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, similar rates of ACR 20/50/70 response were observed from week 104 through week 256.

Radiographic response:
In GO-BEFORE the change from baseline in the vdH-S score, a composite score of structural damage that radiographically measures the number and size of joint erosions and the degree of joint space narrowing in hands/wrists and feet, was used to assess the degree of structural damage. Key results for the Simponi 50 mg dose at week 52 are presented in Table 3.

The number of patients with no new erosions or a change from baseline in total vdH-S Score ≤ 0 was significantly higher in the Simponi treatment group than in the control group ($p = 0.003$). The radiographic effects observed at week 52 were maintained through week 104. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, radiographic effects were similar from week 104 through week 256.

Table 3
Radiographic mean (SD) changes from baseline in total vdH-S score at week 52 in the overall population of GO-BEFORE

	Placebo + MTX	**Simponi 50 mg + MTX**
n [a]	**160**	**159**
Total Score		
Baseline	19.7 (35.4)	18.7 (32.4)
Change from baseline	1.4 (4.6)	0.7 (5.2)*
Erosion Score		
Baseline	11.3 (18.6)	10.8 (17.4)
Change from baseline	0.7 (2.8)	0.5 (2.1)
JSN Score		
Baseline	8.4 (17.8)	7.9 (16.1)
Change from baseline	0.6 (2.3)	0.2 (2.0)**

[a] n reflects randomised patients
* $p = 0.015$
** $p = 0.044$

Physical function and health-related quality of life
Physical function and disability were assessed as a separate endpoint in GO-FORWARD and GO-AFTER using the disability index of the HAQ DI. In these studies, Simponi demonstrated clinically meaningful and statistically significant improvement in HAQ DI from baseline versus control at week 24. Among patients who remained on the Simponi treatment to which they were randomised at study start, improvement in HAQ DI was maintained through week 104. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, improvement in HAQ DI was similar from week 104 through week 256.

In GO-FORWARD clinically meaningful and statistically significant improvements were demonstrated in health-related quality of life as measured by the physical component score of the SF-36 in patients treated with Simponi versus placebo at week 24. Among patients who remained on the Simponi treatment to which they were randomised at study start, improvement of the SF-36 physical component was maintained through week 104. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, improvement of the SF-36 physical component was similar from week 104 through week 256. In GO-FORWARD and GO-AFTER, statistically significant improvements were observed in fatigue as measured by functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale (FACIT-F).

Psoriatic arthritis
The safety and efficacy of Simponi were evaluated in a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study (GO-REVEAL) in 405 adult patients with active PsA (≥ 3 swollen joints and ≥ 3 tender joints) despite non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) or DMARD therapy. Patients in this study had a diagnosis of PsA for at least 6 months and had at least mild psoriatic disease. Patients with each sub-type of psoriatic arthritis were enrolled, including polyarticular arthritis with no rheumatoid nodules (43%), asymmetric peripheral arthritis (30%), distal interphalangeal (DIP) joint arthritis (15%), spondylitis with peripheral arthritis (11%), and arthritis mutilans (1%). Previous treatment with an anti-TNF agent was not allowed. Simponi or placebo were administered subcutaneously every 4 weeks. Patients were randomly assigned to placebo, Simponi 50 mg, or Simponi 100 mg. Patients receiving placebo were switched to Simponi 50 mg after week 24. Patients entered an open label long-term extension at week 52. Approximately forty-eight percent of patients continued on stable doses of methotrexate (≤ 25 mg/week). The co-primary endpoints were the percentage of patients achieving ACR 20 response at week 14 and change from baseline in total PsA modified vdH-S score at week 24.

In general, no clinically meaningful differences in measures of efficacy were observed between the Simponi 50 mg and 100 mg dosing regimens through week 104. By study design, patients in the long-term extension may have switched between the 50 mg and 100 mg Simponi doses at the discretion of the study physician.

Signs and symptoms
Key results for the 50 mg dose at weeks 14 and 24 are shown in table 4 and described below.

Table 4
Key efficacy outcomes from GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n[a]	113	146
Responders, % of patients		
ACR 20		
Week 14	**9%**	**51%**
Week 24	12%	52%
ACR 50		
Week 14	2%	30%
Week 24	4%	32%
ACR 70		
Week 14	1%	12%

Week 24	1%	19%
PASI[b] 75[c]		
Week 14	3%	40%
Week 24	1%	56%

* $p < 0.05$ for all comparisons;

[a] n reflects randomised patients; actual number of patients evaluable for each endpoint may vary by timepoint

[b] *Psoriasis Area and Severity Index*

[c] Based on the subset of patients with ≥ 3% BSA involvement at baseline, 79 patients (69.9%) in the placebo group and 109 (74.3%) in the Simponi 50 mg group.

Responses were observed at the first assessment (week 4) after the initial Simponi administration. Similar ACR 20 responses at week 14 were observed in patients with polyarticular arthritis with no rheumatoid nodules and asymmetric peripheral arthritis PsA subtypes. The number of patients with other PsA subtypes was too small to allow meaningful assessment. Responses observed in the Simponi treated groups were similar in patients receiving and not receiving concomitant MTX. Among 146 patients randomised to Simponi 50 mg, 70 were still on this treatment at week 104. Of these 70 patients, 64, 46 and 31 patients had an ACR 20/50/70 response, respectively. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, similar rates of ACR 20/50/70 response was observed from week 104 through week 256.

Statistically significant responses in DAS28 were also observed at weeks 14 and 24 ($p < 0.05$).

At week 24 improvements in parameters of peripheral activity characteristic of psoriatic arthritis (e.g. number of swollen joints, number of painful/tender joints, dactylitis and enthesitis) were seen in the Simponi-treated patients. Simponi treatment resulted in significant improvement in physical function as assessed by HAQ DI, as well as significant improvements in health-related quality of life as measured by the physical and mental component summary scores of the SF-36. Among patients who remained on the Simponi treatment to which they were randomised at study start, DAS28 and HAQ DI responses were maintained through week 104. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, DAS28 and HAQ DI responses were similar from week 104 through week 256.

Radiographic response:
Structural damage in both hands and feet was assessed radiographically by the change from baseline in the vdH-S score, modified for PsA by addition of hand distal interphalangeal (DIP) joints.

Simponi 50 mg treatment reduced the rate of progression of peripheral joint damage compared with placebo treatment at week 24 as measured by change from baseline in total modified vdH-S Score (mean ± SD score was 0.27 ± 1.3 in the placebo group compared with -0.16 ± 1.3 in the Simponi group; $p = 0.011$). Out of 146 patients who were randomised to Simponi 50 mg, 52 week X-ray data were available for 126 patients, of whom 77% showed no progression compared to baseline. At week 104, X-ray data were available for 114 patients, and 77% showed no progression from baseline. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, similar rates of patients showed no progression from baseline from week 104 through week 256.

Axial spondyloarthritis
Ankylosing spondylitis
The safety and efficacy of Simponi were evaluated in a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study (GO-RAISE) in 356 adult patients with active ankylosing spondylitis (defined as a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 and a VAS for total back pain of ≥ 4, on a scale of 0 to 10 cm). Patients enrolled in this study had active disease despite current or previous NSAID or DMARD therapy and had not previously been treated with anti-TNF therapy. Simponi or placebo were administered subcutaneously every 4 weeks. Patients were randomly assigned to placebo, Simponi 50 mg and Simponi 100 mg and were allowed to continue concomitant DMARD therapy (MTX, SSZ and/or HCQ). The primary endpoint was the percentage of patients achieving Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group (ASAS) 20 response at week 14. Placebo-controlled efficacy data were collected and analysed through week 24.

Key results for the 50 mg dose are shown in Table 5 and described below. In general, no clinically meaningful differences in measures of efficacy were observed between the Simponi 50 mg and 100 mg dosing regimens through week 24. By study design, patients in the long-term extension may have switched bewtween the 50 mg and 100 mg Simponi doses at the discretion of the study physician.

Table 5
Key efficacy outcomes from GO-RAISE.

	Placebo	Simponi 50 mg*
n[a]	78	138
Responders, % of patients		
ASAS 20		
Week 14	**22%**	**59%**
Week 24	23%	56%
ASAS 40		
Week 14	15%	45%
Week 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Week 14	8%	50%
Week 24	13%	49%

* $p \leq 0.001$ for all comparisons

[a] n reflects randomised patients; actual number of patients evaluable for each endpoint may vary by timepoint

Among patients remaining in the study and treated with Simponi, the proportion of patients with an ASAS 20 and ASAS 40 response were similar from week 24 through week 256.

Statistically significant responses in BASDAI 50, 70 and 90 ($p \leq 0.017$) were also seen at weeks 14 and 24. Improvements in key measures of disease activity were observed at the first assessment (week 4) after the initial Simponi administration and were maintained through week 24. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, similar rates of change from baseline in BASDAI were observed from week 24 through week 256. Consistent efficacy was seen in patients regardless of use of DMARDs (MTX, sulfasalazine and/or hydroxychloroquine), HLA-B27 antigen status or baseline CRP levels as assessed by ASAS 20 responses at week 14.

Simponi treatment resulted in significant improvements in physical function as assessed by changes from baseline in BASFI at weeks 14 and 24. Health-related quality of life as measured by the physical component score of the SF-36 was also improved significantly at weeks 14 and 24. Among patients remaining in the study and treated with Simponi, improvements in physical function and health-related quality of life were similar from week 24 through week 256.

Non-radiographic axial spondyloarthritis
The safety and efficacy of Simponi were evaluated in a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study (GO-AHEAD) in 197 adult patients with severe active nr-Axial SpA (defined as those patients meeting the ASAS classification criteria of axial spondyloarthritis but did not meet the modified New York criteria for AS). Patients enrolled in this study had active disease (defined as a BASDAI ≥ 4 and a Visual Analogue Scale (VAS) for total back pain of ≥ 4, each on a scale of 0-10 cm) despite current or previous NSAID therapy and had not previously been treated with any biological agents including anti-TNF therapy. Patients were randomly assigned to placebo or Simponi 50 mg administered subcutaneously every 4 weeks. At week 16, patients entered an open label period in which all patients received Simponi 50 mg administered subcutaneously every 4 weeks through week 48 with efficacy assessments performed through week 52 and safety follow-up through week 60. Approximately 93% of patients who were receiving Simponi at the beginning of the open-label extension (week 16) remained on treatment through the end of the study (week 52). Analyses were performed on both the All Treated (AT, N = 197) and Objective Signs of Inflammation (OSI, N = 158, defined by elevated CRP and/or evidence of sacroiliitis on MRI at baseline) populations.

Placebo-controlled efficacy data were collected and analysed through week 16. The primary endpoint was the proportion of patients achieving ASAS 20 response at week 16. Key results are shown in Table 6 and described below.

Table 6
Key efficacy outcomes from GO-AHEAD at week 16

Improvements in signs and symptoms				
	All treated population (AT)		Objective signs of inflammation population (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n[a]	100	97	80	78
Responders, % of patients				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Partial Remission	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C[b] < 1.3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Inhibition of inflammation in sacroiliac (SI) joints as measured by MRI				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n[C]	87	74	69	61
Mean change in SPARCC[d] MRI sacroiliac joint score	-0.9	-5.3**	-1.2	-6.4**

[a] n reflects randomised and treated patients
[b] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein (AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)
[c] n reflects number of patients with baseline and week 16 MRI data
[d] SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
** p < 0.0001 for Simponi *vs* placebo comparisons
* p < 0.05 for Simponi *vs* placebo comparisons

Statistically significant improvements in signs and symptoms of severe active nr-Axial SpA were demonstrated in patients treated with Simponi 50 mg compared to placebo at week 16 (Table 6). Improvements were observed at the first assessment (week 4) after the initial Simponi administration. SPARCC score as measured by MRI showed statistically significant reductions in SI joint inflammation at week 16 in patients treated with Simponi 50 mg compared to placebo (Table 6). Pain as assessed by the Total Back Pain and Nocturnal Back Pain VAS, and disease activity as measured by ASDAS-C also showed statistically significant improvement from baseline to week 16 in patients treated with Simponi 50 mg compared to placebo ($p < 0.0001$).

Statistically significant improvements in spinal mobility as assessed by BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) and in physical function as assessed by the BASFI were demonstrated in Simponi 50 mg-treated patients as compared to placebo-treated patients ($p < 0.0001$). Patients treated with Simponi experienced significantly more improvements in health-related quality of life as assessed by ASQoL, EQ-5D, and physical and mental components of SF-36, and experienced significantly more improvements in productivity as assessed by greater reductions in overall work impairment and in activity impairment as assessed by the WPAI questionnaire than patients receiving placebo.

For all of the endpoints described above, statistically significant results were also demonstrated in the OSI population at week 16.

In both the AT and OSI populations, the improvements in signs and symptoms, spinal mobility, physical function, quality of life, and productivity observed at week 16 among patients treated with Simponi 50 mg continued in those remaining in the study at week 52.

Ulcerative colitis
The efficacy of Simponi was evaluated in two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical studies in adult patients.

The induction study (PURSUIT-Induction) evaluated patients with moderately to severely active ulcerative colitis (Mayo score 6 to 12; Endoscopy subscore ≥ 2) who had an inadequate response to or failed to tolerate conventional therapies, or were corticosteroid dependent. In the dose confirming portion of the study, 761 patients were randomised to receive either 400 mg Simponi SC at week 0 and 200 mg at week 2, 200 mg Simponi SC at week 0 and 100 mg at week 2, or placebo SC at weeks 0 and 2. Concomitant stable doses of oral aminosalicylates, corticosteroids, and/or immunomodulatory agents were permitted. The efficacy of Simponi through week 6 was assessed in this study.

The results of the maintenance study (PURSUIT-Maintenance) were based on evaluation of 456 patients who achieved clinical response from previous induction with Simponi. Patients were randomised to receive Simponi 50 mg, Simponi 100 mg or placebo administered subcutaneously every 4 weeks. Concomitant stable doses of oral aminosalicylates, and/or immunomodulatory agents were permitted. Corticosteroids were to be tapered at the start of the maintenance study. The efficacy of Simponi through week 54 was assessed in this study. Patients who completed the maintenance study through week 54 continued treatment in a study extension, with efficacy evaluated through week 216. Efficacy evaluation in the study extension was based on changes in corticosteroid use, Physician's Global Assessment (PGA) of disease activity, and improvement in quality of life as measured by Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Table 7
Key efficacy outcomes from PURSUIT - Induction and PURSUIT - Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	**Simponi 200/100 mg** N = 253	
Percentage of patients			
Patients in clinical response at week 6[a]	30%	51%**	
Patients in clinical remission at week 6[b]	6%	18%**	
Patients with mucosal healing at week 6[c]	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo[d] N = 154	**Simponi 50 mg** N = 151	**Simponi 100 mg** N = 151
Percentage of patients			
Maintenance of response (Patients in clinical response through week 54)[e]	31%	47%*	50%**
Sustained remission (Patients in clinical remission at both week 30 and week 54)[f]	16%	23%[g]	28%*

N = number of patients

** $p \leq 0.001$

* $p \leq 0.01$

[a] defined as a decrease from baseline in the Mayo score by ≥ 30% and ≥ 3 points, accompanied by a decrease in the rectal bleeding subscore of ≥ 1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.

[b] Defined as a Mayo score ≤ 2 points, with no individual subscore > 1

[c] Defined as 0 or 1 on the endoscopy subscore of the Mayo score.

[d] Simponi induction only.

[e] Patients were assessed for UC disease activity by partial Mayo score every 4 weeks (loss of response was confirmed by endoscopy). Therefore, a patient who maintained response was in a state of continuous clinical response at each evaluation through week 54.

[f] A patient had to be in remission at both weeks 30 and 54 (without demonstrating a loss of response at any time point through week 54) to achieve durable remission.

[g] In patients weighing less than 80 kg, a greater proportion of patients who received 50 mg maintenance therapy showed sustained clinical remission compared with those who received placebo.

More Simponi-treated patients demonstrated sustained mucosal healing (patients with mucosal healing at both week 30 and week 54) in the 50 mg group (42%, nominal $p < 0.05$) and 100 mg group (42%, $p < 0.005$) compared with patients in the placebo group (27%).

Among the 54% of patients (247/456) who were receiving concomitant corticosteroids at the start of PURSUIT-Maintenance, the proportion of patients who maintained clinical response through week 54 and were not receiving concomitant corticosteroids at week 54 was greater in the 50 mg group (38%, 30/78) and 100 mg group (30%, 25/82) compared with the placebo group (21%, 18/87). The proportion of patients who eliminated corticosteroids by week 54 was greater in the 50 mg group (41%, 32/78) and 100 mg group (33%, 27/82) compared with the placebo group (22%, 19/87). Among patients who entered the study extension, the proportion of subjects who remained corticosteroid free was generally maintained through week 216.

At week 6, Simponi significantly improved quality of life as measured by change from baseline in a disease specific measure, IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire). Among patients who received Simponi maintenance treatment, the improvement in quality of life as measured by IBDQ was maintained through week 54.

Approximately 63% of patients who were receiving Simponi at the beginning of the study extension (week 56), remained on treatment through the end of the study (last golimumab administration at week 212).

Immunogenicity

Across the Phase III RA, PsA and AS studies through week 52, antibodies to golimumab were detected in 5% (105/2062) of golimumab treated patients and, where tested, nearly all antibodies were neutralising *in vitro*. Similar rates were shown across rheumatologic indications. Treatment with concomitant MTX resulted in a lower proportion of patients with antibodies to golimumab than patients receiving golimumab without MTX (approximately 3% [41/1235] versus 8% [64/827], respectively).

In nr-Axial SpA, antibodies to golimumab were detected in 7% (14/193) of golimumab treated patients through week 52.

In the Phase II and III UC studies through week 54, antibodies to golimumab were detected in 3% (26/946) of golimumab treated patients. Sixty-eight percent (21/31) of antibody-positive patients had neutralising antibodies *in vitro*. Treatment with concomitant immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine and MTX) resulted in a lower proportion of patients with antibodies to golimumab than patients receiving golimumab without immunomodulators (1% (4/308) versus 3% (22/638), respectively). Of patients that continued in the study extension and had evaluable samples through week 228, antibodies to golimumab were detected in 4% (23/604) of golimumab treated patients. Eighty-two percent (18/22) of antibody-positive patients had neutralizing antibodies *in vitro*.

The presence of antibodies to golimumab may increase the risk of injection site reactions (see section 4.4). The small number of patients positive for antibodies to golimumab limits the ability to draw definitive conclusions regarding the relationship between antibodies to golimumab and clinical efficacy or safety measures.

Because immunogenicity analyses are product- and assay-specific, comparison of antibody rates with those from other products is not appropriate.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Simponi in the paediatric population in ulcerative colitis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Following a single subcutaneous administration of golimumab to healthy subjects or patients with RA, the median time to reach maximum serum concentrations (T_{max}) ranged from 2 to 6 days. A subcutaneous injection of 50 mg golimumab to healthy subjects produced a mean ± standard deviation maximum serum concentration (C_{max}) of 3.1 ± 1.4 μg/mL.

Following a single subcutaneous injection of 100 mg, the absorption of golimumab was similar in the upper arm, abdomen, and thigh, with a mean absolute bioavailability of 51%. Since golimumab exhibited approximately dose proportional PK following a subcutaneous administration, the absolute bioavailability of a golimumab 50 mg or 200 mg dose is expected to be similar.

Distribution
Following a single IV administration, the mean volume of distribution was 115 ± 19 mL/kg.

Elimination
The systemic clearance of golimumab was estimated to be 6.9 ± 2.0 mL/day/kg. Terminal half-life value was estimated to be approximately 12 ± 3 days in healthy subjects and similar values were observed in patients with RA, PsA, AS, or UC.

When 50 mg golimumab was administered subcutaneously to patients with RA, PsA or AS every 4 weeks, serum concentrations reached steady state by week 12. With concomitant use of MTX, treatment with 50 mg golimumab subcutaneously every 4 weeks resulted in a mean (± standard deviation) steady-state trough serum concentration of approximately 0.6 ± 0.4 μg/mL in RA patients with active RA despite MTX therapy, and approximately 0.5 ± 0.4 μg/mL in patients with active PsA and approximately 0.8 ± 0.4 μg/mL in patients with AS. Steady-state trough mean serum golimumab concentrations in patients with nr-Axial SpA were similar to those observed in patients with AS following subcutaneous administration of 50 mg golimumab every 4 weeks.

Patients with RA, PsA or AS who did not receive concomitant MTX had approximately 30% lower steady-state trough concentrations of golimumab than those who received golimumab with MTX. In a limited number of RA patients treated with subcutaneous golimumab over a 6-month period, concomitant use of MTX reduced the apparent clearance of golimumab by approximately 36%. However, population pharmacokinetic analysis indicated that concomitant use of NSAIDs, oral corticosteroids or sulfasalazine did not influence the apparent clearance of golimumab.

Following induction doses of 200 mg and 100 mg golimumab at week 0 and 2, respectively, and maintenance doses of 50 mg or 100 mg golimumab subcutaneously every 4 weeks thereafter to patients with UC, serum golimumab concentrations reached steady state approximately 14 weeks after the start of therapy. Treatment with 50 mg or 100 mg golimumab subcutaneous every 4 weeks during maintenance resulted in a mean steady-state trough serum concentration of approximately 0.9 ± 0.5 μg/mL and 1.8 ± 1.1 μg/mL, respectively.

In UC patients treated with 50 mg or 100 mg golimumab subcutaneously every 4 weeks, concomitant use of immunomodulators did not have a substantial effect on steady-state trough levels of golimumab.

Patients who developed anti-golimumab antibodies generally had low trough steady-state serum concentrations of golimumab (see section 5.1).

Linearity
Golimumab exhibited approximately dose-proportional pharmacokinetics in patients with RA over the dose range of 0.1 to 10.0 mg/kg following a single intravenous dose. Following a single SC dose in healthy subjects, approximately dose-proportional pharmacokinetics were also observed over a dose range of 50 mg to 400 mg.

Effect of weight on pharmacokinetics
There was a trend toward higher apparent clearance of golimumab with increasing weight (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, toxicity to reproduction and development.

No mutagenicity studies, animal fertility studies nor long-term carcinogenic studies have been conducted with golimumab.

In a fertility and general reproductive function study in mouse, using an analogous antibody that selectively inhibits the functional activity of mouse TNFα, the number of pregnant mice was reduced. It is not known whether this finding was due to effects on the males and/or the females. In a developmental toxicity study conducted in mice following administration of the same analogous antibody, and in cynomolgus monkeys using golimumab, there was no indication of maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sorbitol(E420)
L-histidine
L-histidine monohydrochloride monohydrate
Polysorbate 80
Water for injection.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

22 months

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Keep the pre-filled pen or pre-filled syringe in the outer carton in order to protect it from light.

6.5 Nature and contents of container

Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled pen
1 mL solution in a pre-filled syringe (Type 1 glass) with a fixed needle (stainless steel) and a needle cover (rubber containing latex) in a pre-filled pen. Simponi is available in packs containing 1 pre-filled pen and multipacks containing 3 (3 packs of 1) pre-filled pens.

Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled syringe
1 mL solution in a pre-filled syringe (Type 1 glass) with a fixed needle (stainless steel) and a needle cover (rubber containing latex). Simponi is available in packs containing 1 pre-filled syringe and multipacks containing 3 (3 packs of 1) pre-filled syringes.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Simponi is supplied in a single use pre-filled pen called SmartJect or as a single use pre-filled syringe. Each Simponi pack is provided with instructions for use that fully describe the use of the pen or the syringe. After removing the pre-filled pen or the pre-filled syringe from the refrigerator it should be allowed to reach room temperature by waiting for 30 minutes, before injecting Simponi. The pen or the syringe should not be shaken.

The solution is clear to slightly opalescent, colourless to light yellow and may contain a few small translucent or white particles of protein. This appearance is not unusual for solutions containing protein. Simponi should not be used if the solution is discoloured, cloudy or containing visible foreign particles.

Comprehensive instructions for the preparation and administration of Simponi in a pre-filled pen or the pre-filled syringe are given in the package leaflet.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/546/005 1 pre-filled pen
EU/1/09/546/006 3 pre-filled pens

EU/1/09/546/007 1 pre-filled syringe
EU/1/09/546/008 3 pre-filled syringes

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 1 October 2009
Date of latest renewal: 19 June 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
The Netherlands

Janssen Biologics (Ireland)
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Ireland

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
The Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP. An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

- **Additional risk minimisation measures**

The Marketing Authorisation Holder (MAH) shall ensure that, prior to launch, all physicians who are expected to prescribe/use Simponi are provided with a physician information pack containing the following:

- The Summary of Product Characteristics
- Physician information
- Patient Alert Card

The physician information should contain the following key messages:

- The risk of serious infections, including opportunistic bacterial, viral and fungal infections in patients treated with Simponi,
- The need to evaluate patients for both active and inactive tuberculosis prior to starting the treatment, including use of appropriate screening tests,
- The contraindication of Simponi in patients with history of moderate to severe heart failure (NYHA III/IV), and potential risk of congestive heart failure being worsened by Simponi,
- The risk of acute injection-related reactions and delayed serious systemic hypersensitivity reactions, the need for instructing patients on techniques for administration, and guidance for Health Care Professionals on how to report administration errors,
- The recommendation for periodic skin examinations, particularly for patients with risk factors for skin cancer.
- The role and use of patient alert card.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

PRE-FILLED PEN CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled pen
golimumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One 0.5 mL pre-filled pen contains 50 mg golimumab

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections. Read the package leaflet before use.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled pen (SmartJect)
1 pre-filled pen

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

The needle cover contains latex rubber. See the package leaflet for further information.
Allow the pen to sit at room temperature outside the box for 30 minutes before use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator

Do not freeze
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/546/001

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Simponi 50 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR 1 PRE-FILLED PEN AS INTERMEDIATE PACK / COMPONENT OF A MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled pen
golimumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One 0.5 mL pre-filled pen contains 50 mg golimumab

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections. Read the package leaflet before use.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled pen (Smartject)
1 pre-filled pen
Component of a multipack, cannot be sold separately

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

The needle cover contains latex rubber. See the package leaflet for further information.
Allow the pen to sit at room temperature outside the box for 30 minutes before use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/546/002

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Simponi 50 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR MULTIPACK COMPRISING 3 PACKS (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simponi 50 mg
solution for injection in pre-filled pen
golimumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One 0.5 mL pre-filled pen contains 50 mg golimumab

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections. Read the package leaflet before use.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled pen (SmartJect)
Multipack: 3 (3 packs of 1) pre-filled pens

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

The needle cover contains latex rubber. See the package leaflet for further information.
Allow the pen to sit at room temperature outside the box for 30 minutes before use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/546/002 (3 packs, each containing 1 pre-filled pen)

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Simponi 50 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INSIDE OF CARTON

Before you start using Simponi:

- Please read the enclosed package leaflet
- Do not shake the product
- Check the expiration date and the security seal
- Wait 30 minutes to allow the product to reach room temperature

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED PEN LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Simponi 50 mg solution for injection
golimumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

0.5 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

PRE-FILLED SYRINGE CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled syringe
golimumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One 0.5 mL pre-filled syringe contains 50 mg golimumab

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections. Read the package leaflet before use.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe
1 pre-filled syringe

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

The needle cover contains latex rubber. See the package leaflet for further information.
Allow the syringe to sit at room temperature outside the box for 30 minutes before use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator

Do not freeze
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/546/003

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Simponi 50 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR 1 PRE-FILLED SYRINGE AS INTERMEDIATE PACK / COMPONENT OF A MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled syringe
golimumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One 0.5 mL pre-filled syringe contains 50 mg golimumab

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections. Read the package leaflet before use.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe
1 pre-filled syringe
Component of a multipack, cannot be sold separately

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

The needle cover contains latex rubber. See the package leaflet for further information.
Allow the syringe to sit at room temperature outside the box for 30 minutes before use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/546/004

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Simponi 50 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR MULTIPACK COMPRISING 3 PACKS (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simponi 50 mg
solution for injection in pre-filled syringe
golimumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One 0.5 mL pre-filled syringe contains 50 mg golimumab

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections. Read the package leaflet before use.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe
Multipack: 3 (3 packs of 1) pre-filled syringes

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

The needle cover contains latex rubber. See the package leaflet for further information.
Allow the syringe to sit at room temperature outside the box for 30 minutes before use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/546/004 (3 packs, each containing 1 pre-filled syringe)

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Simponi 50 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INSIDE OF CARTON

Before you start using Simponi:

- Please read the enclosed package leaflet
- Do not shake the product
- Check the expiration date and the security seal
- Wait 30 minutes to allow the product to reach room temperature

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED SYRINGE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Simponi 50 mg
injection
golimumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

0.5 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

PRE-FILLED PEN CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled pen
golimumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 1 mL pre-filled pen contains 100 mg golimumab

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections. Read the package leaflet before use.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled pen (SmartJect)
1 pre-filled pen

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

The needle cover contains latex rubber. See the package leaflet for further information.
Allow the pen to sit at room temperature outside the box for 30 minutes before use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator

Do not freeze
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/546/005

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Simponi 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR 1 PRE-FILLED PEN AS INTERMEDIATE PACK / COMPONENT OF A MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled pen
golimumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 1 mL pre-filled pen contains 100 mg golimumab

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections. Read the package leaflet before use.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled pen (Smartject)
1 pre-filled pen
Component of a multipack, cannot be sold separately

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

The needle cover contains latex rubber. See the package leaflet for further information.
Allow the pen to sit at room temperature outside the box for 30 minutes before use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/546/006

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Simponi 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR MULTIPACK COMPRISING 3 PACKS (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simponi 100 mg
solution for injection in pre-filled pen
golimumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 1 mL pre-filled pen contains 100 mg golimumab

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections. Read the package leaflet before use.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled pen (SmartJect)
Multipack: 3 (3 packs of 1) pre-filled pens

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

The needle cover contains latex rubber. See the package leaflet for further information.
Allow the pen to sit at room temperature outside the box for 30 minutes before use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/546/006 (3 packs, each containing 1 pre-filled pen)

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Simponi 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INSIDE OF CARTON

Before you start using Simponi:

- Please read the enclosed package leaflet
- Do not shake the product
- Check the expiration date and the security seal
- Wait 30 minutes to allow the product to reach room temperature

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED PEN LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Simponi 100 mg solution for injection
golimumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

PRE-FILLED SYRINGE CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled syringe
golimumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 1 mL pre-filled syringe contains 100 mg golimumab

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections. Read the package leaflet before use.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe
1 pre-filled syringe

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

The needle cover contains latex rubber. See the package leaflet for further information.
Allow the syringe to sit at room temperature outside the box for 30 minutes before use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator

Do not freeze
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/546/007

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Simponi 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR 1 PRE-FILLED SYRINGE AS INTERMEDIATE PACK / COMPONENT OF A MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled syringe
golimumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 1 mL pre-filled syringe contains 100 mg golimumab

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections. Read the package leaflet before use.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe
1 pre-filled syringe
Component of a multipack, cannot be sold separately

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

The needle cover contains latex rubber. See the package leaflet for further information.
Allow the syringe to sit at room temperature outside the box for 30 minutes before use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/546/008

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Simponi 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR MULTIPACK COMPRISING 3 PACKS (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simponi 100 mg
solution for injection in pre-filled syringe
golimumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 1 mL pre-filled syringe contains 100 mg golimumab

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections. Read the package leaflet before use.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe
Multipack: 3 (3 packs of 1) pre-filled syringes

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not shake
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

The needle cover contains latex rubber. See the package leaflet for further information.
Allow the syringe to sit at room temperature outside the box for 30 minutes before use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/546/008 (3 packs, each containing 1 pre-filled syringe)

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Simponi 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INSIDE OF CARTON

Before you start using Simponi:

- Please read the enclosed package leaflet
- Do not shake the product
- Check the expiration date and the security seal
- Wait 30 minutes to allow the product to reach room temperature

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED SYRINGE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Simponi 100 mg
injection
golimumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 mL

6. OTHER

Simponi Patient Alert Card

This patient alert card contains important safety information that you need to be aware of before and during treatment with Simponi.

Show this card to any doctor involved in your treatment.

1. Infections

When you are treated with Simponi, you might get infections more easily. Infections may progress more rapidly and may be more severe. In addition, some previous infections may reappear.

1.1 Prior to Simponi treatment:

- Tell your doctor if you have an infection. You must not be treated with Simponi if you have tuberculosis (TB) or any other severe infection.
- You should be screened for TB. It is very important that you tell your doctor if you have ever had TB, or if you have been in close contact with someone who has had TB. Ask your doctor to record the type and date of the last screening(s) for TB below:
  Test _____ Date _____
  Test _____ Date _____
- Tell your doctor if you know or suspect you are a carrier of the hepatitis B virus.

1.2 During and after Simponi treatment:

- Seek medical attention immediately if you develop symptoms of an infection, such as fever, tiredness, (persistent) cough, shortness of breath, or flu-like signs, weight loss, night sweats, diarrhoea, wounds, dental problems and a burning feeling when urinating.

2. Heart failure

2.1 Prior to Simponi treatment:

- Tell your doctor if you have a history of heart failure. You must not be treated with Simponi if you have moderate to severe heart failure.

2.2 During and after Simponi treatment

- If you develop symptoms of heart failure (e.g. shortness of breath or swelling of the feet) seek medical attention immediately.

3. Dates of Simponi treatment

1st administration: _____

Subsequent administrations: _____
_____

4. Other information

Patient's Name: _____
Doctor's Name: _____
Doctor's Phone: _____

- Please make sure you also have a list of all other medicines that you are using with you at any visit to a health care professional.

- Keep this card with you for 6 months after the last Simponi dose, since side effects may occur a long time after your last dose of Simponi.

- Read the Simponi package leaflet carefully before you start using this medicine.

B. PACKAGE LEAFLET

Package Leaflet: Information for the user

Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled pen
golimumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

Your doctor will also give you a Patient Alert Card, which contains important safety information you need to be aware of before and during your treatment with Simponi.

What is in this leaflet

1. What Simponi is and what it is used for
2. What you need to know before you use Simponi
3. How to use Simponi
4. Possible side effects
5. How to store Simponi
6. Contents of the pack and other information

1. What Simponi is and what it is used for

Simponi contains the active substance called golimumab.

Simponi belongs to a group of medicines called 'TNF blockers'. It is used **in adults** for the treatment of the following inflammatory diseases:
- Rheumatoid arthritis
- Psoriatic arthritis
- Axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis
- Ulcerative colitis

In children weighing at least 40 kg, Simponi is used for the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis.

Simponi works by blocking the action of a protein called 'tumour necrosis factor alpha' (TNF-α). This protein is involved in inflammatory processes of the body, and blocking it can reduce the inflammation in your body.

Rheumatoid arthritis
Rheumatoid arthritis is an inflammatory disease of the joints. If you have active rheumatoid arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Simponi which you will take in combination with another medicine called methotrexate to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.
- Slow down the damage to your bones and joints.
- Improve your physical function.

Psoriatic arthritis
Psoriatic arthritis is an inflammatory disease of the joints, usually accompanied by psoriasis, an inflammatory disease of the skin. If you have active psoriatic arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Simponi to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.
- Slow down the damage to your bones and joints.
- Improve your physical function.

Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis
Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis are inflammatory diseases of the spine. If you have ankylosing spondylitis or non-radiographic axial spondyloarthritis, you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Simponi to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.
- Improve your physical function.

Ulcerative colitis
Ulcerative colitis is an inflammatory disease of the bowel. If you have ulcerative colitis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you will be given Simponi to treat your disease.

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis
Polyarticular juvenile idiopathic arthritis is an inflammatory disease that causes joint pain and swelling in children. If your child has polyarticular juvenile idiopathic arthritis your child will first be given other medicines. If your child does not respond well enough to these medicines, your child will be given Simponi in combination with methotrexate to treat the disease.

2. What you need to know before you use Simponi

Do not use Simponi:
- If you are allergic (hypersensitive) to golimumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in Section 6).
- If you have tuberculosis (TB) or any other severe infection.
- If you have moderate or severe heart failure.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Simponi.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Simponi.

<u>Infections</u>
Tell your doctor straight away if you already have or get any symptoms of infection, during or after your treatment with Simponi. Symptoms of infection include fever, cough, shortness of breath, flu-like symptoms, diarrhoea, wounds, dental problems or a burning feeling when urinating.
- You may get infections more easily while using Simponi.
- Infections may progress more rapidly and may be more severe. In addition, some previous infections may reappear.

Tuberculosis (TB)
Tell your doctor straight away if symptoms of TB appear during or after your treatment. Symptoms of TB include persistent cough, weight loss, tiredness, fever or night sweats.
- Cases of TB have been reported in patients treated with Simponi, in rare occasions even in patients who have been treated with medicines for TB. Your doctor will test you to see if you have TB. Your doctor will record these tests on your Patient Alert Card.

- It is very important that you tell your doctor if you have ever had TB, or if you have been in close contact with someone who has had or has TB.
- If your doctor feels that you are at risk of TB, you may be treated with medicines for TB before you begin using Simponi.

Hepatitis B virus (HBV)
- Tell your doctor if you are a carrier or if you have or have had HBV before you are given Simponi.
- Tell your doctor if you think you might be at risk of contracting HBV
- Your doctor should test you for HBV
- Treatment with TNF blockers such as Simponi may result in reactivation of HBV in patients who carry this virus, which can be life-threatening in some cases.

Invasive fungal infections
If you have lived in or travelled to an area where infections caused by specific type of fungi that can affect the lungs or other parts of the body (called histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis), are common, tell your doctor straight away. Ask your doctor if you don't know if these fungal infections are common in the area in which you have lived or travelled.

Cancer and lymphoma
Tell your doctor if you have ever been diagnosed with lymphoma (a type of blood cancer) or any other cancer before you use Simponi.
- If you use Simponi or other TNF blockers, your risk for developing lymphoma or another cancer may increase.
- Patients with severe rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases, who have had the disease for a long time, may be at higher than average risk of developing lymphoma.
- There have been cases of cancers, including unusual types, in children and teenage patients taking TNF-blocking agents, which sometimes resulted in death.
- On rare occasions, a specific and severe type of lymphoma called hepatosplenic T-cell lymphoma has been observed in patients taking other TNF-blockers. Most of these patients were adolescent or young adult males. This type of cancer has usually resulted in death. Almost all of these patients had also received medicines known as azathioprine or 6-mercaptopurine. Tell your doctor if you are taking azathioprine or 6-mercaptopurine with Simponi.
- Patients with severe persistent asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or are heavy smokers may be at increased risk for cancer with Simponi treatment. If you have severe persistent asthma, COPD or are a heavy smoker, you should discuss with your doctor whether treatment with a TNF blocker is appropriate for you.
- Some patients treated with golimumab have developed certain kinds of skin cancer. If any changes in the appearance of the skin or growths on the skin occur during or after therapy, tell your doctor.

Heart failure
Tell your doctor straight away if you get new or worsening symptoms of heart failure. Symptoms of heart failure include shortness of breath or swelling of your feet.
- New and worsening congestive heart failure has been reported with TNF blockers, including Simponi. Some of these patients died.
- If you have mild heart failure and you are being treated with Simponi, you must be closely monitored by your doctor.

Nervous system disease
Tell your doctor straight away if you have ever been diagnosed with or develop symptoms of a demyelinating disease such as multiple sclerosis. Symptoms may include changes in your vision, weakness in your arms or legs or numbness or tingling in any part of your body. Your doctor will decide if you should receive Simponi.

Operations or dental procedures
- Talk to your doctor if you are going to have any operations or dental procedures.
- Tell your surgeon or dentist performing the procedure that you are having treatment with Simponi by showing them your Patient Alert Card.

Autoimmune disease
Tell your doctor if you develop symptoms of a disease called lupus. Symptoms include persistent rash, fever, joint pain and tiredness.
- On rare occasions, people treated with TNF blockers have developed lupus.

Blood disease
In some patients the body may fail to produce enough of the blood cells that help your body fight infections or help you to stop bleeding. If you develop a fever that does not go away, bruise or bleed very easily or look very pale, call your doctor right away. Your doctor may decide to stop treatment.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Simponi.

Vaccinations
Talk to your doctor if you have had, or are due to have a vaccine.
- You should not receive certain (live) vaccines while using Simponi.
- Certain vaccinations may cause infections. If you received Simponi while you were pregnant, your baby may be at higher risk for getting such an infection for up to approximately six months after the last dose you received during pregnancy. It is important that you tell your baby's doctors and other health care professionals about your Simponi use so they can decide when your baby should receive any vaccine.

Talk to your child's doctor regarding vaccinations for your child. If possible, your child should be up to date with all vaccinations before using Simponi.

Therapeutic infectious agents
Talk to your doctor if you have recently received or are scheduled to receive treatment with a therapeutic infectious agent (such as BCG instillation used for the treatment of cancer).

Allergic reactions
Tell your doctor straight away if you develop symptoms of an allergic reaction after your treatment with Simponi. Symptoms of an allergic reaction may include swelling of the face, lips, mouth or throat which may cause difficulty in swallowing or breathing, skin rash, hives, swelling of the hands, feet or ankles.
- Some of these reactions may be serious or, rarely, life-threatening.
- Some of these reactions occurred after the first administration of Simponi.

Children and adolescents
Simponi is not recommended for children weighing less than 40 kg with polyarticular juvenile idiopathic arthritis or in children and adolescents younger than 18 years for any other condition.

Other medicines and Simponi
- Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might use any other medicines, including any other medicines to treat rheumatoid arthritis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, or ulcerative colitis.
- You should not take Simponi with medicines containing the active substance anakinra or abatacept. These medicines are used for the treatment of rheumatic diseases.
- Tell your doctor or pharmacist if you are taking any other medicines that affect your immune system.
- You should not receive certain (live) vaccines while using Simponi.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Simponi.

Pregnancy and breast-feeding
Talk to your doctor before using Simponi if:
- You are pregnant or are planning to become pregnant while using Simponi. The effects of this medicine in pregnant women are not known. The use of Simponi in pregnant women is not recommended. If you are being treated with Simponi, you must avoid becoming pregnant by using adequate contraception during your treatment and for at least 6 months after the last Simponi injection.
- Before starting breast-feeding, your last treatment with Simponi must be at least 6 months ago. You must stop breast-feeding if you are to be given Simponi.
- If you received Simponi during your pregnancy, your baby may have a higher risk for getting an infection. It is important that you tell your baby's doctors and other health care professionals about your Simponi use before the baby receives any vaccine (for more information see section on vaccination).

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines
Simponi may have a minor influence on your ability to drive and use tools or machines. Dizziness may occur after you take Simponi. If this happens, do not drive or use any tools or machines.

Simponi contains latex and sorbitol
Latex sensitivity
A part of the pre-filled pen, the needle cover, contains latex. Because latex may cause severe allergic reactions, talk to your doctor before using Simponi if you or your carer are allergic to latex.

Sorbitol intolerance
Simponi contains sorbitol (E420). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to use Simponi

Always use this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much Simponi is given
Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis:
- The recommended dose is 50 mg (the content of 1 pre-filled pen) given once a month, on the same date each month.
- Talk to your doctor before taking your fourth dose. Your doctor will determine if you should continue Simponi treatment.
    - If you weigh more than 100 kg, the dose might be increased to 100 mg (the content of 2 pre-filled pens) given once a month, on the same date each month.

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis:
- The recommended dose is 50 mg given once a month, on the same date each month.
- Talk to your child's doctor before your child takes their fourth dose. Your child's doctor will determine if they should continue Simponi treatment.

Ulcerative colitis
- The table below shows how you will usually use this medicine.

Initial treatment	A starting dose of 200 mg (the contents of 4 pre-filled pens) followed by 100 mg (the contents of 2 pre-filled pens) 2 weeks later.
Maintenance treatment	• In patients weighing less than 80 kg, 50 mg (the contents of 1 pre-filled pen) 4 weeks after your last treatment, then every 4 weeks thereafter. • In patients weighing 80 kg or more, 100 mg (the contents of 2 pre-filled pens) 4 weeks after your last treatment, then every 4 weeks thereafter.

How Simponi is given
- Simponi is given by injection under the skin (subcutaneously).
- At the start, your doctor or nurse may inject Simponi. However, you and your doctor may decide that you may inject Simponi yourself. In this case you will get training on how to inject Simponi yourself.

Talk to your doctor if you have any questions about giving yourself an injection. You will find detailed "Instructions for administration" at the end of this leaflet.

If you use more Simponi than you should
If you have used or been given too much Simponi (either by injecting too much on a single occasion, or by using it too often), talk to your doctor or pharmacist straight away. Always take the outer carton and this leaflet with you, even if it is empty.

If you forget to use Simponi
If you forget to use Simponi on your planned date, inject the forgotten dose as soon as you remember.

Do not use a double dose to make up for a forgotten dose.

When to inject your next dose:
- If you are less than 2 weeks late, inject the forgotten dose as soon as you remember and stay on your original schedule.
- If you are more than 2 weeks late, inject the forgotten dose as soon as you remember and talk to your doctor or pharmacist to ask when you need to take the next dose.

If you are not sure what to do, talk to your doctor or pharmacist.

If you stop using Simponi
If you are considering stopping Simponi, talk to your doctor or pharmacist first.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Some patients may experience serious side effects and may require treatment. The risk of certain side effects is greater with the 100 mg dose compared with the 50 mg dose. Side effects may appear up to several months after the last injection.

Tell your doctor straight away if you notice any of the following serious side effects of Simponi which include:
- **allergic reactions which may be serious, or rarely, life-threatening (rare).** Symptoms of an allergic reaction may include swelling of the face, lips, mouth or throat which may cause difficulty in swallowing or breathing, skin rash, hives, swelling of the hands, feet or ankles. Some of these reactions occurred after the first administration of Simponi.
- **serious infections (including TB, bacterial infections including serious blood infections and pneumonia, severe fungal infections and other opportunistic infections) (common).**

Symptoms of an infection can include fever, tiredness, (persistent) cough, shortness of breath, flu-like symptoms, weight loss, night sweats, diarrhoea, wounds, dental problems and a burning feeling when urinating.
- **reactivation of hepatitis B virus if you are a carrier or have had hepatitis B before (rare).** Symptoms can include yellowing of the skin and eyes, dark brown-coloured urine, right-sided abdominal pain, fever, feeling sick, being sick, and feeling very tired.
- **nervous system disease such as multiple sclerosis (rare).** Symptoms of nervous system disease can include changes in your vision, weakness in your arms or legs, numbness or tingling in any part of your body.
- **cancer of the lymph nodes (lymphoma) (rare).** Symptoms of lymphoma can include swelling of the lymph nodes, weight loss, or fever.
- **heart failure (rare).** Symptoms of heart failure can include shortness of breath or swelling of your feet.
- **signs of immune system disorders called:**
  - **lupus (rare).** Symptoms can include joint pain or a rash on cheeks or arms that is sensitive to the sun.
  - **sarcoidosis (rare).** Symptoms can include a persistent cough, being short of breath, chest pain, fever, swelling of your lymph nodes, weight loss, skin rashes, and blurred vision.
- **swelling of small blood vessels (vasculitis) (rare).** Symptoms can include fever, headache, weight loss, night sweats, rash, and nerve problems such as numbness and tingling.
- **skin cancer (uncommon).** Symptoms of skin cancer can include changes in the appearance of your skin or growths on your skin.
- **blood disease (common).** Symptoms of blood disease can include a fever that does not go away, bruising or bleeding very easily or looking very pale.
- **blood cancer (leukaemia) (rare)**. Symptoms of leukaemia can include fever, feeling tired, frequent infections, easy bruising, and night sweats.

Tell your doctor straight away if you notice any of the above symptoms.

The following additional side effects have been observed with Simponi:
Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):
- Upper respiratory tract infections, sore throat or hoarseness, runny nose

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):
- Abnormal liver tests (increased liver enzymes) found during blood tests done by your doctor
- Feeling dizzy
- Headache
- Feeling numb or having a tingling feeling
- Superficial fungal infections
- Abscess
- Bacterial infections (such as cellulitis)
- Low red blood cell counts
- Positive blood lupus test
- Allergic reactions
- Indigestion
- Stomach pain
- Feeling sick (nausea)
- Flu
- Bronchitis
- Sinus infection
- Cold sores
- High blood pressure
- Fever
- Asthma, shortness of breath, wheezing

- Stomach and bowel disorders which include inflammation of the stomach lining and colon which may cause fever
- Pain and ulcers in the mouth
- Injection site reactions (including redness, hardness, pain, bruising, itching, tingling and irritation)
- Hair loss
- Rash and itching of the skin
- Difficulty sleeping
- Depression
- Feeling weak
- Bone fractures
- Chest discomfort

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):
- Kidney infection
- Cancers, including skin cancer and non-cancerous growths or lumps, including skin moles
- Skin blisters
- Psoriasis (including on the palms of your hand and/or the soles of your feet and/or in the form of skin blisters)
- Low platelet count
- Low white blood cell counts
- Combined low platelet, red, and white blood cell count
- Thyroid disorders
- Increase in blood sugar levels
- Increase in blood cholesterol levels
- Balance disorders
- Vision disturbances
- Sensation of heart beating irregularly
- Narrowing of the blood vessels in the heart
- Blood clots
- Flushing
- Constipation
- Chronic inflammatory condition of the lungs
- Acid reflux
- Gall stones
- Liver disorders
- Breast disorders
- Menstrual disorders

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people):
- Failure of the bone marrow to produce blood cells
- Infection of the joints or the tissue around them
- Impaired healing
- Inflammation of blood vessels in internal organs
- Leukaemia
- Melanoma (a type of skin cancer)
- Merkel cell carcinoma (a type of skin cancer)
- Scaly, peeling skin
- Immune disorders that could affect the lungs, skin and lymph nodes (most commonly presenting as sarcoidosis)
- Pain and discoloration in the fingers or toes
- Taste disturbances
- Bladder disorders
- Kidney disorders

- Inflammation of the blood vessels in your skin which results in rash

Side effects of which the frequency is not known:
- A rare blood cancer affecting mostly young people (hepatosplenic T-cell lymphoma)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Simponi

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and the carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2°C-8°C). Do not freeze.
- Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect it from light.
- Do not use this medicine if you notice that the liquid is not a clear to light yellow colour, cloudy, or contains foreign particles.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your doctor or pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Simponi contains
The active substance is golimumab. One 0.5 mL pre-filled pen contains 50 mg of golimumab.

The other ingredients are sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80 and water for injections.

What Simponi looks like and contents of the pack
Simponi is supplied as solution for injection in a single-use pre-filled pen. Simponi is available in packs containing 1 pre-filled pen and multipacks containing 3 (3 packs of 1) pre-filled pens. Not all pack sizes may be marketed.

The solution is clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine), colourless to light yellow and may contain a few small translucent or white particles of protein. Do not use Simponi if the solution is discoloured, cloudy or you can see foreign particles in it.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

INSTRUCTIONS FOR ADMINISTRATION

If you would like to self inject Simponi, you must be trained by a healthcare professional to prepare an injection and give it to yourself. If you have not been trained, please contact your doctor, nurse or pharmacist to schedule a training session.

In these instructions:
1. Preparing for use of the pre-filled pen
2. Choosing and preparing the injection site
3. Injecting the medicine
4. After the injection

The diagram below (see figure 1) shows what the ”SmartJect” pre-filled pen looks like.

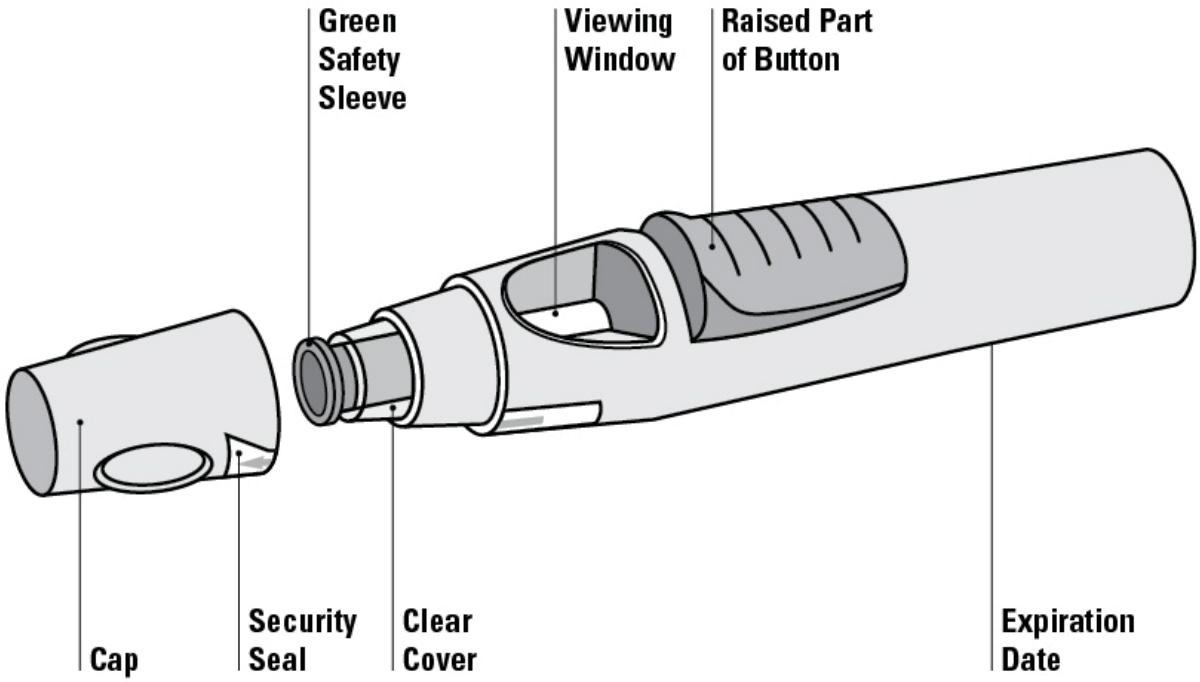


Figure 1

1. Preparing for use of the pre-filled pen

- Do not shake the pre-filled pen at any time.
- Do not remove the cap from the pre-filled pen until immediately before the injection.

Check the number of pre-filled pens
Check the pre-filled pens to make sure
- the number of pre-filled pens and strength is correct
    - If your dose is 50 mg, you will get one 50 mg pre-filled pen
    - If your dose is 100 mg, you will get two 50 mg pre-filled pens and you will need to give yourself two injections. Choose two different sites for these injections (e.g. one injection in the right thigh and the other injection in the left thigh), and give the injections one right after the other.
    - If your dose is 200 mg, you will get four 50 mg pre-filled pens and you will need to give yourself four injections. Choose different sites for these injections and give the injections one right after the other.

Check expiry date
- Check the expiration date (as indicated as “EXP”) on the pre-filled pen.

- You can also check the expiration date printed on the carton.
- Do not use the pre-filled pen if the expiration date has passed. The expiration date refers to the last day of the month. Please contact your doctor or pharmacist for assistance.

Check security seal
- Check the security seal around the cap of the pre-filled pen.
- Do not use the pre-filled pen if the seal is broken. Please contact your doctor or pharmacist.

Wait 30 minutes to allow pre-filled pen to reach room temperature
- To ensure proper injection, allow the pre-filled pen to sit at room temperature outside the box for 30 minutes out of the reach of children.
- Do not warm the pre-filled pen in any other way (for example, do not warm it in a microwave or in hot water).
- Do not remove the pre-filled pen's cap while allowing it to reach room temperature.

Get the rest of your equipment ready
- While you are waiting you can get the rest of your equipment ready, including an alcohol swab, a cotton ball or gauze and a sharps container.

Check the liquid in the pre-filled pen
- Look through the viewing window to make sure that the liquid in the pre-filled pen is clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine) and colourless to light yellow. The solution can be used if it contains a few small translucent or white particles of protein.
- You will also notice an air bubble, which is normal.
- Do not use the pre-filled pen if the liquid is the wrong colour, cloudy, or contains larger particles. If this happens, talk to your doctor or pharmacist.

2. Choosing and preparing the injection site (see figure 2)

- You usually inject the medicine into the front of the middle thighs.
- You can also use the stomach (abdomen) below the belly button, except for approximately the 5 cm area directly underneath the belly button.
- Do not inject into areas where the skin is tender, bruised, red, scaly, hard or has scars or stretch marks.
- If multiple injections are required for a single administration, the injections should be administered at different sites on the body.

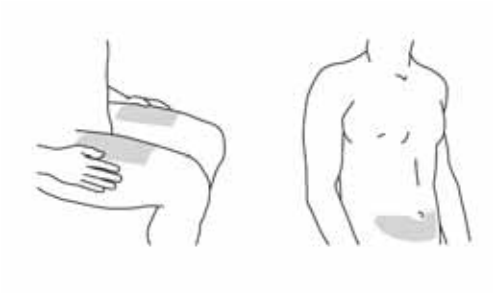


Figure 2

Injection site selection for caregivers if you are not administering the injection yourself (see figure 3)
- If a caregiver is giving you the injection, they can also use the outer area of the upper arms
- Again, all sites mentioned can be used regardless of your body type or size.

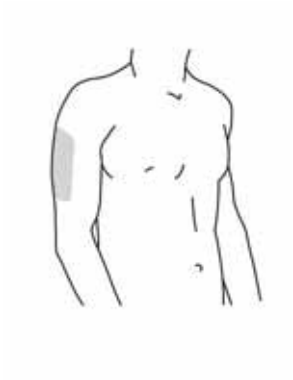


Figure 3

Preparing injection site

- Wash your hands thoroughly with soap and warm water.
- Wipe the injection site with an alcohol swab.
- Allow the skin to dry before injecting. Do not fan or blow on the clean area.
- Do not touch this area again before giving the injection.

3. Injecting the medicine

- The cap should not be removed until you are ready to inject the medicine.
- The medicine should be injected within 5 minutes after the cap has been removed.

Remove the cap (figure 4)

- When you are ready to inject, twist the cap slightly to break the security seal.
- Pull the cap off and throw it away after your injection.

- Do not put the cap back on because it may damage the needle inside the pre-filled pen.
- Do not use the pre-filled pen if it is dropped without the cap in place. If this happens please contact your doctor or pharmacist.

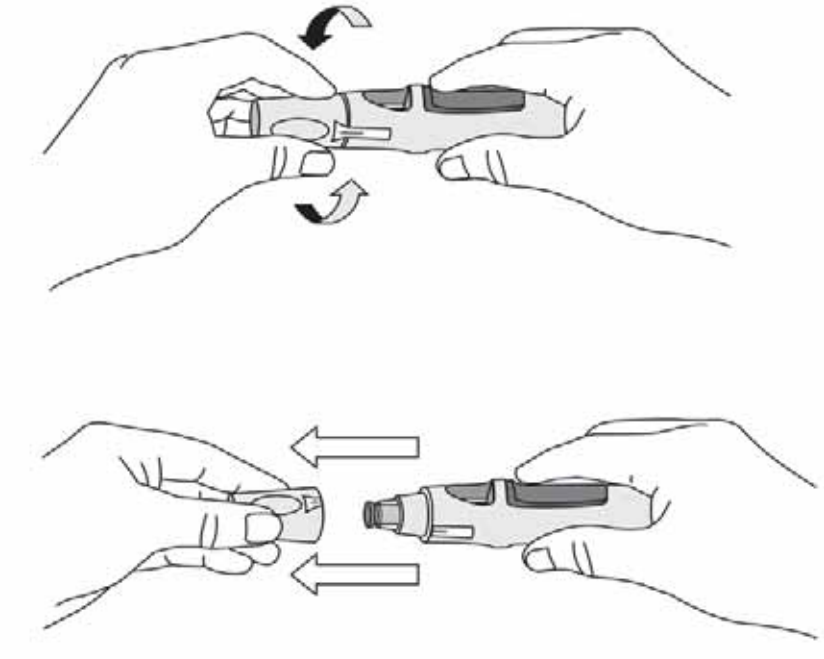


Figure 4

Push the pre-filled pen firmly against the skin (see figures 5 and 6)

- Hold the pre-filled pen comfortably in your hand. **DO NOT** press the button at this time.

- You will choose from 2 injection methods. Injecting without pinching the skin is recommended (Figure 5a). However, if you prefer, you may pinch the skin to create a firmer surface for your injection (Figure 5b).
- Push the open end of the pre-filled pen firmly against the skin at a 90-degree angle until the Safety Sleeve slides fully into the Clear Cover (Figure 6).



Figure 5a



Figure 5b

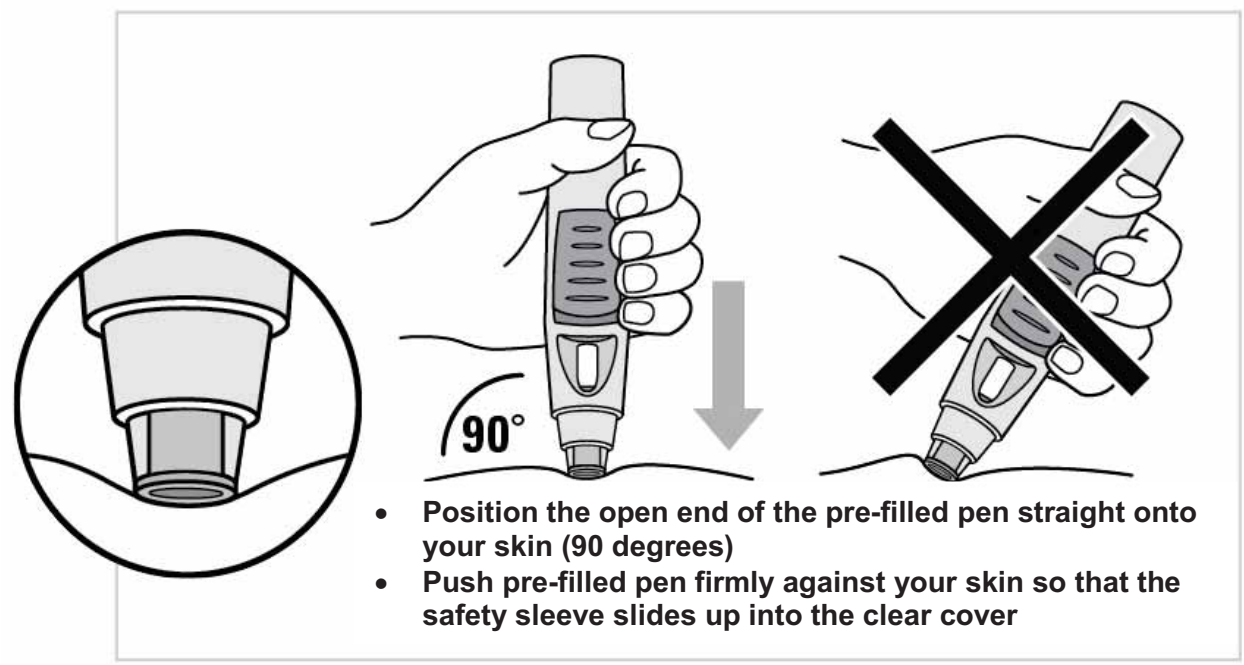


Figure 6

Press button to inject (see figure 7)

- **Continue to push the pre-filled pen firmly against your skin and press the raised part of the button with your fingers or thumb**. You will not be able to press in the button unless the pre-filled pen is **pushed firmly against your skin** and the Safety Sleeve slides into the Clear Cover.
- Once the button is pressed, it will remain pressed in so you do not need to keep pressure on it.

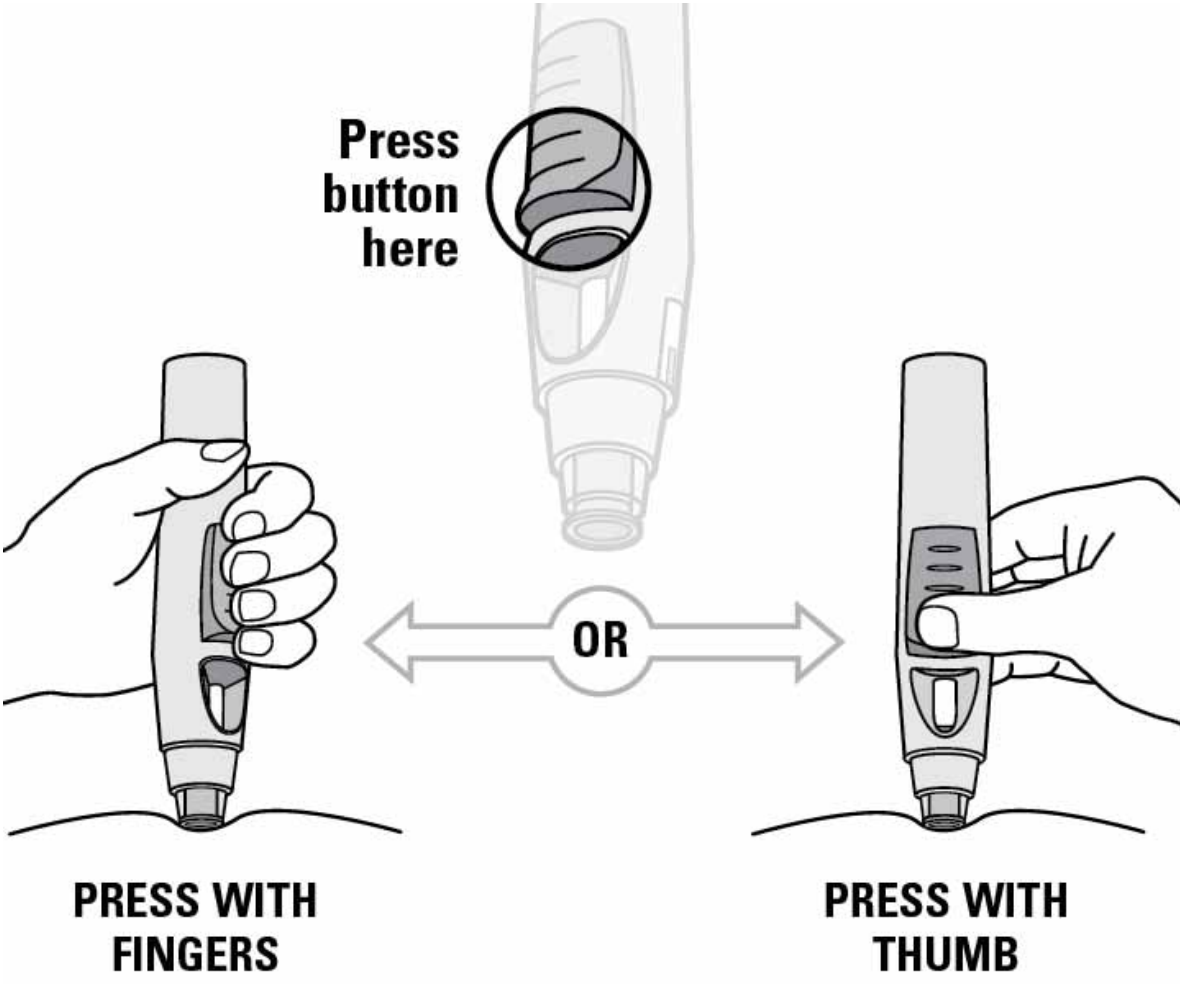


Figure 7

- **You will hear a loud 'click' sound – don't be alarmed.** The first 'click' means that the needle has been inserted and the injection has started. You may or may not feel a needle prick at this time.

Do not lift the pre-filled pen away from your skin. If you pull the pre-filled pen away from your skin, you may not get your full dose of medicine.

Continue to hold until the second 'click' (see figure 8)

- **Continue to hold the pre-filled pen down firmly against your skin until you hear a second 'click'. This usually takes about 3-6 seconds, but it may take up to 15 seconds for you to hear the second 'click' sound.**
- The second 'click' means that the injection is finished and the needle has gone back into the pre-filled pen. If you have hearing problem, count 15 seconds from the time you first press the button and then lift the pre-filled pen from the injection site.
- Lift the pre-filled pen from the injection site.

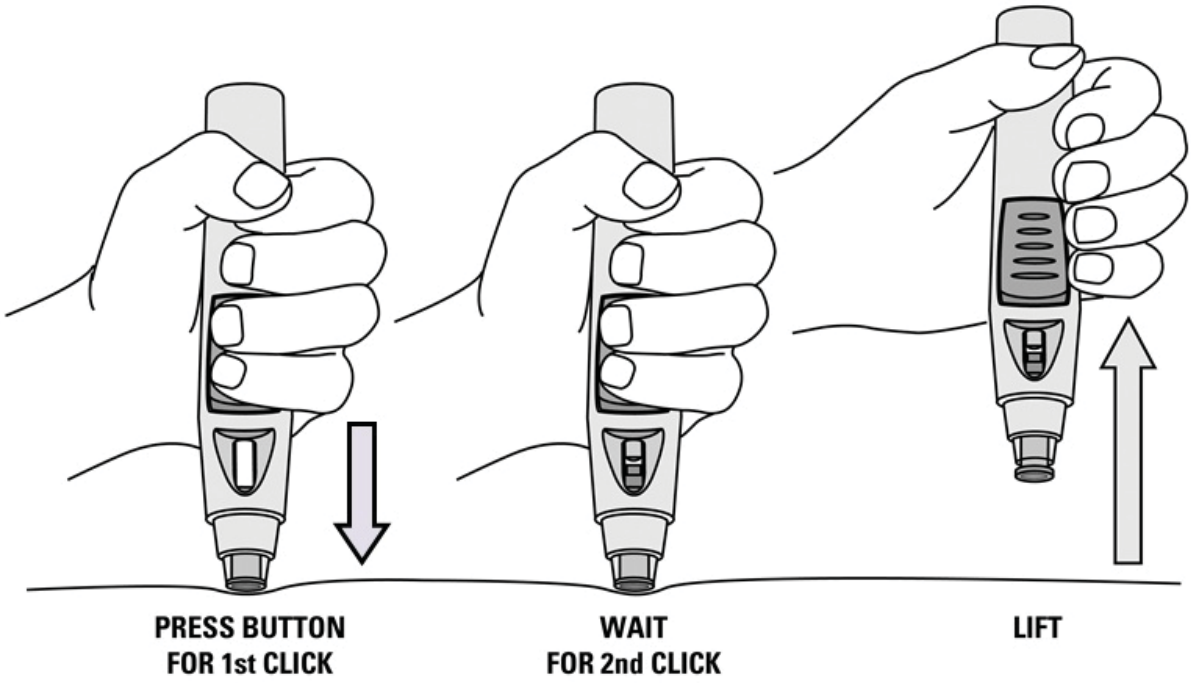


Figure 8

4. After the injection

Use a cotton ball or gauze

- There may be a small amount of blood or liquid at the injection site. This is normal.
- You can press a cotton ball or gauze over the injection site for 10 seconds.
- You may cover the injection site with a small adhesive bandage, if necessary.
- Do not rub your skin.

Check the window – a yellow indicator confirms proper administration (see figure 9)

- The yellow indicator is connected to the plunger of the pre-filled pen. If the yellow indicator is not shown in the window, the plunger has not advanced adequately, and the injection has not occurred.
- The yellow indicator will fill about half of the viewing window. This is normal.
- Talk to your doctor or pharmacist if the yellow indicator is not visible in the window or if you suspect that you may not have received a complete dose. Do not administer a second dose without speaking to your doctor.

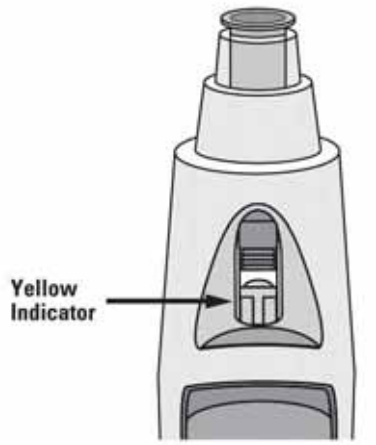


Figure 9

Throw the pre-filled pen away (see figure 10)

- Place your pen in a sharps container straight away. Make sure you dispose of the bin as instructed by your doctor or nurse when the container is full.

If you feel that something has gone wrong with the injection or if you are not sure, talk to your doctor or pharmacist.



Figure 10

Package Leaflet: Information for the user

Simponi 50 mg solution for injection in pre-filled syringe
golimumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

Your doctor will also give you a Patient Alert Card, which contains important safety information you need to be aware of before and during your treatment with Simponi.

What is in this leaflet

1. What Simponi is and what it is used for
2. What you need to know before you use Simponi
3. How to use Simponi
4. Possible side effects
5. How to store Simponi
6. Contents of the pack and other information

1. What Simponi is and what it is used for

Simponi contains the active substance called golimumab.

Simponi belongs to a group of medicines called 'TNF blockers'. It is used **in adults** for the treatment of the following inflammatory diseases:
- Rheumatoid arthritis
- Psoriatic arthritis
- Axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis
- Ulcerative colitis

In children weighing at least 40 kg, Simponi is used for the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis.

Simponi works by blocking the action of a protein called 'tumour necrosis factor alpha' (TNF-α). This protein is involved in inflammatory processes of the body, and blocking it can reduce the inflammation in your body.

Rheumatoid arthritis
Rheumatoid arthritis is an inflammatory disease of the joints. If you have active rheumatoid arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Simponi which you will take in combination with another medicine called methotrexate to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.
- Slow down the damage to your bones and joints.
- Improve your physical function.

Psoriatic arthritis
Psoriatic arthritis is an inflammatory disease of the joints, usually accompanied by psoriasis, an inflammatory disease of the skin. If you have active psoriatic arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Simponi to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.
- Slow down the damage to your bones and joints.
- Improve your physical function.

Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis
Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis are inflammatory diseases of the spine. If you have ankylosing spondylitis or non-radiographic axial spondyloarthritis, you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Simponi to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.
- Improve your physical function.

Ulcerative colitis
Ulcerative colitis is an inflammatory disease of the bowel. If you have ulcerative colitis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you will be given Simponi to treat your disease.

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis
Polyarticular juvenile idiopathic arthritis is an inflammatory disease that causes joint pain and swelling in children. If your child has polyarticular juvenile idiopathic arthritis your child will first be given other medicines. If your child does not respond well enough to these medicines, your child will be given Simponi in combination with methotrexate to treat the disease.

2. What you need to know before you use Simponi

Do not use Simponi:
- If you are allergic (hypersensitive) to golimumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in Section 6).
- If you have tuberculosis (TB) or any other severe infection.
- If you have moderate or severe heart failure.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Simponi.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Simponi.

Infections
Tell your doctor straight away if you already have or get any symptoms of infection, during or after your treatment with Simponi. Symptoms of infection include fever, cough, shortness of breath, flu-like symptoms, diarrhoea, wounds, dental problems or a burning feeling when urinating.
- You may get infections more easily while using Simponi.
- Infections may progress more rapidly and may be more severe. In addition, some previous infections may reappear.

Tuberculosis (TB)
Tell your doctor straight away if symptoms of TB appear during or after your treatment. Symptoms of TB include persistent cough, weight loss, tiredness, fever or night sweats.
- Cases of TB have been reported in patients treated with Simponi, in rare occasions even in patients who have been treated with medicines for TB. Your doctor will test you to see if you have TB. Your doctor will record these tests on your Patient Alert Card.

- It is very important that you tell your doctor if you have ever had TB, or if you have been in close contact with someone who has had or has TB.
- If your doctor feels that you are at risk of TB, you may be treated with medicines for TB before you begin using Simponi.

Hepatitis B virus (HBV)
- Tell your doctor if you are a carrier or if you have or have had HBV before you are given Simponi.
- Tell your doctor if you think you might be at risk of contracting HBV
- Your doctor should test you for HBV
- Treatment with TNF blockers such as Simponi may result in reactivation of HBV in patients who carry this virus, which can be life-threatening in some cases.

Invasive fungal infections
If you have lived in or travelled to an area where infections caused by specific type of fungi that can affect the lungs or other parts of the body (called histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis), are common, tell your doctor straight away. Ask your doctor if you don't know if these fungal infections are common in the area in which you have lived or travelled.

Cancer and lymphoma
Tell your doctor if you have ever been diagnosed with lymphoma (a type of blood cancer) or any other cancer before you use Simponi.
- If you use Simponi or other TNF blockers, your risk for developing lymphoma or another cancer may increase.
- Patients with severe rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases, who have had the disease for a long time, may be at higher than average risk of developing lymphoma.
- There have been cases of cancers, including unusual types, in children and teenage patients taking TNF-blocking agents, which sometimes resulted in death.
- On rare occasions, a specific and severe type of lymphoma called hepatosplenic T-cell lymphoma has been observed in patients taking other TNF-blockers. Most of these patients were adolescent or young adult males. This type of cancer has usually resulted in death. Almost all of these patients had also received medicines known as azathioprine or 6-mercaptopurine. Tell your doctor if you are taking azathioprine or 6-mercaptopurine with Simponi.
- Patients with severe persistent asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or are heavy smokers may be at increased risk for cancer with Simponi treatment. If you have severe persistent asthma, COPD or are a heavy smoker, you should discuss with your doctor whether treatment with a TNF blocker is appropriate for you.
- Some patients treated with golimumab have developed certain kinds of skin cancer. If any changes in the appearance of the skin or growths on the skin occur during or after therapy, tell your doctor.

Heart failure
Tell your doctor straight away if you get new or worsening symptoms of heart failure. Symptoms of heart failure include shortness of breath or swelling of your feet.
- New and worsening congestive heart failure has been reported with TNF blockers, including Simponi. Some of these patients died.
- If you have mild heart failure and you are being treated with Simponi, you must be closely monitored by your doctor.

Nervous system disease
Tell your doctor straight away if you have ever been diagnosed with or develop symptoms of a demyelinating disease such as multiple sclerosis. Symptoms may include changes in your vision, weakness in your arms or legs or numbness or tingling in any part of your body. Your doctor will decide if you should receive Simponi.

Operations or dental procedures
- Talk to your doctor if you are going to have any operations or dental procedures.
- Tell your surgeon or dentist performing the procedure that you are having treatment with Simponi by showing them your Patient Alert Card.

Autoimmune disease
Tell your doctor if you develop symptoms of a disease called lupus. Symptoms include persistent rash, fever, joint pain and tiredness.
- On rare occasions, people treated with TNF blockers have developed lupus.

Blood disease
In some patients the body may fail to produce enough of the blood cells that help your body fight infections or help you to stop bleeding. If you develop a fever that does not go away, bruise or bleed very easily or look very pale, call your doctor right away. Your doctor may decide to stop treatment.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Simponi.

Vaccinations
Talk to your doctor if you have had, or are due to have a vaccine.
- You should not receive certain (live) vaccines while using Simponi.
- Certain vaccinations may cause infections. If you received Simponi while you were pregnant, your baby may be at higher risk for getting such an infection for up to approximately six months after the last dose you received during pregnancy. It is important that you tell your baby's doctors and other health care professionals about your Simponi use so they can decide when your baby should receive any vaccine.

Talk to your child's doctor regarding vaccinations for your child. If possible, your child should be up to date with all vaccinations before using Simponi.

Therapeutic infectious agents
Talk to your doctor if you have recently received or are scheduled to receive treatment with a therapeutic infectious agent (such as BCG instillation used for the treatment of cancer).

Allergic reactions
Tell your doctor straight away if you develop symptoms of an allergic reaction after your treatment with Simponi. Symptoms of an allergic reaction may include swelling of the face, lips, mouth or throat which may cause difficulty in swallowing or breathing, skin rash, hives, swelling of the hands, feet or ankles.
- Some of these reactions may be serious or, rarely, life-threatening.
- Some of these reactions occurred after the first administration of Simponi.

Children and adolescents
Simponi is not recommended for children weighing less than 40 kg with polyarticular juvenile idiopathic arthritis or in children and adolescents younger than 18 years for any other condition.

Other medicines and Simponi
- Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might use any other medicines, including any other medicines to treat rheumatoid arthritis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, or ulcerative colitis.
- You should not take Simponi with medicines containing the active substance anakinra or abatacept. These medicines are used for the treatment of rheumatic diseases.
- Tell your doctor or pharmacist if you are taking any other medicines that affect your immune system.
- You should not receive certain (live) vaccines while using Simponi.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Simponi.

Pregnancy and breast-feeding
Talk to your doctor before using Simponi if:
- You are pregnant or are planning to become pregnant while using Simponi. The effects of this medicine in pregnant women are not known. The use of Simponi in pregnant women is not recommended. If you are being treated with Simponi, you must avoid becoming pregnant by using adequate contraception during your treatment and for at least 6 months after the last Simponi injection.
- Before starting breast-feeding, your last treatment with Simponi must be at least 6 months ago. You must stop breast-feeding if you are to be given Simponi.
- If you received Simponi during your pregnancy, your baby may have a higher risk for getting an infection. It is important that you tell your baby's doctors and other health care professionals about your Simponi use before the baby receives any vaccine (for more information see section on vaccination).

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines
Simponi may have a minor influence on your ability to drive and use tools or machines. Dizziness may occur after you take Simponi. If this happens, do not drive or use any tools or machines.

Simponi contains latex and sorbitol
Latex sensitivity
A part of the pre-filled syringe, the needle cover, contains latex. Because latex may cause severe allergic reactions, talk to your doctor before using Simponi if you or your carer are allergic to latex.

Sorbitol intolerance
Simponi contains sorbitol (E420). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to use Simponi

Always use this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much Simponi is given
Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis:
- The recommended dose is 50 mg (the content of 1 pre-filled syringe) given once a month, on the same date each month.
- Talk to your doctor before taking your fourth dose. Your doctor will determine if you should continue Simponi treatment.
    - If you weigh more than 100 kg, the dose might be increased to 100 mg (the content of 2 pre-filled syringes) given once a month, on the same date each month.

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis:
- The recommended dose is 50 mg given once a month, on the same date each month.
- Talk to your child's doctor before your child takes their fourth dose. Your child's doctor will determine if they should continue Simponi treatment.

Ulcerative colitis
- The table below shows how you will usually use this medicine.

Initial treatment	A starting dose of 200 mg (the contents of 4 pre-filled syringes) followed by 100 mg (the contents of 2 pre-filled syringes) 2 weeks later.
Maintenance treatment	• In patients weighing less than 80 kg, 50 mg (the contents of 1 pre-filled syringe) 4 weeks after your last treatment, then every 4 weeks thereafter. • In patients weighing 80 kg or more, 100 mg (the contents of 2 pre-filled syringes) 4 weeks after your last treatment, then every 4 weeks thereafter.

How Simponi is given
- Simponi is given by injection under the skin (subcutaneously).
- At the start, your doctor or nurse may inject Simponi. However, you and your doctor may decide that you may inject Simponi yourself. In this case you will get training on how to inject Simponi yourself.

Talk to your doctor if you have any questions about giving yourself an injection. You will find detailed "Instructions for administration" at the end of this leaflet.

If you use more Simponi than you should
If you have used or been given too much Simponi (either by injecting too much on a single occasion, or by using it too often), talk to your doctor or pharmacist straight away. Always take the outer carton and this leaflet with you, even if it is empty.

If you forget to use Simponi
If you forget to use Simponi on your planned date, inject the forgotten dose as soon as you remember.

Do not use a double dose to make up for a forgotten dose.

When to inject your next dose:
- If you are less than 2 weeks late, inject the forgotten dose as soon as you remember and stay on your original schedule.
- If you are more than 2 weeks late, inject the forgotten dose as soon as you remember and talk to your doctor or pharmacist to ask when you need to take the next dose.

If you are not sure what to do, talk to your doctor or pharmacist.

If you stop using Simponi
If you are considering stopping Simponi, talk to your doctor or pharmacist first.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Some patients may experience serious side effects and may require treatment. The risk of certain side effects is greater with the 100 mg dose compared with the 50 mg dose. Side effects may appear up to several months after the last injection.

Tell your doctor straight away if you notice any of the following serious side effects of Simponi which include:
- **allergic reactions which may be serious, or rarely, life-threatening (rare).** Symptoms of an allergic reaction may include swelling of the face, lips, mouth or throat which may cause difficulty in swallowing or breathing, skin rash, hives, swelling of the hands, feet or ankles. Some of these reactions occurred after the first administration of Simponi.

- **serious infections (including TB, bacterial infections including serious blood infections and pneumonia, severe fungal infections and other opportunistic infections) (common).** Symptoms of an infection can include fever, tiredness, (persistent) cough, shortness of breath, flu-like symptoms, weight loss, night sweats, diarrhoea, wounds, dental problems and a burning feeling when urinating.
- **reactivation of hepatitis B virus if you are a carrier or have had hepatitis B before (rare).** Symptoms can include yellowing of the skin and eyes, dark brown-coloured urine, right-sided abdominal pain, fever, feeling sick, being sick, and feeling very tired.
- **nervous system disease such as multiple sclerosis (rare).** Symptoms of nervous system disease can include changes in your vision, weakness in your arms or legs, numbness or tingling in any part of your body.
- **cancer of the lymph nodes (lymphoma) (rare).** Symptoms of lymphoma can include swelling of the lymph nodes, weight loss, or fever.
- **heart failure (rare).** Symptoms of heart failure can include shortness of breath or swelling of your feet.
- **signs of immune system disorders called:**
  - **lupus (rare).** Symptoms can include joint pain or a rash on cheeks or arms that is sensitive to the sun.
  - **sarcoidosis (rare).** Symptoms can include a persistent cough, being short of breath, chest pain, fever, swelling of your lymph nodes, weight loss, skin rashes, and blurred vision.
- **swelling of small blood vessels (vasculitis) (rare).** Symptoms can include fever, headache, weight loss, night sweats, rash, and nerve problems such as numbness and tingling.
- **skin cancer (uncommon).** Symptoms of skin cancer can include changes in the appearance of your skin or growths on your skin.
- **blood disease (common).** Symptoms of blood disease can include a fever that does not go away, bruising or bleeding very easily or looking very pale.
- **blood cancer (leukaemia) (rare)**. Symptoms of leukaemia can include fever, feeling tired, frequent infections, easy bruising, and night sweats.

Tell your doctor straight away if you notice any of the above symptoms.

The following additional side effects have been observed with Simponi:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- Upper respiratory tract infections, sore throat or hoarseness, runny nose

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- Abnormal liver tests (increased liver enzymes) found during blood tests done by your doctor
- Feeling dizzy
- Headache
- Feeling numb or having a tingling feeling
- Superficial fungal infections
- Abscess
- Bacterial infections (such as cellulitis)
- Low red blood cell counts
- Positive blood lupus test
- Allergic reactions
- Indigestion
- Stomach pain
- Feeling sick (nausea)
- Flu
- Bronchitis
- Sinus infection
- Cold sores
- High blood pressure
- Fever
- Asthma, shortness of breath, wheezing

- Stomach and bowel disorders which include inflammation of the stomach lining and colon which may cause fever
- Pain and ulcers in the mouth
- Injection site reactions (including redness, hardness, pain, bruising, itching, tingling and irritation)
- Hair loss
- Rash and itching of the skin
- Difficulty sleeping
- Depression
- Feeling weak
- Bone fractures
- Chest discomfort

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):
- Kidney infection
- Cancers, including skin cancer and non-cancerous growths or lumps, including skin moles
- Skin blisters
- Psoriasis (including on the palms of your hand and/or the soles of your feet and/or in the form of skin blisters)
- Low platelet count
- Low white blood cell counts
- Combined low platelet, red, and white blood cell count
- Thyroid disorders
- Increase in blood sugar levels
- Increase in blood cholesterol levels
- Balance disorders
- Vision disturbances
- Sensation of heart beating irregularly
- Narrowing of the blood vessels in the heart
- Blood clots
- Flushing
- Constipation
- Chronic inflammatory condition of the lungs
- Acid reflux
- Gall stones
- Liver disorders
- Breast disorders
- Menstrual disorders

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people):
- Failure of the bone marrow to produce blood cells
- Infection of the joints or the tissue around them
- Impaired healing
- Inflammation of blood vessels in internal organs
- Leukaemia
- Melanoma (a type of skin cancer)
- Merkel cell carcinoma (a type of skin cancer)
- Scaly, peeling skin
- Immune disorders that could affect the lungs, skin and lymph nodes (most commonly presenting as sarcoidosis)
- Pain and discoloration in the fingers or toes
- Taste disturbances
- Bladder disorders
- Kidney disorders

- Inflammation of the blood vessels in your skin which results in rash

Side effects of which the frequency is not known:
- A rare blood cancer affecting mostly young people (hepatosplenic T-cell lymphoma)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Simponi

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and the carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2°C-8°C). Do not freeze.
- Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect it from light.
- Do not use this medicine if you notice that the liquid is not a clear to light yellow colour, cloudy, or contains foreign particles.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your doctor or pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Simponi contains
The active substance is golimumab. One 0.5 mL pre-filled syringe contains 50 mg of golimumab.
The other ingredients are sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80 and water for injections.

What Simponi looks like and contents of the pack
Simponi is supplied as solution for injection in a single-use pre-filled syringe Simponi is available in packs containing 1 pre-filled syringe and multipacks containing 3 (3 packs of 1) pre-filled syringes. Not all pack sizes may be marketed.

The solution is clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine), colourless to light yellow and may contain a few small translucent or white particles of protein. Do not use Simponi if the solution is discoloured, cloudy or you can see foreign particles in it.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

INSTRUCTIONS FOR ADMINISTRATION

If you would like to self inject Simponi, you must be trained by a healthcare professional to prepare an injection and give it to yourself. If you have not been trained, please contact your doctor, nurse or pharmacist to schedule a training session.

In these instructions:
1. Preparing for use of the pre-filled syringe
2. Choosing and preparing the injection site
3. Injecting the medicine
4. After the injection

The diagram below (see figure 1) shows what the pre-filled syringe looks like.

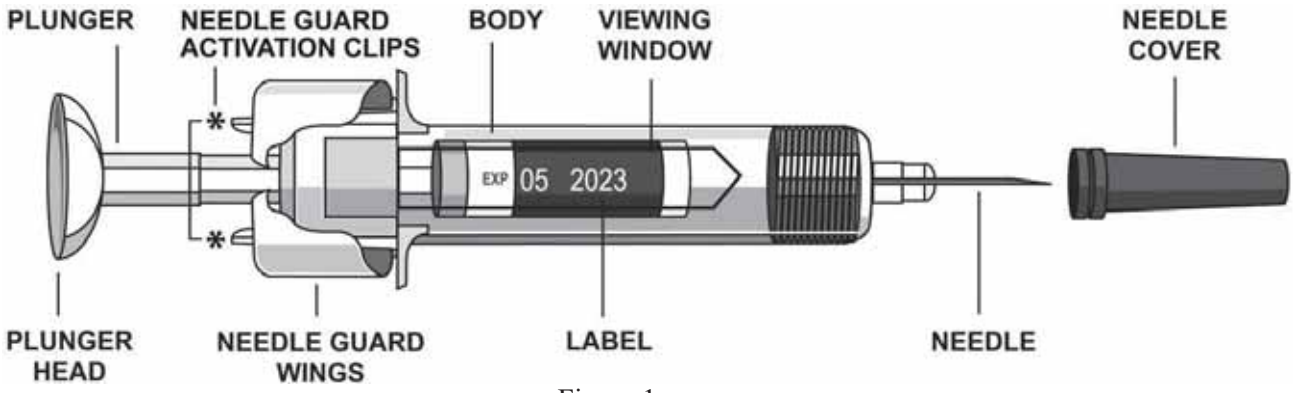


Figure 1

1. Preparing for use of the pre-filled syringe

Hold the pre-filled syringe by the body of the pre-filled syringe
- Do not hold by the plunger head, plunger, needle guard wings, or needle cover.
- Do not pull back on the plunger at any time.
- Do not shake the pre-filled syringe at any time.
- Do not remove the needle cover from the pre-filled syringe until instructed to do so.
- Do not touch the needle guard activation clips (as indicated by asterisks * in figure 1) to prevent prematurely covering the needle with the needle guard.

Check the number of pre-filled syringes
Check the pre-filled syringes to make sure
- the number of pre-filled syringes and strength is correct
  - If your dose is 50 mg, you will get one 50 mg pre-filled syringe
  - If your dose is 100 mg, you will get two 50 mg pre-filled syringes and you will need to give yourself two injections. Choose two different sites for these injections (e.g. one injection in the right thigh and the other injection in the left thigh), and give the injections one right after the other.
  - If your dose is 200 mg, you will get four 50 mg pre-filled syringes and you will need to give yourself four injections. Choose different sites for these injections and give the injections one right after the other.

Check expiry date (see figure 2)
- Check the expiration date (as indicated by "EXP") on the label by looking through the viewing window located within the body of the pre-filled syringe.
- If you cannot see the expiration date through the viewing window, hold the pre-filled syringe by its body and rotate the needle cover to line up the expiration date to the viewing window.
- You can also check the expiration date printed on the carton.

Do not use the pre-filled syringe if the expiration date has passed. The expiration date refers to the last day of the month. Please contact your doctor or pharmacist for assistance.



Figure 2

Wait 30 minutes to allow pre-filled syringe to reach room temperature

- To ensure proper injection, allow the pre-filled syringe to sit at room temperature outside the box for 30 minutes, out of the reach of children.

Do not warm the pre-filled syringe in any other way (for example, do not warm it in a microwave or in hot water).
Do not remove the pre-filled syringe's needle cover while allowing it to reach room temperature.

Get the rest of your equipment ready

While you are waiting you can get the rest of your equipment ready, including an alcohol swab, a cotton ball or gauze and a sharps container.

Check the liquid in the pre-filled syringe

- Hold the pre-filled syringe by its body with the covered needle pointing downward.
- Look at the liquid through the viewing window of the pre-filled syringe and make sure that it is clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine) and colourless to light yellow. The solution can be used if it contains a few small translucent or white particles of protein.
- If you cannot see the liquid through the viewing window, hold the pre-filled syringe by its body and rotate the needle cover to line up the liquid to the viewing window (see figure 2).

Do not use the pre-filled syringe if the liquid is the wrong colour, cloudy, or contains larger particles. If this happens, talk to your doctor or pharmacist.

2. Choosing and preparing the injection site (see figure 3)

- You usually inject the medicine into the front of the middle thighs.
- You can also use the lower stomach (abdomen) below the belly button, except for approximately the 5 cm area directly underneath the belly button.
- Do not inject into areas where the skin is tender, bruised, red, scaly, hard or has scars or stretch marks.
- If multiple injections are required for a single administration, the injections should be administered at different sites on the body.

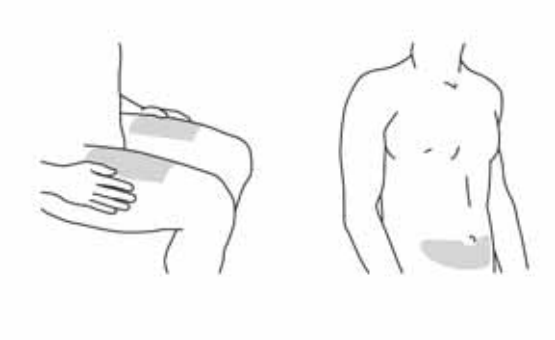


Figure 3

Injection site selection for caregivers (see figure 4)
- If a caregiver is giving you the injection, they can also use the outer area of the upper arms.
- Again, all sites mentioned can be used regardless of your body type or size.

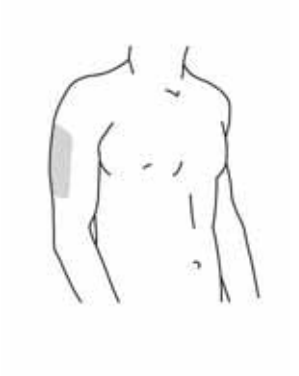


Figure 4

Preparing injection site
- Wash your hands thoroughly with soap and warm water.
- Wipe the injection site with an alcohol swab.
- Allow the skin to dry before injecting. Do not fan or blow on the clean area.

Do not touch this area again before giving the injection.

3. Injecting the medicine

The needle cover should not be removed until you are ready to inject the medicine. The medicine should be injected within 5 minutes after the needle cover has been removed.

Do not touch the plunger during needle cover removal.

Remove the needle cover (see figure 5)
- When you are ready to inject, hold the body of the pre-filled syringe with one hand.
- Pull the needle cover straight off and throw it away after your injection. Do not touch the plunger while you do this.
- You may notice an air bubble in the pre-filled syringe or a drop of liquid at the end of the needle. These are both normal and do not need to be removed.
- Inject the dose promptly after removing the needle cover.

Do not touch the needle or allow it to touch any surface.
Do not use the pre-filled syringe if it is dropped without the needle cover in place. If this happens, please contact your doctor or pharmacist.

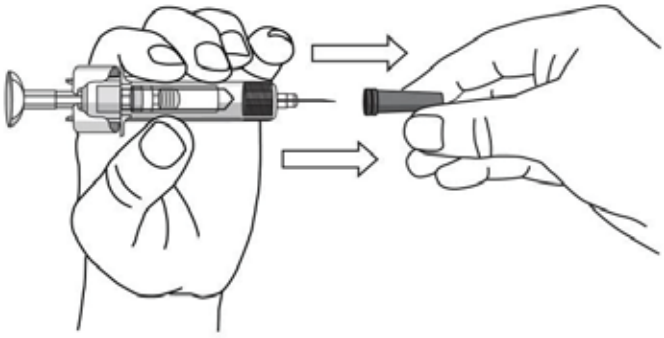


Figure 5

Position the pre-filled syringe to inject

- Hold the body of the pre-filled syringe with one hand between the middle and index fingers and place the thumb on top of the plunger head and use the other hand to gently pinch the area of skin that you previously cleaned. Hold firmly.

Do not pull back on the plunger at any time.

Inject the medicine

- Place the needle at approximately a 45-degree angle to the pinched skin. In a single and swift motion, insert the needle through the skin as far as it will go (see figure 6).

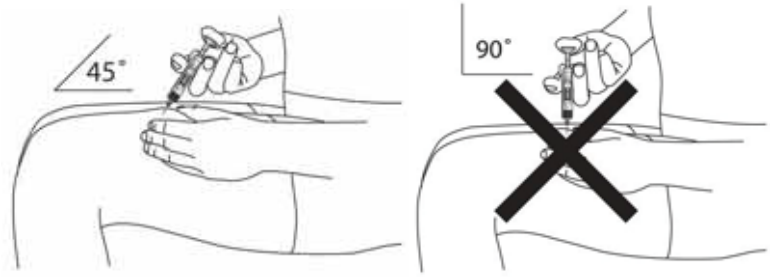


Figure 6

- Inject all of the medicine by pushing in the plunger until the plunger head is completely between the needle guard wings (see figure 7).

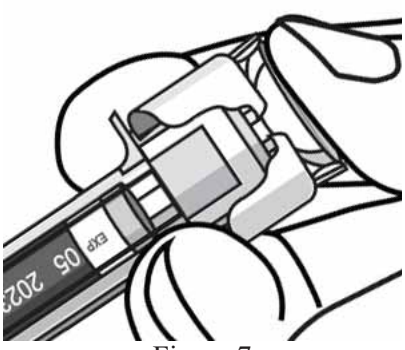


Figure 7

- When the plunger is pushed as far as it will go, continue to keep the pressure on the plunger head, take out the needle and let go of the skin (see figure 8).

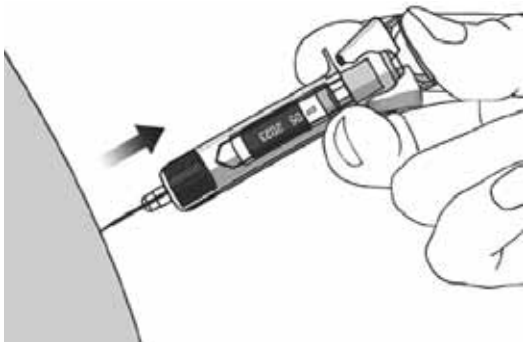


Figure 8

- Slowly take your thumb off the plunger head to allow the empty pre-filled syringe to move up until the entire needle is covered by the needle guard, as shown by the figure 9:

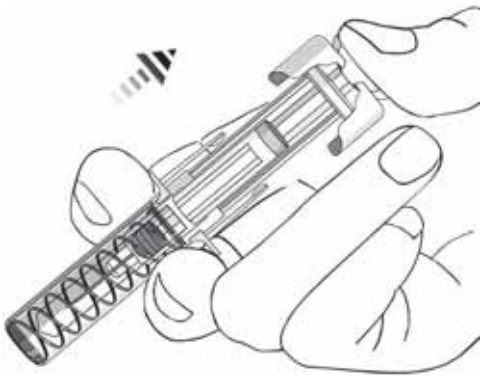


Figure 9

4. After the injection

Use a cotton ball or gauze

- There may be a small amount of blood or liquid at the injection site. This is normal.
- You can press a cotton ball or gauze over the injection site and hold for 10 seconds.
- You may cover the injection site with a small adhesive bandage, if necessary.

Do not rub your skin.

Throw the pre-filled syringe away (see figure 10)

- Place your pre-filled syringe in a sharps container straight away. Make sure you dispose of the bin as instructed by your doctor or nurse.

Do not attempt to recap the needle.
Do not ever re-use a pre-filled syringe, for your safety and health and for the safety of others.

If you feel that something has gone wrong with the injection or if you are not sure, talk to your doctor or pharmacist.

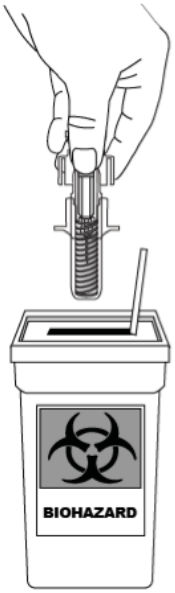


Figure 10

Package Leaflet: Information for the user

Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled pen
golimumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

Your doctor will also give you a Patient Alert Card, which contains important safety information you need to be aware of before and during your treatment with Simponi.

What is in this leaflet
1. What Simponi is and what it is used for
2. What you need to know before you use Simponi
3. How to use Simponi
4. Possible side effects
5. How to store Simponi
6. Contents of the pack and other information

1. What Simponi is and what it is used for

Simponi contains the active substance called golimumab.

Simponi belongs to a group of medicines called 'TNF blockers'. It is used **in adults** for the treatment of the following inflammatory diseases:
- Rheumatoid arthritis
- Psoriatic arthritis
- Axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis
- Ulcerative colitis

Simponi works by blocking the action of a protein called 'tumour necrosis factor alpha' (TNF-α). This protein is involved in inflammatory processes of the body, and blocking it can reduce the inflammation in your body.

Rheumatoid arthritis
Rheumatoid arthritis is an inflammatory disease of the joints. If you have active rheumatoid arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Simponi which you will take in combination with another medicine called methotrexate to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.
- Slow down the damage to your bones and joints.
- Improve your physical function.

Psoriatic arthritis
Psoriatic arthritis is an inflammatory disease of the joints, usually accompanied by psoriasis, an inflammatory disease of the skin. If you have active psoriatic arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Simponi to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.
- Slow down the damage to your bones and joints.

- Improve your physical function.

Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis
Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis are inflammatory diseases of the spine. If you have ankylosing spondylitis or non-radiographic axial spondyloarthritis, you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Simponi to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.
- Improve your physical function.

Ulcerative colitis
Ulcerative colitis is an inflammatory disease of the bowel. If you have ulcerative colitis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you will be given Simponi to treat your disease.

2. What you need to know before you use Simponi

Do not use Simponi:
- If you are allergic (hypersensitive) to golimumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in Section 6).
- If you have tuberculosis (TB) or any other severe infection.
- If you have moderate or severe heart failure.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Simponi.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Simponi.

Infections
Tell your doctor straight away if you already have or get any symptoms of infection, during or after your treatment with Simponi. Symptoms of infection include fever, cough, shortness of breath, flu-like symptoms, diarrhoea, wounds, dental problems or a burning feeling when urinating.
- You may get infections more easily while using Simponi.
- Infections may progress more rapidly and may be more severe. In addition, some previous infections may reappear.

Tuberculosis (TB)
Tell your doctor straight away if symptoms of TB appear during or after your treatment. Symptoms of TB include persistent cough, weight loss, tiredness, fever or night sweats.
- Cases of TB have been reported in patients treated with Simponi, in rare occasions even in patients who have been treated with medicines for TB. Your doctor will test you to see if you have TB. Your doctor will record these tests on your Patient Alert Card.
- It is very important that you tell your doctor if you have ever had TB, or if you have been in close contact with someone who has had or has TB.
- If your doctor feels that you are at risk of TB, you may be treated with medicines for TB before you begin using Simponi.

Hepatitis B virus (HBV)
- Tell your doctor if you are a carrier or if you have or have had HBV before you are given Simponi.
- Tell your doctor if you think you might be at risk of contracting HBV
- Your doctor should test you for HBV
- Treatment with TNF blockers such as Simponi may result in reactivation of HBV in patients who carry this virus, which can be life-threatening in some cases.

Invasive fungal infections
If you have lived in or travelled to an area where infections caused by specific type of fungi that can affect the lungs or other parts of the body (called histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis), are common, tell your doctor straight away. Ask your doctor if you don't know if these fungal infections are common in the area in which you have lived or travelled.

Cancer and lymphoma
Tell your doctor if you have ever been diagnosed with lymphoma (a type of blood cancer) or any other cancer before you use Simponi.
- If you use Simponi or other TNF blockers, your risk for developing lymphoma or another cancer may increase.
- Patients with severe rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases, who have had the disease for a long time, may be at higher than average risk of developing lymphoma.
- There have been cases of cancers, including unusual types, in children and teenage patients taking TNF-blocking agents, which sometimes resulted in death.
- On rare occasions, a specific and severe type of lymphoma called hepatosplenic T-cell lymphoma has been observed in patients taking other TNF-blockers. Most of these patients were adolescent or young adult males. This type of cancer has usually resulted in death. Almost all of these patients had also received medicines known as azathioprine or 6-mercaptopurine. Tell your doctor if you are taking azathioprine or 6-mercaptopurine with Simponi.
- Patients with severe persistent asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or are heavy smokers may be at increased risk for cancer with Simponi treatment. If you have severe persistent asthma, COPD or are a heavy smoker, you should discuss with your doctor whether treatment with a TNF blocker is appropriate for you.
- Some patients treated with golimumab have developed certain kinds of skin cancer. If any changes in the appearance of the skin or growths on the skin occur during or after therapy, tell your doctor.

Heart failure
Tell your doctor straight away if you get new or worsening symptoms of heart failure. Symptoms of heart failure include shortness of breath or swelling of your feet.
- New and worsening congestive heart failure has been reported with TNF blockers, including Simponi. Some of these patients died.
- If you have mild heart failure and you are being treated with Simponi, you must be closely monitored by your doctor.

Nervous system disease
Tell your doctor straight away if you have ever been diagnosed with or develop symptoms of a demyelinating disease such as multiple sclerosis. Symptoms may include changes in your vision, weakness in your arms or legs or numbness or tingling in any part of your body. Your doctor will decide if you should receive Simponi.

Operations or dental procedures
- Talk to your doctor if you are going to have any operations or dental procedures.
- Tell your surgeon or dentist performing the procedure that you are having treatment with Simponi by showing them your Patient Alert Card.

Autoimmune disease
Tell your doctor if you develop symptoms of a disease called lupus. Symptoms include persistent rash, fever, joint pain and tiredness.
- On rare occasions, people treated with TNF blockers have developed lupus.

Blood disease
In some patients the body may fail to produce enough of the blood cells that help your body fight infections or help you to stop bleeding. If you develop a fever that does not go away, bruise or bleed very easily or look very pale, call your doctor right away. Your doctor may decide to stop treatment.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Simponi.

Vaccinations
Talk to your doctor if you have had, or are due to have a vaccine.
- You should not receive certain (live) vaccines while using Simponi.
- Certain vaccinations may cause infections. If you received Simponi while you were pregnant, your baby may be at higher risk for getting such an infection for up to approximately six months after the last dose you received during pregnancy. It is important that you tell your baby's doctors and other health care professionals about your Simponi use so they can decide when your baby should receive any vaccine.

Therapeutic infectious agents
Talk to your doctor if you have recently received or are scheduled to receive treatment with a therapeutic infectious agent (such as BCG instillation used for the treatment of cancer).

Allergic reactions
Tell your doctor straight away if you develop symptoms of an allergic reaction after your treatment with Simponi. Symptoms of an allergic reaction may include swelling of the face, lips, mouth or throat which may cause difficulty in swallowing or breathing, skin rash, hives, swelling of the hands, feet or ankles.
- Some of these reactions may be serious or, rarely, life-threatening.
- Some of these reactions occurred after the first administration of Simponi.

Children and adolescents
Simponi 100 mg is not recommended for children and adolescents (younger than 18 years).

Other medicines and Simponi
- Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might use any other medicines, including any other medicines to treat rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, or ulcerative colitis.
- You should not take Simponi with medicines containing the active substance anakinra or abatacept. These medicines are used for the treatment of rheumatic diseases.
- Tell your doctor or pharmacist if you are taking any other medicines that affect your immune system.
- You should not receive certain (live) vaccines while using Simponi.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Simponi.

Pregnancy and breast-feeding
Talk to your doctor before using Simponi if:
- You are pregnant or are planning to become pregnant while using Simponi. The effects of this medicine in pregnant women are not known. The use of Simponi in pregnant women is not recommended. If you are being treated with Simponi, you must avoid becoming pregnant by using adequate contraception during your treatment and for at least 6 months after the last Simponi injection.
- Before starting breast-feeding, your last treatment with Simponi must be at least 6 months ago. You must stop breast-feeding if you are to be given Simponi.
- If you received Simponi during your pregnancy, your baby may have a higher risk for getting an infection. It is important that you tell your baby’s doctors and other health care professionals

about your Simponi use before the baby receives any vaccine (for more information see section on vaccination).

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines

Simponi may have a minor influence on your ability to drive and use tools or machines. Dizziness may occur after you take Simponi. If this happens, do not drive or use any tools or machines.

Simponi contains latex and sorbitol

Latex sensitivity

A part of the pre-filled pen, the needle cover, contains latex. Because latex may cause severe allergic reactions, talk to your doctor before using Simponi if you or your carer are allergic to latex.

Sorbitol intolerance

Simponi contains sorbitol (E420). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to use Simponi

Always use this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much Simponi is given

Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis:

- The recommended dose is 50 mg given once a month, on the same date each month.
- Talk to your doctor before taking your fourth dose. Your doctor will determine if you should continue Simponi treatment.
    - If you weigh more than 100 kg, the dose might be increased to 100 mg (the content of 1 pre-filled pen) given once a month, on the same date each month.

Ulcerative colitis

- The table below shows how you will usually use this medicine.

Initial treatment	A starting dose of 200 mg (the contents of 2 pre-filled pens) followed by 100 mg (the contents of 1 pre-filled pen) 2 weeks later.
Maintenance treatment	• In patients weighing less than 80 kg, 50 mg (the 50 mg pre-filled pen or pre-filled syringe must be used to administer this dose) 4 weeks after your last treatment, then every 4 weeks thereafter. • In patients weighing 80 kg or more, 100 mg (the contents of 1 pre-filled pen) 4 weeks after your last treatment, then every 4 weeks thereafter.

How Simponi is given

- Simponi is given by injection under the skin (subcutaneously).
- At the start, your doctor or nurse may inject Simponi. However, you and your doctor may decide that you may inject Simponi yourself. In this case you will get training on how to inject Simponi yourself.

Talk to your doctor if you have any questions about giving yourself an injection. You will find detailed “Instructions for administration” at the end of this leaflet.

If you use more Simponi than you should

If you have used or been given too much Simponi (either by injecting too much on a single occasion, or by using it too often), talk to your doctor or pharmacist straight away. Always take the outer carton and this leaflet with you, even if it is empty.

If you forget to use Simponi
If you forget to use Simponi on your planned date, inject the forgotten dose as soon as you remember.

Do not use a double dose to make up for a forgotten dose.

When to inject your next dose:
- If you are less than 2 weeks late, inject the forgotten dose as soon as you remember and stay on your original schedule.
- If you are more than 2 weeks late, inject the forgotten dose as soon as you remember and talk to your doctor or pharmacist to ask when you need to take the next dose.

If you are not sure what to do, talk to your doctor or pharmacist.

If you stop using Simponi
If you are considering stopping Simponi, talk to your doctor or pharmacist first.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Some patients may experience serious side effects and may require treatment. The risk of certain side effects is greater with the 100 mg dose compared with the 50 mg dose. Side effects may appear up to several months after the last injection.

Tell your doctor straight away if you notice any of the following serious side effects of Simponi which include:
- **allergic reactions which may be serious, or rarely, life-threatening (rare).** Symptoms of an allergic reaction may include swelling of the face, lips, mouth or throat which may cause difficulty in swallowing or breathing, skin rash, hives, swelling of the hands, feet or ankles. Some of these reactions occurred after the first administration of Simponi.
- **serious infections (including TB, bacterial infections including serious blood infections and pneumonia, severe fungal infections and other opportunistic infections) (common).** Symptoms of an infection can include fever, tiredness, (persistent) cough, shortness of breath, flu-like symptoms, weight loss, night sweats, diarrhoea, wounds, dental problems and a burning feeling when urinating.
- **reactivation of hepatitis B virus if you are a carrier or have had hepatitis B before (rare).** Symptoms can include yellowing of the skin and eyes, dark brown-coloured urine, right-sided abdominal pain, fever, feeling sick, being sick, and feeling very tired.
- **nervous system disease such as multiple sclerosis (rare).** Symptoms of nervous system disease can include changes in your vision, weakness in your arms or legs, numbness or tingling in any part of your body.
- **cancer of the lymph nodes (lymphoma) (rare).** Symptoms of lymphoma can include swelling of the lymph nodes, weight loss, or fever.
- **heart failure (rare).** Symptoms of heart failure can include shortness of breath or swelling of your feet.
- **signs of immune system disorders called:**
  - **lupus (rare).** Symptoms can include joint pain or a rash on cheeks or arms that is sensitive to the sun.
  - **sarcoidosis (rare).** Symptoms can include a persistent cough, being short of breath, chest pain, fever, swelling of your lymph nodes, weight loss, skin rashes, and blurred vision.
- **swelling of small blood vessels (vasculitis) (rare).** Symptoms can include fever, headache, weight loss, night sweats, rash, and nerve problems such as numbness and tingling.

- **skin cancer (uncommon).** Symptoms of skin cancer can include changes in the appearance of your skin or growths on your skin.
- **blood disease (common).** Symptoms of blood disease can include a fever that does not go away, bruising or bleeding very easily or looking very pale.
- **blood cancer (leukaemia) (rare).** Symptoms of leukaemia can include fever, feeling tired, frequent infections, easy bruising, and night sweats.

Tell your doctor straight away if you notice any of the above symptoms.

The following additional side effects have been observed with Simponi:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- Upper respiratory tract infections, sore throat or hoarseness, runny nose

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- Abnormal liver tests (increased liver enzymes) found during blood tests done by your doctor
- Feeling dizzy
- Headache
- Feeling numb or having a tingling feeling
- Superficial fungal infections
- Abscess
- Bacterial infections (such as cellulitis)
- Low red blood cell counts
- Positive blood lupus test
- Allergic reactions
- Indigestion
- Stomach pain
- Feeling sick (nausea)
- Flu
- Bronchitis
- Sinus infection
- Cold sores
- High blood pressure
- Fever
- Asthma, shortness of breath, wheezing
- Stomach and bowel disorders which include inflammation of the stomach lining and colon which may cause fever
- Pain and ulcers in the mouth
- Injection site reactions (including redness, hardness, pain, bruising, itching, tingling and irritation)
- Hair loss
- Rash and itching of the skin
- Difficulty sleeping
- Depression
- Feeling weak
- Bone fractures
- Chest discomfort

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):

- Kidney infection
- Cancers, including skin cancer and non-cancerous growths or lumps, including skin moles
- Skin blisters
- Psoriasis (including on the palms of your hand and/or the soles of your feet and/or in the form of skin blisters)
- Low platelet count
- Low white blood cell counts
- Combined low platelet, red, and white blood cell count

- Thyroid disorders
- Increase in blood sugar levels
- Increase in blood cholesterol levels
- Balance disorders
- Vision disturbances
- Sensation of heart beating irregularly
- Narrowing of the blood vessels in the heart
- Blood clots
- Flushing
- Constipation
- Chronic inflammatory condition of the lungs
- Acid reflux
- Gall stones
- Liver disorders
- Breast disorders
- Menstrual disorders

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people):
- Failure of the bone marrow to produce blood cells
- Infection of the joints or the tissue around them
- Impaired healing
- Inflammation of blood vessels in internal organs
- Leukaemia
- Melanoma (a type of skin cancer)
- Merkel cell carcinoma (a type of skin cancer)
- Scaly, peeling skin
- Immune disorders that could affect the lungs, skin and lymph nodes (most commonly presenting as sarcoidosis)
- Pain and discoloration in the fingers or toes
- Taste disturbances
- Bladder disorders
- Kidney disorders
- Inflammation of the blood vessels in your skin which results in rash

Side effects of which the frequency is not known:
- A rare blood cancer affecting mostly young people (hepatosplenic T-cell lymphoma)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Simponi

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and the carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2°C-8°C). Do not freeze.
- Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect it from light.
- Do not use this medicine if you notice that the liquid is not a clear to light yellow colour, cloudy, or contains foreign particles.

- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your doctor or pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Simponi contains
The active substance is golimumab. One 1 mL pre-filled pen contains 100 mg of golimumab.

The other ingredients are sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80 and water for injections.

What Simponi looks like and contents of the pack
Simponi is supplied as solution for injection in a single-use pre-filled pen. Simponi is available in packs containing 1 pre-filled pen and multipacks containing 3 (3 packs of 1) pre-filled pens. Not all pack sizes may be marketed.

The solution is clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine), colourless to light yellow and may contain a few small translucent or white particles of protein. Do not use Simponi if the solution is discoloured, cloudy or you can see foreign particles in it.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

INSTRUCTIONS FOR ADMINISTRATION

If you would like to self inject Simponi, you must be trained by a healthcare professional to prepare an injection and give it to yourself. If you have not been trained, please contact your doctor, nurse or pharmacist to schedule a training session.

In these instructions:
1. Preparing for use of the pre-filled pen
2. Choosing and preparing the injection site
3. Injecting the medicine
4. After the injection

The diagram below (see figure 1) shows what the ”SmartJect” pre-filled pen looks like.

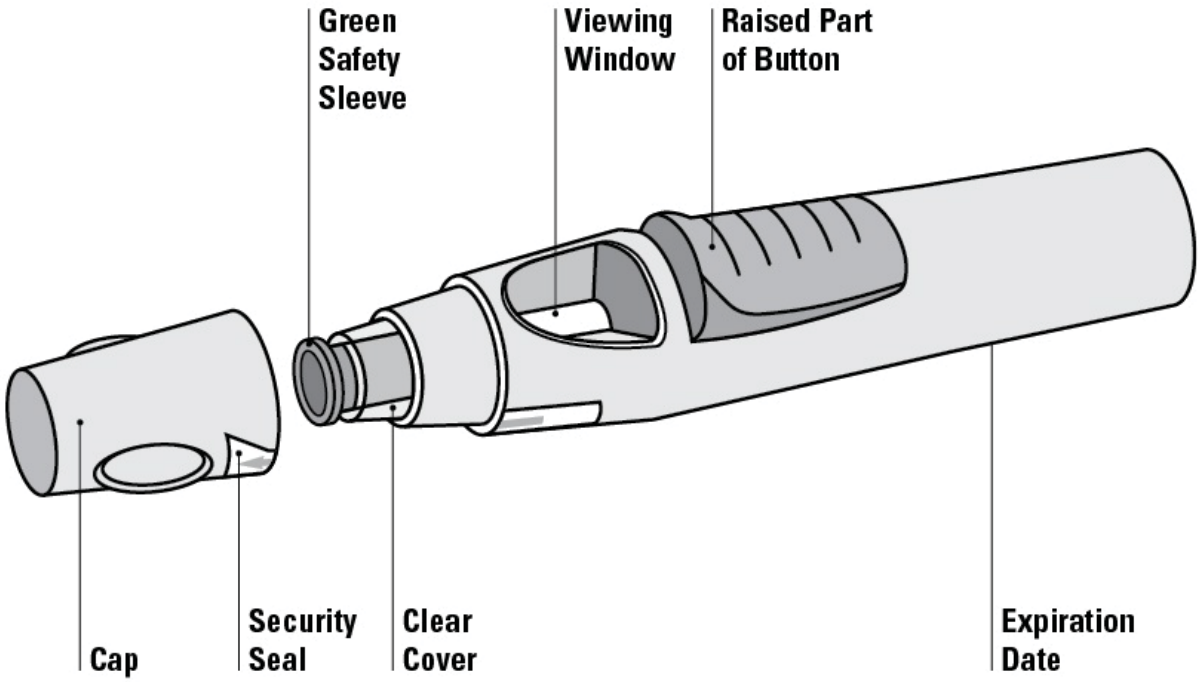


Figure 1

1. Preparing for use of the pre-filled pen

- Do not shake the pre-filled pen at any time.
- Do not remove the cap from the pre-filled pen until immediately before the injection.

Check the number of pre-filled pens
Check the pre-filled pens to make sure
- the number of pre-filled pens and strength is correct
  - If your dose is 100 mg, you will get one 100 mg pre-filled pen
  - If your dose is 200 mg, you will get two 100 mg pre-filled pens and you will need to give yourself two injections. Choose different sites for these injections and give the injections one right after the other.

Check expiry date
- Check the expiration date (as indicated as “EXP”) on the pre-filled pen.
- You can also check the expiration date printed on the carton.
- Do not use the pre-filled pen if the expiration date has passed. The expiration date refers to the last day of the month. Please contact your doctor or pharmacist for assistance.

Check security seal

- Check the security seal around the cap of the pre-filled pen.
- Do not use the pre-filled pen if the seal is broken. Please contact your doctor or pharmacist.

Wait 30 minutes to allow pre-filled pen to reach room temperature

- To ensure proper injection, allow the pre-filled pen to sit at room temperature outside the box for 30 minutes out of the reach of children.
- Do not warm the pre-filled pen in any other way (for example, do not warm it in a microwave or in hot water).
- Do not remove the pre-filled pen's cap while allowing it to reach room temperature.

Get the rest of your equipment ready

- While you are waiting you can get the rest of your equipment ready, including an alcohol swab, a cotton ball or gauze and a sharps container.

Check the liquid in the pre-filled pen

- Look through the viewing window to make sure that the liquid in the pre-filled pen is clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine) and colourless to light yellow. The solution can be used if it contains a few small translucent or white particles of protein.
- You will also notice an air bubble, which is normal.
- Do not use the pre-filled pen if the liquid is the wrong colour, cloudy, or contains larger particles. If this happens, talk to your doctor or pharmacist.

2. Choosing and preparing the injection site (see figure 2)

- You usually inject the medicine into the front of the middle thighs.
- You can also use the stomach (abdomen) below the belly button, except for approximately the 5 cm area directly underneath the belly button.
- Do not inject into areas where the skin is tender, bruised, red, scaly, hard or has scars or stretch marks.
- If multiple injections are required for a single administration, the injections should be administered at different sites on the body.

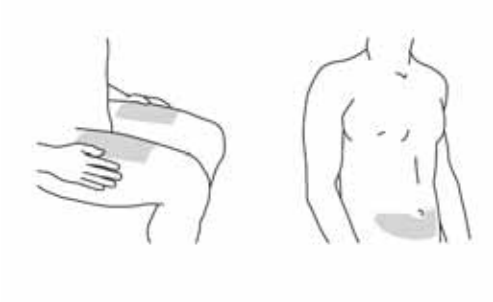


Figure 2

Injection site selection for caregivers if you are not administering the injection yourself (see figure 3)

- If a caregiver is giving you the injection, they can also use the outer area of the upper arms
- Again, all sites mentioned can be used regardless of your body type or size.

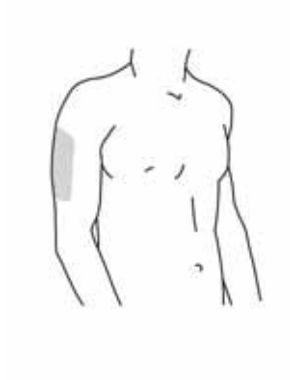


Figure 3

Preparing injection site

- Wash your hands thoroughly with soap and warm water.
- Wipe the injection site with an alcohol swab.
- Allow the skin to dry before injecting. Do not fan or blow on the clean area.
- Do not touch this area again before giving the injection.

3. Injecting the medicine

- The cap should not be removed until you are ready to inject the medicine.
- The medicine should be injected within 5 minutes after the cap has been removed.

Remove the cap (figure 4)

- When you are ready to inject, twist the cap slightly to break the security seal.
- Pull the cap off and throw it away after your injection.

- Do not put the cap back on because it may damage the needle inside the pre-filled pen.
- Do not use the pre-filled pen if it is dropped without the cap in place. If this happens please contact your doctor or pharmacist.

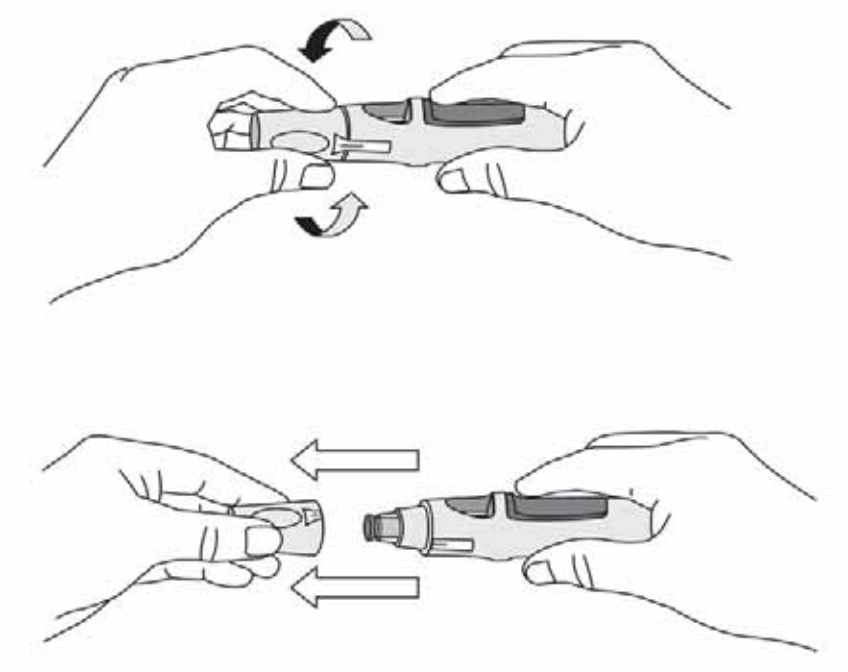


Figure 4

Push the pre-filled pen firmly against the skin (see figures 5 and 6)

- Hold the pre-filled pen comfortably in your hand. **DO NOT** press the button at this time.

- You will choose from 2 injection methods. Injecting without pinching the skin is recommended (Figure 5a). However, if you prefer, you may pinch the skin to create a firmer surface for your injection (Figure 5b).
- Push the open end of the pre-filled pen firmly against the skin at a 90-degree angle until the Safety Sleeve slides fully into the Clear Cover (Figure 6).



Figure 5a



Figure 5b

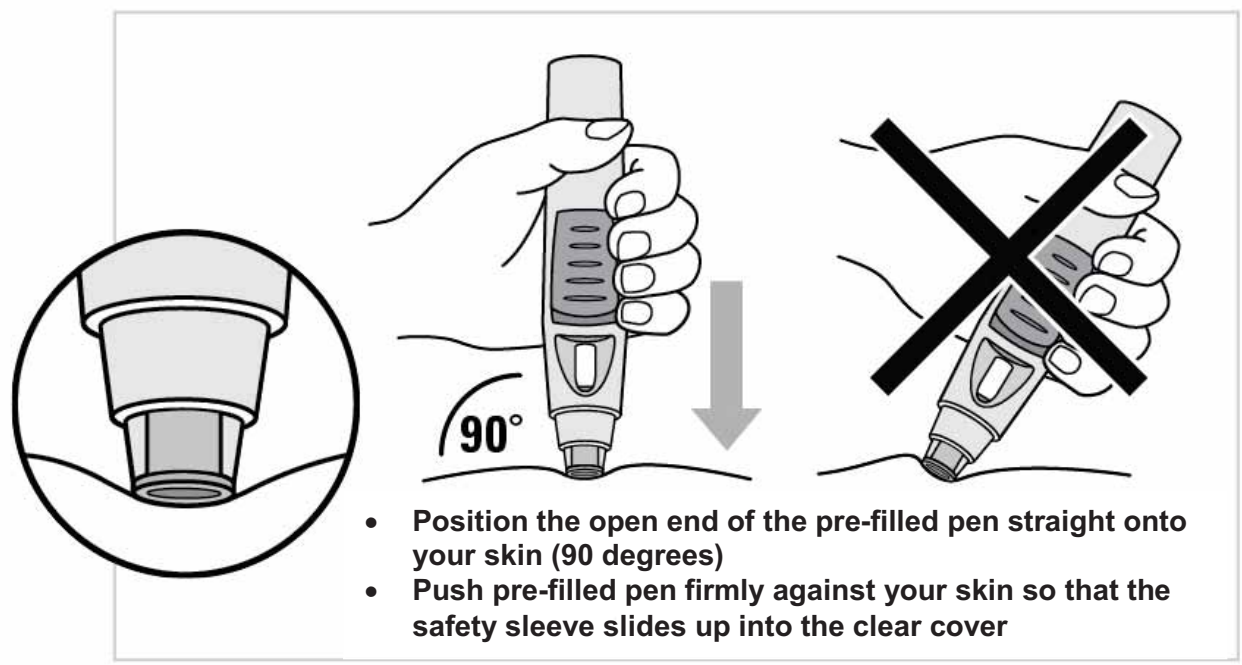


Figure 6

Press button to inject (see figure 7)

- **Continue to push the pre-filled pen firmly against your skin and press the raised part of the button with your fingers or thumb**. You will not be able to press in the button unless the pre-filled pen is **pushed firmly against your skin** and the Safety Sleeve slides into the Clear Cover.
- Once the button is pressed, it will remain pressed in so you do not need to keep pressure on it.

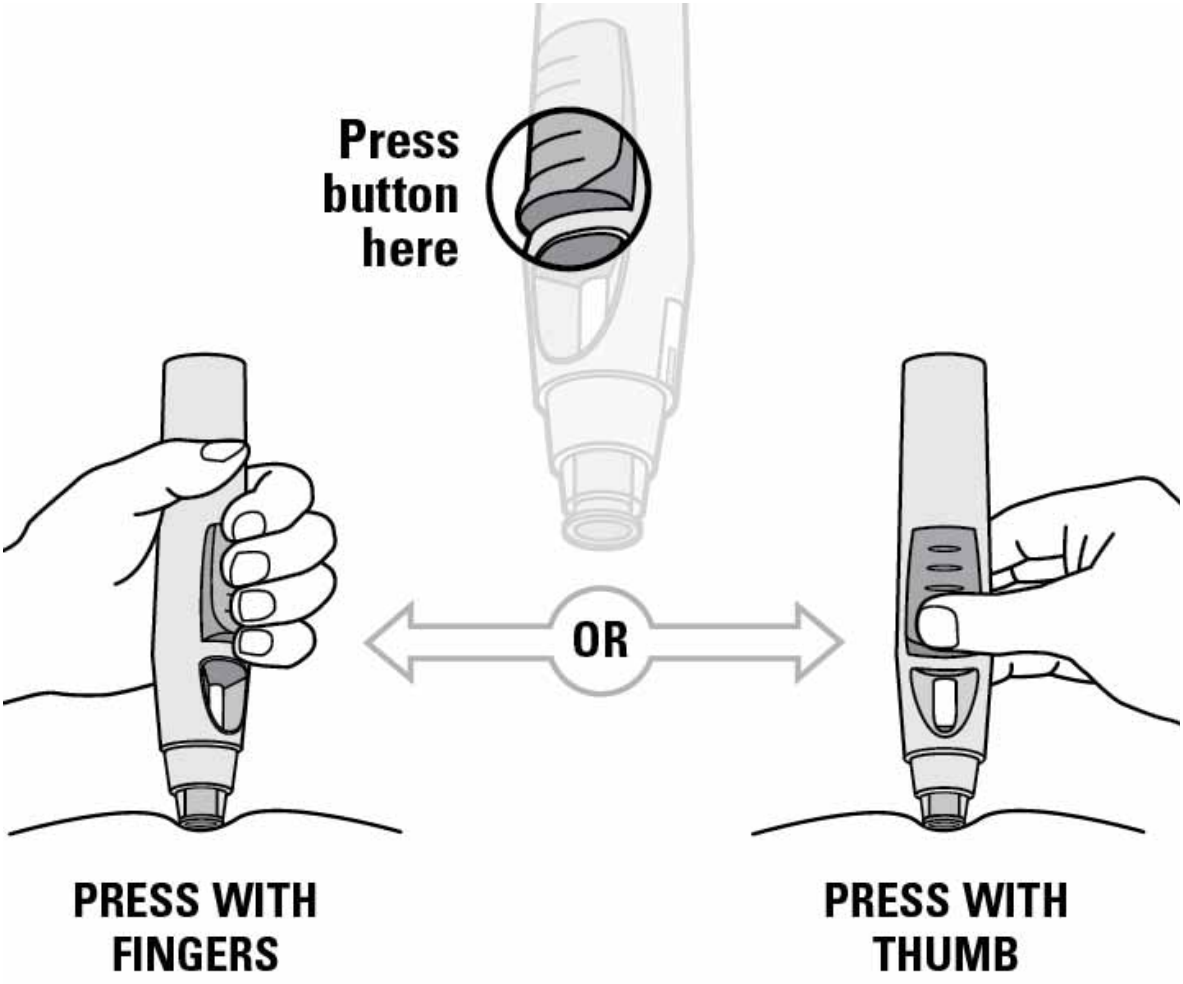


Figure 7

- **You will hear a loud 'click' sound – don't be alarmed.** The first 'click' means that the needle has been inserted and the injection has started. You may or may not feel a needle prick at this time.

Do not lift the pre-filled pen away from your skin. If you pull the pre-filled pen away from your skin, you may not get your full dose of medicine.

Continue to hold until the second 'click' (see figure 8)

- **Continue to hold the pre-filled pen down firmly against your skin until you hear a second 'click'. This usually takes about 3-6 seconds, but it may take up to 15 seconds for you to hear the second 'click' sound.**
- The second 'click' means that the injection is finished and the needle has gone back into the pre-filled pen. If you have hearing problem, count 15 seconds from the time you first press the button and then lift the pre-filled pen from the injection site.
- Lift the pre-filled pen from the injection site.

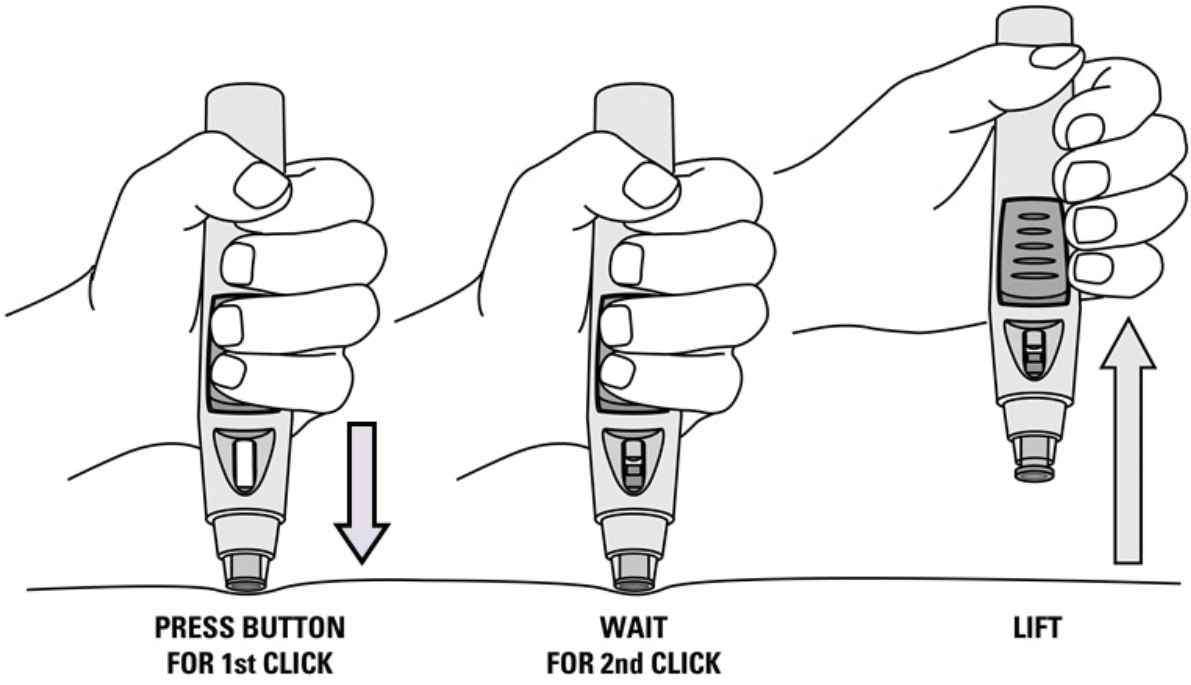


Figure 8

4. After the injection

Use a cotton ball or gauze

- There may be a small amount of blood or liquid at the injection site. This is normal.
- You can press a cotton ball or gauze over the injection site for 10 seconds.
- You may cover the injection site with a small adhesive bandage, if necessary.
- Do not rub your skin.

Check the window – a yellow indicator confirms proper administration (see figure 9)

- The yellow indicator is connected to the plunger of the pre-filled pen. If the yellow indicator is not shown in the window, the plunger has not advanced adequately, and the injection has not occurred.
- The yellow indicator will fill about half of the viewing window. This is normal.
- Talk to your doctor or pharmacist if the yellow indicator is not visible in the window or if you suspect that you may not have received a complete dose. Do not administer a second dose without speaking to your doctor.

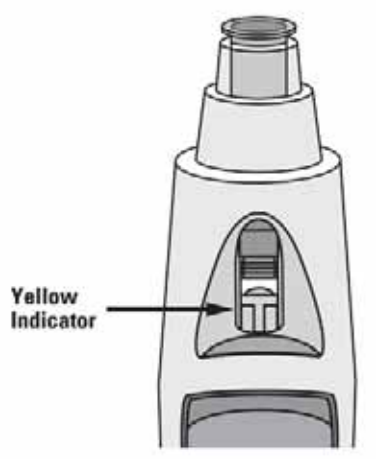


Figure 9

Throw the pre-filled pen away (see figure 10)

- Place your pre-filled pen in a sharps container straight away. Make sure you dispose of the bin as instructed by your doctor or nurse when the container is full.

If you feel that something has gone wrong with the injection or if you are not sure, talk to your doctor or pharmacist.



Figure 10

Package Leaflet: Information for the user

Simponi 100 mg solution for injection in pre-filled syringe
golimumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

Your doctor will also give you a Patient Alert Card, which contains important safety information you need to be aware of before and during your treatment with Simponi.

What is in this leaflet
1. What Simponi is and what it is used for
2. What you need to know before you use Simponi
3. How to use Simponi
4. Possible side effects
5. How to store Simponi
6. Contents of the pack and other information

1. What Simponi is and what it is used for

Simponi contains the active substance called golimumab.

Simponi belongs to a group of medicines called 'TNF blockers'. It is used **in adults** for the treatment of the following inflammatory diseases:
- Rheumatoid arthritis
- Psoriatic arthritis
- Axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis
- Ulcerative colitis

Simponi works by blocking the action of a protein called 'tumour necrosis factor alpha' (TNF-α). This protein is involved in inflammatory processes of the body, and blocking it can reduce the inflammation in your body.

Rheumatoid arthritis
Rheumatoid arthritis is an inflammatory disease of the joints. If you have active rheumatoid arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Simponi which you will take in combination with another medicine called methotrexate to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.
- Slow down the damage to your bones and joints.
- Improve your physical function.

Psoriatic arthritis
Psoriatic arthritis is an inflammatory disease of the joints, usually accompanied by psoriasis, an inflammatory disease of the skin. If you have active psoriatic arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Simponi to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.
- Slow down the damage to your bones and joints.

- Improve your physical function.

Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis
Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis are inflammatory diseases of the spine. If you have ankylosing spondylitis or non-radiographic axial spondyloarthritis, you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given Simponi to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.
- Improve your physical function.

Ulcerative colitis
Ulcerative colitis is an inflammatory disease of the bowel. If you have ulcerative colitis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you will be given Simponi to treat your disease.

2. What you need to know before you use Simponi

Do not use Simponi:
- If you are allergic (hypersensitive) to golimumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in Section 6).
- If you have tuberculosis (TB) or any other severe infection.
- If you have moderate or severe heart failure.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Simponi.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Simponi.

Infections
Tell your doctor straight away if you already have or get any symptoms of infection, during or after your treatment with Simponi. Symptoms of infection include fever, cough, shortness of breath, flu-like symptoms, diarrhoea, wounds, dental problems or a burning feeling when urinating.
- You may get infections more easily while using Simponi.
- Infections may progress more rapidly and may be more severe. In addition, some previous infections may reappear.

Tuberculosis (TB)
Tell your doctor straight away if symptoms of TB appear during or after your treatment. Symptoms of TB include persistent cough, weight loss, tiredness, fever or night sweats.
- Cases of TB have been reported in patients treated with Simponi, in rare occasions even in patients who have been treated with medicines for TB. Your doctor will test you to see if you have TB. Your doctor will record these tests on your Patient Alert Card.
- It is very important that you tell your doctor if you have ever had TB, or if you have been in close contact with someone who has had or has TB.
- If your doctor feels that you are at risk of TB, you may be treated with medicines for TB before you begin using Simponi.

Hepatitis B virus (HBV)
- Tell your doctor if you are a carrier or if you have or have had HBV before you are given Simponi.
- Tell your doctor if you think you might be at risk of contracting HBV
- Your doctor should test you for HBV
- Treatment with TNF blockers such as Simponi may result in reactivation of HBV in patients who carry this virus, which can be life-threatening in some cases.

Invasive fungal infections
If you have lived in or travelled to an area where infections caused by specific type of fungi that can affect the lungs or other parts of the body (called histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis), are common, tell your doctor straight away. Ask your doctor if you don't know if these fungal infections are common in the area in which you have lived or travelled.

Cancer and lymphoma
Tell your doctor if you have ever been diagnosed with lymphoma (a type of blood cancer) or any other cancer before you use Simponi.
- If you use Simponi or other TNF blockers, your risk for developing lymphoma or another cancer may increase.
- Patients with severe rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases, who have had the disease for a long time, may be at higher than average risk of developing lymphoma.
- There have been cases of cancers, including unusual types, in children and teenage patients taking TNF-blocking agents, which sometimes resulted in death.
- On rare occasions, a specific and severe type of lymphoma called hepatosplenic T-cell lymphoma has been observed in patients taking other TNF-blockers. Most of these patients were adolescent or young adult males. This type of cancer has usually resulted in death. Almost all of these patients had also received medicines known as azathioprine or 6-mercaptopurine. Tell your doctor if you are taking azathioprine or 6-mercaptopurine with Simponi.
- Patients with severe persistent asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or are heavy smokers may be at increased risk for cancer with Simponi treatment. If you have severe persistent asthma, COPD or are a heavy smoker, you should discuss with your doctor whether treatment with a TNF blocker is appropriate for you.
- Some patients treated with golimumab have developed certain kinds of skin cancer. If any changes in the appearance of the skin or growths on the skin occur during or after therapy, tell your doctor.

Heart failure
Tell your doctor straight away if you get new or worsening symptoms of heart failure. Symptoms of heart failure include shortness of breath or swelling of your feet.
- New and worsening congestive heart failure has been reported with TNF blockers, including Simponi. Some of these patients died.
- If you have mild heart failure and you are being treated with Simponi, you must be closely monitored by your doctor.

Nervous system disease
Tell your doctor straight away if you have ever been diagnosed with or develop symptoms of a demyelinating disease such as multiple sclerosis. Symptoms may include changes in your vision, weakness in your arms or legs or numbness or tingling in any part of your body. Your doctor will decide if you should receive Simponi.

Operations or dental procedures
- Talk to your doctor if you are going to have any operations or dental procedures.
- Tell your surgeon or dentist performing the procedure that you are having treatment with Simponi by showing them your Patient Alert Card.

Autoimmune disease
Tell your doctor if you develop symptoms of a disease called lupus. Symptoms include persistent rash, fever, joint pain and tiredness.
- On rare occasions, people treated with TNF blockers have developed lupus.

Blood disease
In some patients the body may fail to produce enough of the blood cells that help your body fight infections or help you to stop bleeding. If you develop a fever that does not go away, bruise or bleed very easily or look very pale, call your doctor right away. Your doctor may decide to stop treatment.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Simponi.

Vaccinations
Talk to your doctor if you have had, or are due to have a vaccine.
- You should not receive certain (live) vaccines while using Simponi.
- Certain vaccinations may cause infections. If you received Simponi while you were pregnant, your baby may be at higher risk for getting such an infection for up to approximately six months after the last dose you received during pregnancy. It is important that you tell your baby's doctors and other health care professionals about your Simponi use so they can decide when your baby should receive any vaccine.

Therapeutic infectious agents
Talk to your doctor if you have recently received or are scheduled to receive treatment with a therapeutic infectious agent (such as BCG instillation used for the treatment of cancer).

Allergic reactions
Tell your doctor straight away if you develop symptoms of an allergic reaction after your treatment with Simponi. Symptoms of an allergic reaction may include swelling of the face, lips, mouth or throat which may cause difficulty in swallowing or breathing, skin rash, hives, swelling of the hands, feet or ankles.
- Some of these reactions may be serious or, rarely, life-threatening.
- Some of these reactions occurred after the first administration of Simponi.

Children and adolescents
Simponi 100 mg is not recommended for children and adolescents (younger than 18 years).

Other medicines and Simponi
- Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might use any other medicines, including any other medicines to treat rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, or ulcerative colitis.
- You should not take Simponi with medicines containing the active substance anakinra or abatacept. These medicines are used for the treatment of rheumatic diseases.
- Tell your doctor or pharmacist if you are taking any other medicines that affect your immune system.
- You should not receive certain (live) vaccines while using Simponi.

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or pharmacist before using Simponi.

Pregnancy and breast-feeding
Talk to your doctor before using Simponi if:
- You are pregnant or are planning to become pregnant while using Simponi. The effects of this medicine in pregnant women are not known. The use of Simponi in pregnant women is not recommended. If you are being treated with Simponi, you must avoid becoming pregnant by using adequate contraception during your treatment and for at least 6 months after the last Simponi injection.
- Before starting breast-feeding, your last treatment with Simponi must be at least 6 months ago. You must stop breast-feeding if you are to be given Simponi.
- If you received Simponi during your pregnancy, your baby may have a higher risk for getting an infection. It is important that you tell your baby’s doctors and other health care professionals

about your Simponi use before the baby receives any vaccine (for more information see section on vaccination).

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines

Simponi may have a minor influence on your ability to drive and use tools or machines. Dizziness may occur after you take Simponi. If this happens, do not drive or use any tools or machines.

Simponi contains latex and sorbitol

Latex sensitivity

A part of the pre-filled syringe, the needle cover, contains latex. Because latex may cause severe allergic reactions, talk to your doctor before using Simponi if you or your carer are allergic to latex.

Sorbitol intolerance

Simponi contains sorbitol (E420). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to use Simponi

Always use this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much Simponi is given

Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis:

- The recommended dose is 50 mg given once a month, on the same date each month.
- Talk to your doctor before taking your fourth dose. Your doctor will determine if you should continue Simponi treatment.
    - If you weigh more than 100 kg, the dose might be increased to 100 mg (the content of 1 pre-filled syringe) given once a month, on the same date each month.

Ulcerative colitis

- The table below shows how you will usually use this medicine.

Initial treatment	A starting dose of 200 mg (the contents of 2 pre-filled syringes) followed by 100 mg (the contents of 1 pre-filled syringe) 2 weeks later.
Maintenance treatment	• In patients weighing less than 80 kg, 50 mg (the 50 mg pre-filled pen or pre-filled syringe must be used to administer this dose) 4 weeks after your last treatment, then every 4 weeks thereafter. • In patients weighing 80 kg or more, 100 mg (the contents of 1 pre-filled syringe) 4 weeks after your last treatment, then every 4 weeks thereafter.

How Simponi is given

- Simponi is given by injection under the skin (subcutaneously).
- At the start, your doctor or nurse may inject Simponi. However, you and your doctor may decide that you may inject Simponi yourself. In this case you will get training on how to inject Simponi yourself.

Talk to your doctor if you have any questions about giving yourself an injection. You will find detailed “Instructions for administration” at the end of this leaflet.

If you use more Simponi than you should

If you have used or been given too much Simponi (either by injecting too much on a single occasion, or by using it too often), talk to your doctor or pharmacist straight away. Always take the outer carton and this leaflet with you, even if it is empty.

If you forget to use Simponi
If you forget to use Simponi on your planned date, inject the forgotten dose as soon as you remember.

Do not use a double dose to make up for a forgotten dose.

When to inject your next dose:
- If you are less than 2 weeks late, inject the forgotten dose as soon as you remember and stay on your original schedule.
- If you are more than 2 weeks late, inject the forgotten dose as soon as you remember and talk to your doctor or pharmacist to ask when you need to take the next dose.

If you are not sure what to do, talk to your doctor or pharmacist.

If you stop using Simponi
If you are considering stopping Simponi, talk to your doctor or pharmacist first.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Some patients may experience serious side effects and may require treatment. The risk of certain side effects is greater with the 100 mg dose compared with the 50 mg dose. Side effects may appear up to several months after the last injection.

Tell your doctor straight away if you notice any of the following serious side effects of Simponi which include:
- **allergic reactions which may be serious, or rarely, life-threatening (rare).** Symptoms of an allergic reaction may include swelling of the face, lips, mouth or throat which may cause difficulty in swallowing or breathing, skin rash, hives, swelling of the hands, feet or ankles. Some of these reactions occurred after the first administration of Simponi.
- **serious infections (including TB, bacterial infections including serious blood infections and pneumonia, severe fungal infections and other opportunistic infections) (common).** Symptoms of an infection can include fever, tiredness, (persistent) cough, shortness of breath, flu-like symptoms, weight loss, night sweats, diarrhoea, wounds, dental problems and a burning feeling when urinating.
- **reactivation of hepatitis B virus if you are a carrier or have had hepatitis B before (rare).** Symptoms can include yellowing of the skin and eyes, dark brown-coloured urine, right-sided abdominal pain, fever, feeling sick, being sick, and feeling very tired.
- **nervous system disease such as multiple sclerosis (rare).** Symptoms of nervous system disease can include changes in your vision, weakness in your arms or legs, numbness or tingling in any part of your body.
- **cancer of the lymph nodes (lymphoma) (rare).** Symptoms of lymphoma can include swelling of the lymph nodes, weight loss, or fever.
- **heart failure (rare).** Symptoms of heart failure can include shortness of breath or swelling of your feet.
- **signs of immune system disorders called:**
  - **lupus (rare).** Symptoms can include joint pain or a rash on cheeks or arms that is sensitive to the sun.
  - **sarcoidosis (rare).** Symptoms can include a persistent cough, being short of breath, chest pain, fever, swelling of your lymph nodes, weight loss, skin rashes, and blurred vision.
- **swelling of small blood vessels (vasculitis) (rare).** Symptoms can include fever, headache, weight loss, night sweats, rash, and nerve problems such as numbness and tingling.

- **skin cancer (uncommon).** Symptoms of skin cancer can include changes in the appearance of your skin or growths on your skin.
- **blood disease (common).** Symptoms of blood disease can include a fever that does not go away, bruising or bleeding very easily or looking very pale.
- **blood cancer (leukaemia) (rare)**. Symptoms of leukaemia can include fever, feeling tired, frequent infections, easy bruising, and night sweats.

Tell your doctor straight away if you notice any of the above symptoms.

The following additional side effects have been observed with Simponi:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- Upper respiratory tract infections, sore throat or hoarseness, runny nose

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- Abnormal liver tests (increased liver enzymes) found during blood tests done by your doctor
- Feeling dizzy
- Headache
- Feeling numb or having a tingling feeling
- Superficial fungal infections
- Abscess
- Bacterial infections (such as cellulitis)
- Low red blood cell counts
- Positive blood lupus test
- Allergic reactions
- Indigestion
- Stomach pain
- Feeling sick (nausea)
- Flu
- Bronchitis
- Sinus infection
- Cold sores
- High blood pressure
- Fever
- Asthma, shortness of breath, wheezing
- Stomach and bowel disorders which include inflammation of the stomach lining and colon which may cause fever
- Pain and ulcers in the mouth
- Injection site reactions (including redness, hardness, pain, bruising, itching, tingling and irritation)
- Hair loss
- Rash and itching of the skin
- Difficulty sleeping
- Depression
- Feeling weak
- Bone fractures
- Chest discomfort

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):

- Kidney infection
- Cancers, including skin cancer and non-cancerous growths or lumps, including skin moles
- Skin blisters
- Psoriasis (including on the palms of your hand and/or the soles of your feet and/or in the form of skin blisters)
- Low platelet count
- Low white blood cell counts
- Combined low platelet, red, and white blood cell count

- Thyroid disorders
- Increase in blood sugar levels
- Increase in blood cholesterol levels
- Balance disorders
- Vision disturbances
- Sensation of heart beating irregularly
- Narrowing of the blood vessels in the heart
- Blood clots
- Flushing
- Constipation
- Chronic inflammatory condition of the lungs
- Acid reflux
- Gall stones
- Liver disorders
- Breast disorders
- Menstrual disorders

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people):
- Failure of the bone marrow to produce blood cells
- Infection of the joints or the tissue around them
- Impaired healing
- Inflammation of blood vessels in internal organs
- Leukaemia
- Melanoma (a type of skin cancer)
- Merkel cell carcinoma (a type of skin cancer)
- Scaly, peeling skin
- Immune disorders that could affect the lungs, skin and lymph nodes (most commonly presenting as sarcoidosis)
- Pain and discoloration in the fingers or toes
- Taste disturbances
- Bladder disorders
- Kidney disorders
- Inflammation of the blood vessels in your skin which results in rash

Side effects of which the frequency is not known:
- A rare blood cancer affecting mostly young people (hepatosplenic T-cell lymphoma)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Simponi

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and the carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2°C-8°C). Do not freeze.
- Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect it from light.
- Do not use this medicine if you notice that the liquid is not a clear to light yellow colour, cloudy, or contains foreign particles.

- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your doctor or pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Simponi contains
The active substance is golimumab. One 1 mL pre-filled syringe contains 100 mg of golimumab.
The other ingredients are sorbitol (E420), L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80 and water for injections.

What Simponi looks like and contents of the pack
Simponi is supplied as solution for injection in a single-use pre-filled syringe Simponi is available in packs containing 1 pre-filled syringe and multipacks containing 3 (3 packs of 1) pre-filled syringes. Not all pack sizes may be marketed.

The solution is clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine), colourless to light yellow and may contain a few small translucent or white particles of protein. Do not use Simponi if the solution is discoloured, cloudy or you can see foreign particles in it.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

INSTRUCTIONS FOR ADMINISTRATION

If you would like to self inject Simponi, you must be trained by a healthcare professional to prepare an injection and give it to yourself. If you have not been trained, please contact your doctor, nurse or pharmacist to schedule a training session.

In these instructions:
1. Preparing for use of the pre-filled syringe
2. Choosing and preparing the injection site
3. Injecting the medicine
4. After the injection

The diagram below (see figure 1) shows what the pre-filled syringe looks like.

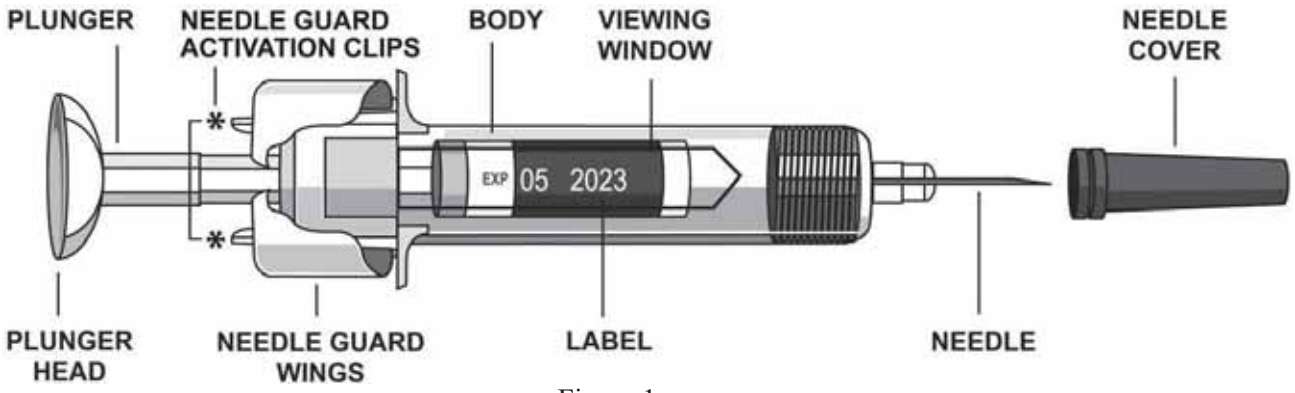


Figure 1

1. Preparing for use of the pre-filled syringe

Hold the pre-filled syringe by the body of the pre-filled syringe

- Do not hold by the plunger head, plunger, needle guard wings, or needle cover.
- Do not pull back on the plunger at any time.
- Do not shake the pre-filled syringe at any time.
- Do not remove the needle cover from the pre-filled syringe until instructed to do so.
- Do not touch the needle guard activation clips (as indicated by asterisks * in figure 1) to prevent prematurely covering the needle with the needle guard.

Check the number of pre-filled syringes
Check the pre-filled syringes to make sure
- the number of pre-filled syringes and strength is correct
  - If your dose is 100 mg, you will get one 100 mg pre-filled syringe
  - If your dose is 200 mg, you will get two 100 mg pre-filled syringes and you will need to give yourself two injections. Choose different sites for these injections and give the injections one right after the other.

Check expiry date (see figure 2)
- Check the expiration date (as indicated by "EXP") on the label by looking through the viewing window located within the body of the pre-filled syringe.
- If you cannot see the expiration date through the viewing window, hold the pre-filled syringe by its body and rotate the needle cover to line up the expiration date to the viewing window.
- You can also check the expiration date printed on the carton.

Do not use the pre-filled syringe if the expiration date has passed. The expiration date refers to the last day of the month. Please contact your doctor or pharmacist for assistance.



Figure 2

Wait 30 minutes to allow pre-filled syringe to reach room temperature

- To ensure proper injection, allow the pre-filled syringe to sit at room temperature outside the box for 30 minutes, out of the reach of children.

Do not warm the pre-filled syringe in any other way (for example, do not warm it in a microwave or in hot water).
Do not remove the pre-filled syringe's needle cover while allowing it to reach room temperature.

Get the rest of your equipment ready

While you are waiting you can get the rest of your equipment ready, including an alcohol swab, a cotton ball or gauze and a sharps container.

Check the liquid in the pre-filled syringe

- Hold the pre-filled syringe by its body with the covered needle pointing downward.
- Look at the liquid through the viewing window of the pre-filled syringe and make sure that it is clear to slightly opalescent (having a pearl-like shine) and colourless to light yellow. The solution can be used if it contains a few small translucent or white particles of protein.
- If you cannot see the liquid through the viewing window, hold the pre-filled syringe by its body and rotate the needle cover to line up the liquid to the viewing window (see figure 2).

Do not use the pre-filled syringe if the liquid is the wrong colour, cloudy, or contains larger particles. If this happens, talk to your doctor or pharmacist.

2. Choosing and preparing the injection site (see figure 3)

- You usually inject the medicine into the front of the middle thighs.
- You can also use the lower stomach (abdomen) below the belly button, except for approximately the 5 cm area directly underneath the belly button.
- Do not inject into areas where the skin is tender, bruised, red, scaly, hard or has scars or stretch marks.
- If multiple injections are required for a single administration, the injections should be administered at different sites on the body.

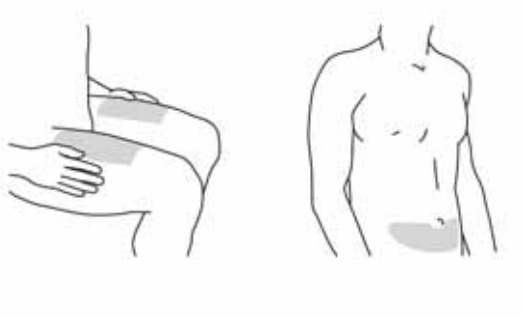


Figure 3

Injection site selection for caregivers (see figure 4)

- If a caregiver is giving you the injection, they can also use the outer area of the upper arms.
- Again, all sites mentioned can be used regardless of your body type or size.

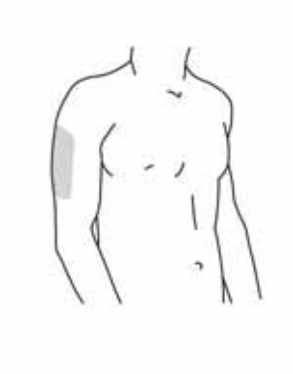


Figure 4

Preparing injection site

- Wash your hands thoroughly with soap and warm water.
- Wipe the injection site with an alcohol swab.
- Allow the skin to dry before injecting. Do not fan or blow on the clean area.

Do not touch this area again before giving the injection.

3. Injecting the medicine

The needle cover should not be removed until you are ready to inject the medicine. The medicine should be injected within 5 minutes after the needle cover has been removed.

Do not touch the plunger during needle cover removal.

Remove the needle cover (see figure 5)

- When you are ready to inject, hold the body of the pre-filled syringe with one hand.
- Pull the needle cover straight off and throw it away after your injection. Do not touch the plunger while you do this.
- You may notice an air bubble in the pre-filled syringe or a drop of liquid at the end of the needle. These are both normal and do not need to be removed.
- Inject the dose promptly after removing the needle cover.

Do not touch the needle or allow it to touch any surface.
Do not use the pre-filled syringe if it is dropped without the needle cover in place. If this happens, please contact your doctor or pharmacist.

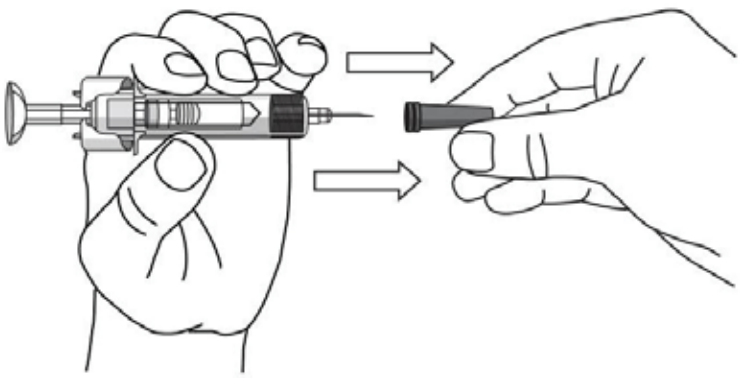


Figure 5

Position the pre-filled syringe to inject

- Hold the body of the pre-filled syringe with one hand between the middle and index fingers and place the thumb on top of the plunger head and use the other hand to gently pinch the area of skin that you previously cleaned. Hold firmly.

Do not pull back on the plunger at any time.

Inject the medicine

- Place the needle at approximately a 45-degree angle to the pinched skin. In a single and swift motion, insert the needle through the skin as far as it will go (see figure 6).

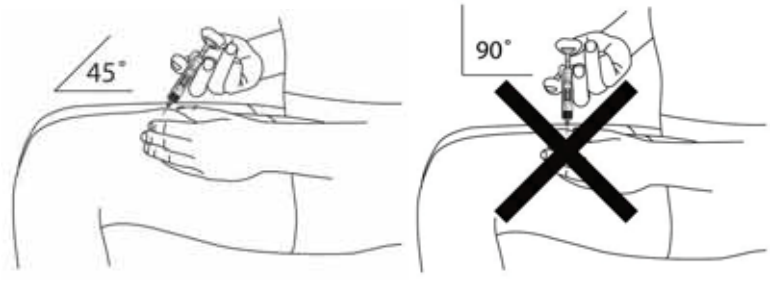


Figure 6

- Inject all of the medicine by pushing in the plunger until the plunger head is completely between the needle guard wings (see figure 7).



Figure 7

- When the plunger is pushed as far as it will go, continue to keep the pressure on the plunger head, take out the needle and let go of the skin (see figure 8).

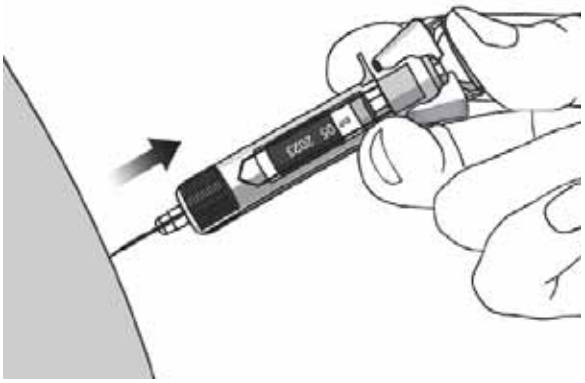


Figure 8

- Slowly take your thumb off the plunger head to allow the empty pre-filled syringe to move up until the entire needle is covered by the needle guard, as shown by the figure 9:

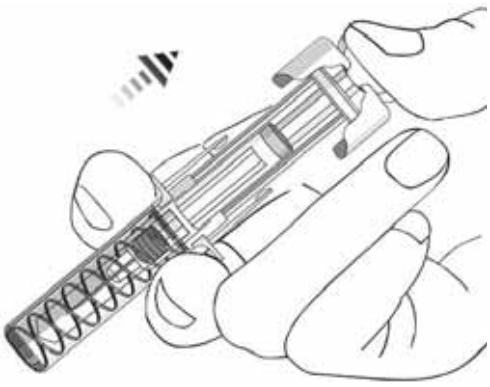


Figure 9

4. After the injection

Use acotton ball or gauze

- There may be a small amount of blood or liquid at the injection site. This is normal.
- You can press a cotton ball or gauze over the injection site and hold for 10 seconds.
- You may cover the injection site with a small adhesive bandage, if necessary.

Do not rub your skin.

Throw the pre-filled syringe away (see figure 10)

- Place your pre-filled syringe in a sharps container straight away. Make sure you dispose of the bin as instructed by your doctor or nurse.

Do not attempt to recap the needle.
Do not ever re-use a pre-filled syringe, for your safety and health and for the safety of others.

If you feel that something has gone wrong with the injection or if you are not sure, talk to your doctor or pharmacist.

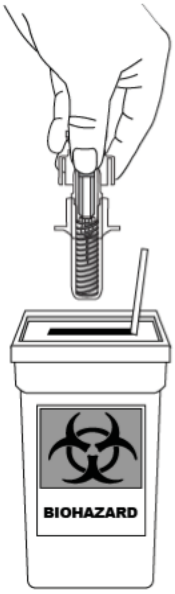


Figure 10

付録 1

製品特性概要

1. 医薬品の名称

プレフィルドペン用 SIMPONI 50 mg 注射液

2. 組成・性状

0.5 mL プレフィルドペン 1 本は，ゴリムマブ*50 mg を含有する。

* 組換え DNA 技術によりマウスハイブリドーマ細胞株から生成されるヒト IgG1κ モノクローナル抗体

作用を有することが知られている添加剤：

各プレフィルドペンは，用量 50 mg あたりソルビトール 20.5 mg を含有する。

添加剤一覧については，セクション 6.1 を参照。

3. 剤形

プレフィルドペン（注射）用注射液　SmartJect。

本品は無色～淡黄色の澄明～僅かに白濁した液である。

4. 臨床的特性

4.1 効能又は効果

関節リウマチ（RA）：

SIMPONI は，メトトレキサート（MTX）との併用で以下の患者の治療に適応となる:

- 中等度～重度の活動性関節リウマチを有する成人のうち MTX などの疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）療法で効果不十分の患者。
- 重度の活動性及び進行性の関節リウマチを有する成人のうち MTX の投与歴がない患者。

SIMPONI は，MTX との併用で，X 線測定による関節損傷の進行度を抑制し，身体機能を改善することが示されている。

若年性特発性関節炎

多発性若年性特発性関節炎（pJIA）

SIMPONI は，MTX との併用で，若年性特発性関節炎を有する小児のうち体重が少なくとも 40kg であり MTX による前治療で効果不十分の患者の治療に適応となる。

乾癬性関節炎（PsA）：

SIMPONI は，単剤又は MTX との併用で，活動性及び進行性の乾癬性関節炎を有する成人患者のうち疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前療法で効果不十分の患者の治療に適応となる。SIMPONI は，多関節対称サブタイプの PsA 患者において，X 線測定による末梢関節損傷の進行度を抑制し（セクション 5.1 参照），身体機能を改善することが示されている。

軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎（AS）

SIMPONI は, 重度の活動性強直性脊椎炎を有する成人のうち前治療で効果不十分の患者の治療に適応となる。

X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎（nr-Axial SpA）

SIMPONI は，C 反応性タンパク質（CRP）の上昇及び/又は磁気共鳴画像（MRI）所見によって示される客観的な炎症症状を有する重度で活動性の X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎を有する成人のうち, 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）で効果不十分の患者又は同薬に忍容性のない患者の治療に適応となる。

潰瘍性大腸炎（UC）

SIMPONI は，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者のうちコルチコステロイド，6-メルカプトプリン（6-MP）又はアザチオプリン（AZA）による前治療で効果不十分の患者，もしくは，これらの薬剤に忍容性がない患者又は医学的禁忌を有する患者の治療に適応となる。

～

4.2 用法及び用量

SIMPONI の使用は，関節リウマチ，多発性若年性特発性関節炎，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎，又は潰瘍性大腸炎の診断及び治療の経験が豊富な有資格の医師の指導及び監督の下で行う。SIMPONI 投与患者には，「患者注意カード（Patient Alert Card）」を付与すること。

用量

関節リウマチ

SIMPONI 50 mg を月 1 回，毎月同日に投与する。

SIMPONI は MTX と併用投与する。

乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，又は X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎

SIMPONI 50 mg を月 1 回，毎月同日に投与する。

上記のすべての適応症について，通常，投与開始後 12～14 週間以内（3～4 回投与後）に臨床的改善が得られることを示唆するデータが得られている。この期間中に治療効果の証拠が認められない患者については，治療継続の可否を再検討すること。

体重が 100 kg を超える患者

上記のすべての適応症について，体重が 100 kg を超える RA，PsA，AS，又は nr-Axial SpA 患者で，3～4 回投与後に十分な臨床的改善が得られない場合は，50 mg 投与と比べて，100 mg 投与では特定の重篤な副作用の危険性が増加することを考慮に入れ（セクション 4.8 参照），ゴリムマブの用量を月 1 回 100 mg に増量することを検

討してもよい。100 mg を 3～4 回投与後に治療効果のエビデンスが認められない患者については，治療継続の可否を再検討すること。

潰瘍性大腸炎

体重が 80 kg 未満の患者

SIMPONI を，初回投与量として 200 mg，2 週間後に 100 mg，その後は 4 週毎に 50 mg 投与する（セクション 5.1 参照）。

体重が 80 kg 以上の患者

SIMPONI を，初回投与量として 200 mg，2 週間後に 100 mg，その後は 4 週毎に 100 mg 投与する（セクション 5.1 参照）。

維持療法中は，診療ガイドラインに従ってコルチコステロイドを漸減してもよい。

通常，投与開始後 12～14 週間以内（4 回投与後）に臨床的改善が得られることを示唆するデータが得られている。この期間中に治療効果が認められない患者については，治療継続の可否を再検討すること。

<u>投与忘れ</u>

注射予定日に患者が SIMPONI の注射を忘れた場合，忘れた投与分は思い出し次第すぐに注射すること。患者には，忘れた分を取り戻すために用量を 2 倍にして注射をしないように指示する。

以降の投与は，以下のガイダンスに従って行うこと。

- 投与の遅れが 2 週間未満の場合は，患者は忘れた分の用量を注射し，本来の投与スケジュールを継続する。
- 投与の遅れが 2 週間以上の場合は，患者は忘れた分の用量を注射し，この注射の日から新たな投与スケジュールを確立する。

<u>特殊集団</u>

高齢者（65 歳以上）

高齢者に対しては用量調整の必要はない。

腎障害及び肝障害

SIMPONI は，これらの患者を対象とした試験が実施されていない。したがって推奨用量はない。

小児集団

pJIA 以外の適応症について，18 歳未満の患者における SIMPONI の安全性及び有効性は確立されていない。

多発性若年性特発性関節炎

体重が少なくとも 40kg ある小児に対して，SIMPONI 50 mg を月 1 回，毎月同日に投与する。

通常，投与開始後 12～14 週間以内（3～4 回投与後）に臨床的改善が得られることを示唆するデータが得られている。この期間中に治療効果の証拠が認められない小児については，治療継続の可否を再検討すること。

用法

SIMPONI は皮下投与で用いる。医師が適切であると判定し，必要に応じて医学的フォローアップが行われる場合，患者に皮下注射の手技について適切な訓練を実施した後に，患者による SIMPONI の自己注射が可能となる。患者には，添付文書に記載されている投与に関する総合指示に従って，SIMPONI の全用量を注射するように指導する。複数回の注射が必要な場合は，注射部位を変えて投与すること。

投与に関する指示は，セクション 6.6 を参照。

4.3 禁忌

有効成分又は添加剤に対する過敏症は，セクション 6.1 に記載されている。

活動性結核（TB）又は他の重症感染症（敗血症など），及び日和見感染症（セクション 4.4 参照）。

中等度～重症の心不全（NYHA 分類 III 又は IV）（セクション 4.4 参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

感染症

SIMPONI の投与前，投与中，投与後に，結核などの感染症に関して患者を慎重に観察する。ゴリムマブの排泄には最高 5 カ月を要する可能性があるため，5 カ月間は観察を行うこと。患者が重篤な感染症や敗血症を発現した場合は，SIMPONI 投与を継続してはならない（セクション 4.3 参照）。

SIMPONI は，臨床的に重大な活動性感染症が認められる患者には投与しないこと。慢性又は再発性の感染症の既往歴のある患者では，SIMPONI 投与については慎重に検討する。患者には必要に応じて，感染症の潜在的危険因子について情報を提供し，またその曝露を避けるようにする。

TNF 阻害剤投与患者は，重篤な感染症にかかりやすい。

SIMPONI を投与された患者で，致死性を含む，細菌感染症（敗血症，肺炎など），マイコバクテリア感染症（結核など），深在性真菌感染症，日和見感染症が報告されている。これらの重篤な感染症の一部は併用免疫抑制療法を施行された患者で発現しており，このような療法下では，患者は基礎疾患に加えて感染症に易罹患性となる可能性がある。SIMPONI 投与期間中に新たな感染症を発現した患者については慎重に観察し，十分な診断的評価を行うこと。患者が新たに重篤な感染症又は敗血症を発現した場合は SIMPONI 投与を中止し，抗菌薬又は抗真菌薬による治療を開始し，その感染症がコントロールされるまで継続する。

ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症，ブラストミセス症などの深在性真菌感染症が流行している地域に居住又は渡航する患者では，SIMPONI 投与開始前に，これに伴う有益性と危険性を慎重に検討すること。

危険性が高い患者が SIMPONI の投与を受け，重篤な全身性疾患を発症した場合は，深在性真菌感染を疑うべきである。診断及び抗真菌薬による経験的治療については，可能であれば，深在性真菌感染症患者の治療に関する専門知識を持つ医師の意見を求めた上で実施すること。

結核

SIMPONI 投与患者で結核が報告されている。これら報告の多くは，局所性又は播種性の肺外結核である点に留意すること。

SIMPONI 投与開始前には，活動性結核及び非活動性（「潜伏」）結核のいずれに関しても，すべての患者を評価する。この評価には，結核の既往歴又は過去に結核患者と接触した可能性，及び，過去及び/又は現在の免疫抑制療法，などの詳細な既往歴を含める。すべての患者に対し，適切なスクリーニング検査（ツベルクリン皮膚検査，血液検査，胸部 X 線検査など）を実施する（各地域の推奨事項を適用してもよい)。これら検査の実施については，患者注意カードに記録することが推奨される。処方者は，ツベルクリン皮膚検査の結果は，特に重篤な疾患を有する患者又は免疫機能が低下した患者では偽陰性になる危険性があることに注意すること。

活動性結核と診断された場合，SIMPONI 投与を開始してはならない（セクション 4.3 参照)。

潜伏結核が疑われる場合は，結核治療の専門知識を有する医師の意見を求める。下記状況のいずれの場合においても，SIMPONI 投与の有益性と危険性のバランスをきわめて慎重に考慮すること。

非活動性（「潜伏」）結核と診断された場合は，SIMPONI 投与を開始する前に，抗結核療法による潜伏結核の治療を，各地域の推奨事項に従って開始する。

複数の又は重大な結核の危険因子を有し，潜伏結核の検査が陰性の患者は，SIMPONI の投与開始前に抗結核療法を考慮する。潜伏結核又は活動性結核の既往歴を有し，適切な治療経過が確認できない患者に対しても，SIMPONI の投与開始前に抗結核療法を考慮する。

潜伏結核の治療中及び治療後の SIMPONI 投与患者で，活動性結核の症例が認められている。SIMPONI 投与患者のうち, 潜伏結核の検査が陰性であった患者, 潜伏結核治療中の患者, 又は結核感染の治療歴がある患者では，活動性結核の徴候及び症状を慎重に観察すること。

結核を示唆する徴候や症状（持続性の咳嗽，消耗/体重減少，微熱など）が SIMPONI 投与中又は投与後に発現した全患者に対して，医師の診断を受けるよう指導する。

<u>B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化</u>

SIMPONI を含む TNF 拮抗薬を投与された患者のうち，B 型肝炎ウイルスの慢性キャリア（すなわち，表面抗原陽性）の患者において，同ウイルスの再活性化が認められている。なかには致死的な症例も認められている。

SIMPONI 投与を開始する前に，患者に対して HBV 感染の検査を実施すること。HBV 感染の検査が陽性であった患者については，B 型肝炎治療の専門知識を有する医師の診察が推奨される。

SIMPONI の投与が必要な HBV キャリアは，治療中及び治療終了後数カ月間にわたり，HBV 感染再活性化の徴候及び症状について慎重に観察する。HBV 再活性化を予防するために抗ウイルス療法と TNF 拮抗薬療法との併用療法を受けている HBV キャリアの患者に関する十分なデータはない。HBV が再活性化した患者では, SIMPONI 投与を中止し，抗ウイルス療法及び適切な支持療法を開始すること。

<u>悪性腫瘍及びリンパ増殖性障害</u>

悪性腫瘍の発現に TNF 阻害剤療法が果たす潜在的役割は不明である。現在既知の情報によると，TNF 阻害剤投与患者がリンパ腫，白血病又は他の悪性腫瘍を発現する潜在的危険性を排除することはできない。悪性腫瘍の既往歴を有する患者に対する TNF 阻害剤療法，又は悪性腫瘍を発症した患者に対する TNF 阻害剤投与の継続に関しては，慎重に検討すること。

小児の悪性腫瘍

TNF 阻害剤を投与した小児，青年，若年成人（22 歳以下，投与開始年齢は 18 歳以下）において悪性腫瘍（一部は致死的）が，市販後調査で報告されている。症例の約半数はリンパ腫であった。他の症例は，まれな悪性腫瘍を含む様々な悪性腫瘍であり，通常は免疫抑制を伴っていた。TNF 阻害剤を投与された小児及び青年が悪性腫瘍を発現する危険性は排除できない。

リンパ腫及び白血病

SIMPONI を含むすべての TNF 阻害剤に関する臨床試験の比較対照期間において，対照患者に比して抗 TNF 療法施行患者でリンパ腫が多く観察された。RA，PsA 及び AS に関する SIMPONI 第 IIb 相及び第 III 相試験では，SIMPONI 投与患者におけるリンパ腫発現率は，一般集団で予測される発現率よりも高かった。SIMPONI 投与患者では，白血病の症例も報告されている。活動性の高い炎症性疾患を長期間有する関節リウマチ患者はリンパ腫や白血病の背景リスクが高く，リスク推定が難しくなる。

他の TNF 阻害剤投与患者では，肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTCL）の市販後症例がまれに報告されている（セクション 4.8 参照）。このまれなタイプの T 細胞リンパ腫は，非常にアグレッシブな疾患経過をたどり，通常は致死的である。大半の症例が青年及び若年成人男性であり，ほぼ全員が炎症性腸疾患に対してアザチオプリン（AZA）又は 6-メルカプトプリン（6-MP）との併用投与を受けていた。AZA 又は 6-MP と SIMPONI の併用に伴うこの潜在的な危険性を慎重に検討すること。TNF 阻害剤投与患者における肝脾 T 細胞リンパ腫発症リスクを排除することはできない。

リンパ腫以外の悪性腫瘍

RA，PsA，AS，及び UC に関する SIMPONI 第 IIb 相及び第 III 相試験の比較対照期間において，非リンパ腫悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は SIMPONI 投与群と対照群の間で同様であった。

結腸の異形成/結腸癌

ゴリムマブ投与が結腸の異形成又は結腸癌発症の危険性に影響を与えるかどうかは不明である。結腸の異形成又は結腸癌の危険性が高い（潰瘍性大腸炎を長期間有する患者，原発性硬化性胆管炎患者など）又は結腸の異形成又は結腸癌の既往歴を有するすべての潰瘍性大腸炎患者には，治療前及び疾患経過の全期間を通して結腸の異形成のスクリーニング検査を定期的に実施すること。本検査には，各地域の推奨事項に従った結腸内視鏡検査及び生検を含めること。大腸異形成と新たに診断された SIMPONI 投与患者では，個々の患者に対する危険性と有益性を慎重に評価しなければならず，また，治療継続の可否を検討すること。

重度の持続型喘息患者における SIMPONI の使用を評価した探索的臨床試験において，対照群と比較して SIMPONI 投与患者で悪性腫瘍が多く報告された（セクション 4.8 参照）。この結果の有意性は不明である。

中等度～重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に別の抗 TNF 薬インフリキシマブの投与を評価した探索的臨床試験では，対照患者と比較してインフリキシマブ投与患者で悪性腫瘍（多くは肺及び頭頸部）が多く報告された。いずれの患者も多量の喫煙歴を有していた。したがって，COPD 患者，ならびに多量喫煙のために悪性腫瘍の危険性が高い患者に TNF 拮抗薬を投与する場合は注意すること。

皮膚癌

SIMPONI を含む TNF 阻害剤を投与した患者で黒色腫及びメルケル細胞癌が報告されている。（セクション 4.8 参照）。特に皮膚癌の危険因子を有する患者については，定期的な皮膚検査が推奨される。

うっ血性心不全（CHF）

SIMPONI を含む TNF 阻害剤に関しては，うっ血性心不全（CHF）の悪化及び CHF の新規発症の症例が報告されている。なかには致死的な症例も認められた。別の TNF 拮抗薬を投与した臨床試験では，うっ血性心不全（CHF）の悪化及び CHF による死亡率の上昇が認められている。SIMPONI に関する CHF 患者を対象とした試験は実施されていない。SIMPONI は，軽度の心不全（NYHA 分類 I 又は II）を有する患者には慎重に投与すること。患者は慎重に観察し，新たに心不全を発症した患者や心不全の症状が悪化した患者に対しては，SIMPONI の投与を中止しなければならない（セクション 4.3 参照）。

神経性事象

SIMPONI を含む TNF 阻害剤の使用は，多発性硬化症及び末梢神経系脱髄疾患などの中枢神経系脱髄疾患の臨床症状及び/又は X 線所見の出現又は悪化の症例に関連している。既存の，又は最近発現した脱髄疾患を有する患者では，SIMPONI 投与を開始する前に，抗 TNF 療法の有益性と危険性を慎重に検討すること。

これらの疾患が発症した場合は，SIMPONI 投与の中止を考慮すること（セクション 4.8 参照）。

手術

関節形成術などの外科的手術を受けた患者に対する SIMPONI 投与の安全性に関する経験は少ない。外科的手術を計画している場合は，SIMPONI の半減期が長いことを考慮に入れること。手術が必要な SIMPONI 投与中の患者では，感染症を慎重に観察し，適切な措置をとること。

免疫抑制

SIMPONI を含め TNF 阻害剤には，感染及び悪性腫瘍に対する宿主防衛に影響を及ぼす可能性が存在する。これは，TNF が炎症を媒介し，細胞免疫応答を調整することによる。

自己免疫プロセス

抗 TNF 療法により TNF α が相対的に欠乏すると，自己免疫プロセスが開始される場合がある。SIMPONI 投与後に患者がループス様症候群を示唆する症状を発症し，二本鎖 DNA に対する抗体が陽性の場合は，SIMPONI 投与は中止する（セクション 4.8 参照）。

血液学的反応

市販後に，TNF 阻害剤投与患者において汎血球減少症，白血球減少症，好中球減少症，再生不良性貧血，血小板減少症が報告されている。臨床試験では SIMPONI 投与による汎血球減少症などの血球減少症の報告はまれである。全患者に対して，血液疾患を示唆する徴候や症状（持続性の発熱，挫傷，出血，蒼白など）を発現した場合は直ちに治療を受けるように勧めること。重大な血液学的異常が認められた患者に対しては，SIMPONI 投与の中止を検討する。

TNF 拮抗薬とアナキンラの併用投与

アナキンラと他の TNF 阻害剤であるエタネルセプトを併用した臨床試験において，重篤な感染症及び好中球減少症が見られ，臨床効果の増強は認められなかった。この併用投与で見られた有害事象の特性から，アナキンラと他の TNF 阻害剤との併用でも同様の毒性が生じる可能性がある。したがって，SIMPONI とアナキンラとの併用は推奨されない。

TNF 拮抗薬とアバタセプトとの併用投与

臨床試験では，TNF 拮抗薬とアバタセプトとを併用投与した場合，TNF 拮抗薬単独投与と比較して，感染症（重篤な感染症を含む）の危険性が高く，臨床効果の増強は認められなかった。SIMPONI とアバタセプトとの併用は推奨されない。

他の生物学的治療薬との併用投与

SIMPONI と同じ適応症の治療における SIMPONI と他の生物学的治療薬との併用に関しては，情報が不足している。SIMPONI とこれらの生物学的製剤との併用は，感染の危険性増加の可能性及び他の薬理学的相互作用の危険性の潜在的可能性のため，推奨されない。

生物学的 DMARD 間の薬剤変更

ある生物学的製剤から別の生物学的製剤に変更した際は，生物学的活性の重複により感染などの有害事象の危険性がさらに高まるおそれがあるため，注意を払い，患者を継続して観察すること。

ワクチン接種/治療用感染病原体

生ワクチンを除き，SIMPONI 投与患者へのワクチン併用は可能である（セクション 4.5 及び 4.6 参照）。抗 TNF 療法を受けている患者では，生ワクチン接種に対する反応又は生ワクチンによる感染の二次伝播に関するデータは限られている。生ワクチンの使用は，播種性感染症などの感染症を引き起こす可能性がある。

弱毒生菌などの治療用感染病原体の使用（癌治療のための BCG 膀胱内注入など）も播種性感染症などの感染症を引き起こす可能性がある。治療用感染病原体は SIMPONI と同時に投与しないことが推奨される。

アレルギー反応

市販後の経験では，SIMPONI 投与後の重篤な全身過敏症反応（アナフィラキシー反応を含む）が報告されている。このような反応のなかには，SIMPONI 初回投与後に発現したものもあった。アナフィラキシー反応や他の重篤なアレルギー反応が発現した場合，SIMPONI 投与を直ちに中止し，適切な治療を開始すること。

ラテックス過敏症

プレフィルドペンのニードルキャップは，ラテックスを含有する乾燥天然ゴムから製造されているため，ラテックスに対する過敏症を有する患者ではアレルギー反応の原因となる可能性がある。

特殊集団

高齢者（65 歳以上）

RA，PsA，AS，及び UC に関する第 III 相試験では，SIMPONI を投与された 65 歳以上の患者と若年患者との間で，有害事象（AE），重篤な有害事象（SAE），及び重篤な感染症に関して全般的な差は観察されなかった。しかし，高齢者に投与する場合は注意が必要であり，感染症の発現に関しては特に注意が必要である。nr-Axial SpA 試験には，45 歳以上の患者は含まれていなかった。

腎障害及び肝障害

腎機能不全又は肝機能不全患者における SIMPONI に関する特別な試験は実施されていない。肝機能不全患者に対しては慎重に SIMPONI を投与すること（セクション 4.2 参照）。

小児

ワクチン接種

可能であれば，小児患者においては，SIMPONI 投与開始前に現行の予防接種ガイドラインに従った全予防接種を受けることが推奨される。

添加剤

SIMPONI はソルビトール（E420）を含有している。まれな遺伝疾患であるフルクトース不耐症を有する患者には SIMPONI を投与してはならない。

投薬過誤の可能性

SIMPONI は，皮下投与用として 50 mg 及び 100 mg の含量で登録されている。用量で示されたとおりに適切な含量を投与することが重要である（セクション 4.2 参照）。適切な用量を投与するよう注意し，患者への過少量投与又は過量投与を確実に避けること。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

相互作用に関する試験は実施されていない。

他の生物学的治療薬との併用

SIMPONI と，SIMPONI と適応症が同じアナキンラやアバタセプトなどの他の生物学的治療薬との併用投与は推奨されない（セクション 4.4 参照）。

生ワクチン/治療用感染病原体

生ワクチンは SIMPONI と同時に投与しないこと（セクション 4.4 及び 4.6 参照）。

治療用感染病原体は SIMPONI と同時に投与しないこと（セクション 4.4 参照）。

メトトレキサート

RA，PsA，AS 患者における MTX との併用により定常状態での SIMPONI のトラフ濃度が高値になったとしても，データでは SIMPONI 及び MTX のいずれの用量調整の必要性も示唆されていない（セクション 5.2 参照）。

4.6 受胎能，妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は妊娠を避けるために適切な避妊法を利用し，ゴリムマブの最終投与後 6 カ月以上は避妊を継続する必要がある。

妊婦

妊婦へのゴリムマブ投与に関する十分なデータはない。ゴリムマブは TNF を阻害するため，妊娠期間中にゴリムマブを投与すると新生児の正常な免疫応答が影響を受ける可能性がある。動物試験では，妊娠，胚・胎児の発達，分娩又は生後発育に関して直接的又は間接的な有害作用は示されなかった（セクション 5.3 参照）。妊婦へのゴリムマブの投与は推奨されない。ゴリムマブの妊婦に対する投与は，明らかに必要な場合のみとすること。

ゴリムマブは胎盤を通過する。妊娠中に TNF 阻害モノクローナル抗体を投与した女性から出生した乳児では，最長で投与 6 カ月後まで血清中から抗体が検出されている。その結果，これらの乳児では感染の危険性が高まるおそれがある。妊娠中の母親へのゴリムマブ最終投与から 6 カ月間は，子宮内でゴリムマブに曝露された乳児に対する生ワクチンの投与は推奨されない（セクション 4.4 及び 4.5 参照）。

授乳婦

ゴリムマブのヒト母乳中への移行，又は経口摂取後の全身吸収は不明である。サルではゴリムマブは乳汁中に移行することが示されており，ヒト免疫グロブリンは母乳中に移行するため，ゴリムマブ投与期間中及び投与後少なくとも 6 カ月間は授乳してはならない。

受胎能

ゴリムマブでは，動物生殖発生試験は実施されていない。マウスを対象とし，マウス TNFα の機能活性を選択的に阻害する類似抗体を用いた生殖発生試験では，受胎能に関連する影響は認められなかった（セクション 5.3 参照）。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

SIMPONI は，運転及び機械操作能力に軽度の影響を及ぼす可能性がある。SIMPONI 投与により浮動性めまいが発現する可能性がある（セクション 4.8 参照）。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

RA，PsA，AS，nr-Axial SpA，及び UC を対象としたピボタル試験の比較対照期で最も高頻度に発現した副作用（ADR）は上気道感染で，ゴリムマブ投与患者の 12.6%で報告されたのに対し，対照患者では 11.0%であった。ゴリムマブに関して現在までに報告されている最も重篤な ADR は，重篤な感染症（敗血症，肺炎，結核，深在

性真菌感染症，日和見感染症など），脱髄疾患，HBV 再活性化，CHF，自己免疫プロセス（ループス様症候群），血液学的反応，重篤な全身過敏症反応（アナフィラキシー反応を含む），脈管炎，リンパ腫及び白血病である（セクション 4.4 参照）。

副作用一覧表

ゴリムマブを用いた臨床試験で観察された副作用（ADR）及び世界各地での販売後使用で報告された ADR を表 1 に記載する。ADR は，器官別大分類の欄の頻度項目の後に記載されている。頻度の定義は，非常に多い（≥1/10），多い（≥1/100，<1/10），多くない（≥1/1,000，<1/100），まれ（≥1/10,000，<1/1,000），非常にまれ（<1/10,000），不明（得られたデータからは推定不能）とする。各頻度グループ内の副作用は重症度が高い順に示している。

表 1
ADR 一覧表

感染症および寄生虫症		
	非常に多い：	上気道感染（鼻咽頭炎，咽頭炎，喉頭炎，鼻炎）
	多い：	細菌感染（蜂巣炎など），下気道感染（肺炎など），ウイルス感染（インフルエンザ，ヘルペスなど），気管支炎，副鼻腔炎，表在性真菌感染，膿瘍 敗血症性ショックを含む敗血症，腎盂腎炎
	多くない：	結核，日和見感染症（侵襲性真菌感染症［ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症，ニューモシスティス症］，細菌感染，非定型マイコバクテリア感染，原虫感染など），B 型肝炎ウイルスの再活性化，細菌性関節炎，感染性滑液包炎
	まれ：	
良性，悪性および詳細不明の新生物		
	多くない：	新生物（皮膚癌，扁平上皮癌，メラノサイト性母斑など）
	まれ：	リンパ腫，白血病，黒色腫，メルケル細胞癌
	不明：	肝脾Ｔ細胞リンパ腫*
血液およびリンパ系障害		
	多い：	貧血
	多くない：	白血球減少症，血小板減少症，汎血球減少症
	まれ：	再生不良性貧血
免疫系障害		
	多い：	アレルギー反応（気管支痙攣，過敏症，蕁麻疹），自己抗体陽性
	まれ：	重篤な全身性過敏症反応（アナフィラキシー反応を含む），血管炎（全身性），サルコイドーシス
内分泌障害		
	多くない：	甲状腺障害（甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，甲状腺腫など）
代謝および栄養障害		
	多くない：	血中ブドウ糖増加，脂質増加
精神障害		
	多い：	うつ病，不眠症

神経系障害	
多い：	浮動性めまい，頭痛，錯感覚
多くない：	平衡障害
まれ：	脱髄疾患（中枢神経系及び末梢神経系），味覚異常
眼障害	
多くない：	視覚障害（霧視，視力減退など），結膜炎，眼のアレルギー（そう痒症，刺激症状など）
心臓障害	
多くない：	不整脈，虚血性冠動脈障害
まれ：	うっ血性心不全（新規発症または悪化）
血管障害	
多い：	高血圧
多くない：	血栓症（深部静脈血栓症，大動脈血栓症など），潮紅
まれ：	レイノー現象
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
多い：	喘息および関連症状（喘鳴，気管支反応性亢進など）
多くない：	間質性肺疾患
胃腸障害	
多い：	消化不良，消化器痛，腹痛，悪心，消化管炎症性障害（胃炎，結腸炎など），口内炎
多くない：	便秘，胃食道逆流性疾患
肝胆道系障害	
多い：	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
多くない：	胆石症，肝障害
皮膚および皮下組織障害	
多い：	そう痒症，発疹，脱毛症，皮膚炎
多くない：	水疱性皮膚反応，乾癬（新規発症または既存乾癬の悪化，手掌/足底および膿疱性の乾癬），蕁麻疹
まれ：	皮膚剥脱，血管炎（皮膚）
筋骨格系および結合組織障害	
まれ：	ループス様症候群
腎および尿路障害	
まれ：	膀胱障害，腎障害
生殖系および乳房障害	
多くない：	乳房障害，月経障害
全身障害および投与局所様態	
多い：	発熱，無力症，注射部位反応（注射部位紅斑，蕁麻疹，硬結，疼痛，挫傷，そう痒症，刺激，錯感覚など），胸部不快感 治癒不良
まれ：	
傷害，中毒および処置合併症	
多い：	骨折

*：他の TNF 阻害剤で認められている。

特定の副作用に関する説明

感染症

ピボタル試験の比較対照期で最も高頻度に発現した副作用は上気道感染で，ゴリムマブ投与患者の 12.6%（100 被験者・年あたりの発現率：60.8，95%CI：55.0～67.1）で報告されたのに対し，対照患者では 11.0%（100 被験者・年あたりの発現率：54.5，95%CI：46.1～64.0）であった。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，上気道感染の 100 被験者・年あたりの発現率は 36.0 事象，ゴリムマブ投与患者に対する 95%CI は 34.9～37.2 であった。

ピボタル試験の比較対照期において，感染は，ゴリムマブ投与患者の 23.0%（100 被験者・年あたりの発現率：132.0, 95%CI : 123.3～141.1）で観察されたのに対し，対照患者では 20.2%（100 被験者・年あたりの発現率 : 122.3, 95%CI：109.5～136.2）であった。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，上気道感染の 100 被験者・年あたりの発現率は 83.5 事象，ゴリムマブ投与患者に対する 95%CI は 81.8～85.3 であった。

RA，PsA，AS，及び nr-Axial SpA 試験の対照期間において，ゴリムマブ投与患者の 1.2%及び対照薬投与患者の 1.2%で重篤な感染症が観察された。RA，PsA，AS，及び nr-Axial SpA 試験における重篤な感染症の 100 被験者・年あたりの発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与群で 7.3（95%CI : 4.6～11.1），ゴリムマブ 50 mg 投与群で 2.9（95% CI: 1.2～6.0），及びプラセボ投与群で 3.6（95% CI: 1.5～7.0）であった。ゴリムマブによる寛解導入に関する UC 試験の対照期間において，重篤な感染症は，ゴリムマブ投与患者の 0.8%に観察されたのに対し，対照薬投与患者では 1.5%であった。ゴリムマブ投与患者で観察された重篤な感染症には，結核，敗血症や肺炎などの細菌感染症，深在性真菌感染症，及びその他の日和見感染があった。これらの感染症には致死性の感染症も含まれた。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらのピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，日和見感染や肺炎などの重篤な感染症の発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者の方がゴリムマブ 50 mg 投与患者よりも高かった。すべての重篤な感染症の 100 被験者・年あたりの発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者で 4.3（95% CI: 3.8～4.8），ゴリムマブ 50 mg 投与患者で 2.6（95% CI: 2.1～3.2）であった。

悪性腫瘍

リンパ腫

ピボタル試験期間中のゴリムマブ投与患者におけるリンパ腫発現率は，一般集団で予測される発現率よりも高かった。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，リンパ腫の発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者の方がゴリムマブ 50 mg 投与患者よりも高かった。被験者 9 例（ゴリムマブ 50 mg 投与群 1 例，ゴリムマブ 100 mg 投与群 8 例）がリンパ腫と診断され，経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は，ゴリムマブ 50 mg 及び 100 mg がそれぞれ 0.03 事象（0.00～0.16）及び 0.12 事象（0.05, 0.24），プラセボが 0.00 事象（0.00～0.59）であった。リンパ腫の大半は，抗 TNF 薬曝露歴を有する罹病期間が長い難治性患者を組入れた GO-AFTER 試験で発現した（セクション 4.4 参照）。

リンパ腫以外の悪性腫瘍

ピボタル試験の比較対照期間及び約 2 年の経過観察における非リンパ腫悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，ゴリムマブ投与群と対照群の間で同様であった。約 2 年の経過観察における非リンパ腫悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，一般集団と同様であった。

経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，プラセボ投与群 5 例，ゴリムマブ 50 mg 投与群 10 例及びゴリムマブ 100 mg 投与群 29 例が非黒色腫皮膚癌と診断され，経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は全ゴリムマブで 0.38（0.27～0.52），プラセボで 0.90（0.29～2.10）であった。

経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，プラセボ投与群 5 例，ゴリムマブ 50 mg 投与群 19 例及びゴリムマブ 100 mg 投与群 30 例が悪性黒色腫，非黒色腫皮膚癌，及びリンパ腫と診断され，経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は全ゴリムマブで 0.47（0.35～0.63），プラセボで 0.90（0.29～2.10）であった（セクション 4.4 参照）。

臨床試験で報告された喘息に関する症例

探索的臨床試験では，重度持続性喘息患者に対し，0 週時に負荷用量（割付け投与量の 150%）のゴリムマブを皮下投与し，続いて，ゴリムマブ 200 mg，ゴリムマブ 100 mg，ゴリムマブ 50 mg のいずれかを 4 週毎に 52 週時まで皮下投与した。全ゴリムマブ投与群（n = 230）で 8 例の悪性腫瘍が発現したが，プラセボ投与群（n = 79）では発現がなかった。リンパ腫が 1 例，非黒色腫皮膚癌が 2 例，その他の悪性腫瘍が 5 例で報告された。発現率が特に高い悪性腫瘍の種類は認められなかった。

本試験のプラセボ対照試験期間中，経過観察 100 被験者・年あたりの全悪性腫瘍の発現率（95%CI）はゴリムマブ群で 3.19（1.38～6.28）であった。本試験では，ゴリムマブ投与被験者の経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は，リンパ腫が 0.40（0.01～2.20），非黒色腫皮膚癌が 0.79（0.10～2.86）で，その他の悪性腫瘍が 1.99（0.64～4.63）であった。プラセボ被験者については，これら悪性腫瘍の経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は，0.00（0.00～2.94）であった。これらの結果の有意性は不明である。

神経性事象

経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，脱髄の発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者の方がゴリムマブ 50 mg 投与患者よりも高かった（セクション 4.4 参照）。

肝酵素上昇

RA 及び PsA ピボタル試験の比較対照期間では，軽度の ALT 上昇「正常上限値（ULN）の>1 倍～<3 倍」が認められた患者は，RA 及び PsA 試験におけるゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった（患者の 22.1%対 27.4%）。一方, AS 及び nr-Axial SpA 試験では, 軽度の ALT 上昇が認められた患者は, ゴリムマブ投与患者（26.9%）の方が対照患者（10.6%）よりも多かった。経過観察の中央値が約 5 年であった RA 及び PsA ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，軽度 ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった。ゴリムマブによる導入寛解に関する UC ピボタル試験の比較対照期間では，軽度の ALT 上昇「正常上限値（ULN）の>1 倍～<3 倍」が認められた患者は，RA 及び PsA 試験におけるゴリムマブ投与患者と対照患者で

同程度であった（それぞれ，患者の 8.0%対 6.9%）。経過観察の中央値が約 1 年であった UC ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において, 本 UC 試験の寛解維持療法期間中の軽度 ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者で 19.4%であった。

RA 及び AS ピボタル試験の比較対照期間では, ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇はまれで, また対照患者（0.0%）よりもゴリムマブ投与患者（0.4～0.9%）で高頻度に認められた。このような傾向は PsA 患者では観察されなかった。経過観察の中央値が約 5 年であった RA，PsA 及び AS ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった。全般的に，これらの数値の上昇は症状を伴わず, ゴリムマブの投与を継続しても中止しても, あるいは併用薬を変更しても，異常値は低下又は解消した。ゴリムマブによる導入寛解に関する UC ピボタル試験の比較対照期間では，ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇が認められた患者は，RA 及び PsA 試験におけるゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった（それぞれ，患者の 0.3%対 1.0%）。経過観察の中央値が約 1 年であった UC ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において, 本 UC 試験の寛解維持療法期間中の ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者で 0.7%であった。

RA，PsA，AS，及び nr-Axial SpA ピボタル試験では，すでに肝機能異常値を示し，交絡因子となる医薬品とゴリムマブの併用投与を受けた RA 試験の患者 1 例が，黄疸を伴う非感染性の致死性肝炎を発現した。寄与因子又は増悪因子としてのゴリムマブの役割を排除することはできない。

注射部位反応

ピボタル試験の比較対照期間では，注射部位反応を発現したゴリムマブ投与患者は 5.4%であったのに対し，対照患者では 2.0%であった。ゴリムマブに対する抗体の存在が，注射部位反応の危険性を高めた可能性がある。注射部位反応の大半は軽度又は中等度であり，最も高頻度に発現した症状は注射部位紅斑であった。注射部位反応により，ゴリムマブ投与中止が必要とされることはなかった。

RA，PsA，AS，nr-Axial SpA，及び重度持続性喘息を対象とした第 IIb 相及び/又は第 III 相試験，ならびに UC を対象とした第 II/III 相試験では，アナフィラキシー反応を発現したゴリムマブ投与患者は認められなかった。

自己免疫抗体

ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間の経過観察 1 年間において, ゴリムマブ投与患者の 3.5%及び対照患者の 2.3%が，新たに ANA 陽性（1:160 以上の力価）となった。ベースラインで抗 dsDNA 陰性であった患者で，経過観察の 1 年間に陽性化した患者は低頻度であった。

小児集団

多発性若年性特発性関節炎

ゴリムマブの安全性に関して，2～17 歳の pJIA 患者 173 例を対象とした第 III 相試験が実施されている。経過観察の平均期間は約 2 年であった。当該試験で報告された有害事象の種類及び頻度は，成人を対象とした RA 試験でみられた有害事象の種類及び頻度と概ね同様であった。

副作用が疑われる場合の報告

医薬品承認後の副作用疑いの報告は重要である。このことにより，その医薬品の有益性と危険性のバランスのモニタリング継続が可能になる。医療専門家は，付属文書Ⅴに記載の全国報告システム（national reporting system）を介して，あらゆる副作用疑いを報告することが求められている。

4.9 過量投与

用量規制毒性を設定しない臨床試験において，最大 10 mg/kg が単回静脈内投与された。過量投与の場合は，副作用の徴候，症状の有無について患者を観察し，適切な対症療法を直ちに実施することが推奨される。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：免疫抑制剤，腫瘍壊死因子 α（TNFα）阻害剤，ATC コード: L04AB06

作用機序

ゴリムマブはヒトモノクローナル抗体であり，生物学的活性型である可溶性ヒト TNF 及び膜型ヒト TNF と高親和性を有し，安定した複合体を形成して，TNF の受容体への結合を阻害する。

薬力学的作用

ヒト TNF にゴリムマブが結合すると，ヒト内皮細胞の接着分子 E-セレクチン，血管細胞接着分子（VCAM）-1，及び細胞間接着分子（ICAM）-1 の細胞表面における TNF-α 誘発性の発現が中和されることが明らかになった。また，in vitro では，ゴリムマブにより，ヒト内皮細胞のインターロイキン（IL）-6，IL-8，顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）の TNF 誘発性の分泌も抑制された。

プラセボ群と比較して C 反応性タンパク質（CRP）濃度の改善が認められ，SIMPONI 投与により，プラセボと比較して，IL-6，ICAM-1，マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）-3，血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の血清中濃度がベースラインから有意に低下した。さらに，RA 患者及び AS 患者では TNF-α 濃度が低下し，PsA 患者では IL-8 濃度が低下した。これらの変化は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められ，全般的に 24 週時まで持続した。

臨床効果

関節リウマチ

SIMPONI の有効性は，1500 例以上を対象とした 3 つの多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験において実証された。患者は，18 歳以上でスクリーニングの 3 カ月以上前に米国リウマチ学会（ACR）の基準に従い中等度～重症の活動性 RA と診断され，腫脹関節を 4 関節以上，疼痛関節を 4 関節以上有する者とされた。SIMPONI 又はプラセボは，4 週毎に皮下投与された。

GO-FORWARD 試験では，15 mg/週以上の MTX の安定用量投与にも関わらず活動性 RA を有し，抗 TNF 薬の投与歴がない患者 444 例が評価された。患者は，プラセボ+MTX，SIMPONI 50 mg+MTX，SIMPONI 100 mg+MTX，

SIMPONI 100 mg+プラセボのいずれかを投与する群に無作為化された。プラセボ+MTX 投与患者は，24 週時後に SIMPONI 50 mg+ MTX 投与に切り替えられ，52 週時には非盲検長期継続投与期に移行した。

GO-AFTER 試験では，抗 TNF 薬アダリムマブ，エタネルセプト，インフリキシマブのうち，1 種類以上の投与歴を有する患者 445 例が評価された。患者は，プラセボ，SIMPONI 50 mg，SIMPONI 100 mg の投与群に無作為化された。試験期間中，MTX，サラゾスルファピリジン（SSZ），及び/又はヒドロキシクロロキン（HCQ）による DMARD 併用療法の継続は許容された。前治療の抗 TNF 療法中止の理由として報告されたのは，有効性の欠如（58%），忍容性不良（13%），及び/又は安全性又は有効性以外の理由（29%，主に経済的理由）であった。

GO-BEFORE 試験では, MTX 未投与で, 抗 TNF 薬の投与歴がない活動性 RA 患者 637 例が評価された。患者は，プラセボ+MTX，SIMPONI 50mg+MTX，SIMPONI 100mg+MTX，SIMPONI 100mg+プラセボのいずれかを投与する群に無作為化された。52 週時に，プラセボ+MTX 投与の患者は非盲検長期継続投与期に移行し，疼痛関節又は腫脹関節を 1 関節以上有する者は，SIMPONI 50mg+MTX 投与に切り替えられた。

GO-FORWARD 試験の（共通）主要評価項目は，14 週時に ACR20 改善を達成した患者の割合及び 24 週時の健康評価質問票（HAQ: Health Assessment Questionnaire）のベースラインからの改善であった。GO-AFTER 試験の主要評価項目は，14 週時に ACR20 改善を達成した患者の割合であった。GO-BEFORE 試験の（共通）主要評価項目は，24 週時に ACR50 改善を達成した患者の割合及び 52 週時の van der Heijde-modified Sharp（vdH-S）スコアのベースラインからの改善であった。この主要評価項目に加え，SIMPONI 投与が関節炎の徴候と症状，X 線画像上の改善（radiographic response），身体機能及び健康関連 QOL に与える影響を評価した。

全般的に，GO-FORWARD 試験及び GO-BEFORE 試験の 104 週時までの有効性指標ならびに GO-AFTER 試験の 24 週時までの有効性指標では，SIMPONI 50mg+MTX 投与レジメンと SIMPONI 100mg+MTX 投与レジメンとの間に臨床的に意義のある差は認められなかった。RA 試験のいずれにおいても，試験デザインに応じて，治験担当医師の判断で長期継続期の患者の SIMPONI の用量を 50 mg 又は 100 mg に変更することが許されていた。

徴候及び症状

GO-FORWARD 試験，GO-AFTER 試験及び GO-BEFORE 試験の 14，24 及び 52 週時における SIMPONI 50mg 投与に関する主要な ACR の結果を表 2 に示し，以下に記載する。改善は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められた。

GO-FORWARD 試験では, SIMPONI 50 mg+MTX 投与群に無作為化された被験者 89 例中 48 名が 104 週時も同一の治療を継続していた。このうち，104 週時に ACR20/50/70 改善を達成した患者は，それぞれ 40 例，33 例及び 24 例であった。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週から 256 週時までの ACR 20/50/70 達成率は同様であった。

GO-AFTER 試験では，1 種類以上の抗 TNF 療法による前治療に関して報告された投与中止理由に関わらず，ACR20 改善を達成した患者の割合は，プラセボ投与群に比較して SIMPONI 投与群の方が高かった。

表 2
GO-FORWARD 試験，GO-AFTER 試験及び GO-BEFORE 試験の比較対照期間における有効性に関する主要な結果結果

	GO-FORWARD 試験 MTX 投与後も活動性 RA を有する患者		GO-AFTER 試験 1 種類以上の抗 TNF 薬による前治療を行った，活動性 RA を有する患者		GO-BEFORE MTX 未投与の活動性 RA を有する患者	
	プラセボ + MTX	SIMPONI 50 mg + MTX	プラセボ	SIMPONI 50 mg	プラセボ + MTX	SIMPONI 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
改善率，%						
ACR 20						
14 週時	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
24 週時	28%	60%*	16%	31% p=0.002	49%	62%
52 週時	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14 週時	10%	35%*	7%	15% p=0.021	NA	NA
24 週時	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
52 週時	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14 週時	4%	14% p=0.008	2%	10% p=0.005	NA	NA
24 週時	5%	20%*	2%	9% p=0.009	16%	24%
52 週時	NA	NA	NA	NA	22%	28%

a n は無作為化された患者数。各評価項目に関して評価可能であった患者の実際の数は，時点によって異なる可能性がある。
* $p \leq 0.001$
NA：該当せず

GO-BEFORE 試験において，中等度から重度の関節リウマチ患者を対象とした主要解析では，24 週時に（ACR50 に関する SIMPONI 50 mg 又は 100 mg+MTX 投与群の統合群と MTX 単独投与群との比較で）統計学的な有意差は認められなかった（$p = 0.053$）。52 週時では，全集団のうち，SIMPONI 50 mg+MTX 投与群患者が ACR 改善達成率が概して高かったが，MTX 単独投与群との比較では統計学的有意様は認められなかった（表 2 参照）。重度の活動性及び進行性 RA 患者の対象集団をはじめとする患者サブセットに対して追加解析を実施した。全集団との比較では，解析対象集団において，SIMPONI 50 mg+MTX 投与群の方が MTX 単独投与群より高い効果が全般的に認められた。

GO-FORWARD 試験及び GO-AFTER 試験では，疾患活動性スコア（Disease ActivityScale：DAS）28 で臨床的に意義があり統計的に有意な改善が，事前に特定した各時点（14 週時及び 24 週時）で認められた（$p \leq 0.001$）。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，DAS28 の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの DAS28 の改善も同様であった。

GO-BEFORE 試験では，ACR70 改善の連続 6 カ月間の維持と定義して，主要な臨床的改善を測定した。52 週時では，SIMPONI 50 mg+MTX 投与群患者の 15%が臨床的改善を達成したのに対し，プラセボ+MTX 投与群では 7%

であった（p = 0.018）。SIMPONI 50 mg+MTX 投与群に無作為化された被験者 159 例のうち，96 名が 104 週時も同一の治療を継続していた。このうち，104 週時に ACR20/50/70 改善を達成した患者は，それぞれ 85 例，66 例及び 53 例であった。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの ACR 20/50/70 達成率は同様であった。

X 線画像上の改善：

GO-BEFORE 試験では，vdH-S スコア，X 線画像で関節部びらんの個数及び大きさの X 線画像計測による構造損傷ならびに手/手首及び足の関節裂隙狭小化の程度からなる複合スコアのベースラインからの変化量を用いて構造損傷の程度を評価した。52 週時の SIMPONI 50 mg 投与に関する主要な結果を表 3 に示す。

新規のびらんが認められなかった患者又は vdH-S 総スコアのベースラインからの改善が 0 点以下であった患者の数は，SIMPONI 投与群の方が対照群よりも有意に高かった（p = 0.003）。X 線画像上の改善は 52 週時で認められ，104 週時まで持続した。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの X 線画像上の改善も同様であった。

表 3
GO-BEFORE 試験の全集団における 52 週時 vdH-S 総スコアのベースラインからの X 線画像上の改善の平均（標準偏差）

	プラセボ+MTX	SIMPONI 50 mg+MTX
n[a]	**160**	**159**
総スコア		
ベースライン	19.7（35.4）	18.7（32.4）
ベースラインからの改善	1.4（4.6）	0.7（5.2）*
Erosion（びらん）スコア		
ベースライン	11.3（18.6）	10.8（17.4）
ベースラインからの改善	0.7（2.8）	0.5（2.1）
JSN（関節裂隙狭小化）スコア		
ベースライン	8.4（17.8）	7.9（16.1）
ベースラインからの改善	0.6（2.3）	0.2（2.0）**

a n は無作為化された患者数
* p = 0.015
** p = 0.044

身体機能及び健康関連 QOL の改善

GO-FORWARD 試験及び GO-AFTER 試験で, 別々の評価項目として身体機能及び身体障害を HAQ DI の機能障害指数を用いて評価した。これらの試験では，SIMPONI は対照と比較して，ベースラインから 24 週時までに臨床的に意義があり統計的に有意な HAQ DI 改善が得られることが実証された。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，HAQ DI の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの HAQ DI 改善も同様であった。

GO-FORWARD 試験では，SIMPONI 投与患者はプラセボ投与患者と比較して，24 週時に SF-36 身体的健康度で測定した健康関連 QOL において，臨床的に意義があり統計的に有意な改善が示された。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，SF-36 の身体的健康度の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの SF-36 の身体的健康度の改善も同様であった。
GO-FORWARD 試験及び GO-AFTER 試験では，慢性疾患の治療と疲労に関する機能的評価(FACIT-F)で測定した疲労において，統計的に有意な改善が認められた。

乾癬性関節炎

SIMPONI の安全性及び有効性は，非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）又は DMARD の投与にも関わらず，活動性 PsA（腫脹関節 3 関節，疼痛関節 3 関節）を有する成人患者 405 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（GO-REVEAL）において評価された。本試験の患者は 6 カ月以上前に PsA と診断され，軽度以上の乾癬疾患を有していた。乾癬性関節炎の各サブタイプを有する患者が登録された。サブタイプの内訳は，リウマトイド結節を伴わない多関節型関節炎（43%），非対称性の末梢関節炎（30%），遠位指節間（DIP）関節炎（15%），末梢関節炎を伴う脊椎炎（11%），破壊性関節炎（1%）であった。抗 TNF 薬投与による前治療は許容されなかった。SIMPONI 又はプラセボが 4 週毎に皮下投与された。患者はプラセボ，SIMPONI 50 mg，SIMPONI 100 mg のいずれかに無作為に割り付けられた。プラセボ投与患者は，24 週時後に SIMPONI 50 mg 投与に切り替えられ，52 週時には非盲検長期継続投与期に移行した。患者の約 48%は，安定した用量（≤25mg/週）のメトトレキサートの投与が継続された。共通主要評価項目は，14 週時に ACR20 改善を達成した患者の割合及び 24 週時の PsA modified vdH-S 総スコアのベースラインからの改善であった。

全般的に，SIMPONI 50 mg 投与レジメンと SIMPONI 100mg 投与レジメンとの間に，有効性指標において臨床的に意義のある差は 104 週を通して認められなかった。試験デザインに応じて，治験担当医師の判断で長期継続期の患者の SIMPONI の用量を 50 mg 又は 100 mg に変更することが許されていた。

徴候及び症状

14 週及び 24 週時の 50 mg 投与に関する主要な結果を表 4 に示し，以下に記載する。

表 4
GO-REVEAL 試験の有効性に関する主要な結果

	プラセボ	SIMPONI 50 mg*
n[a]	113	146
改善率，%		
ACR 20		
14 週時	**9%**	**51%**
24 週時	12%	52%
ACR 50		
14 週時	2%	30%
24 週時	4%	32%
ACR 70		
14 週時	1%	12%

24 週時	1%	19%
PASI[b]75[c]		
14 週時	3%	40%
24 週時	1%	56%

* すべての比較に関して p<0.05

a n は無作為化された患者数。各評価項目に関して評価可能であった患者の実際の数は，時点によって異なる可能性がある。

b *乾癬面積重症度指数*

c ベースラインにおいて BSA 3%以上の病変を有していた患者サブセット，すなわちプラセボ群の 79 例（69.9%）及び SIMPONI 50mg 群の 109 例（74.3%）に基づく。

改善は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められた。同様に 14 週時に ACR20 の改善が，リウマトイド結節を伴わない多関節型関節炎及び非対称性の末梢関節炎といった PsA サブタイプを有する患者で認められた。他の PsA サブタイプを有する患者の数は少なく，意味のある評価は実施できなかった。SIMPONI 投与群で認められた改善は，MTX の併用投与の有無に関わらず同程度であった。SIMPONI 50 mg 投与群に無作為化された被験者 146 例のうち，70 例が 104 週時も同一の治療を継続していた。この 70 例のうち，104 週時に ACR20/50/70 改善を達成した患者は，それぞれ 64 例，46 例及び 31 例であった。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週から 256 週時までの ACR 20/50/70 達成率は同様であった。

14 週時及び 24 週時に統計的に有意な DAS28 の改善が認められた（p<0.05）。

24 週時には，乾癬性関節炎の末梢活動性特性パラメータ（腫脹関節数，有痛/圧痛関節数，指炎及び腱付着部炎など）の改善が，SIMPONI 投与患者で認められた。SIMPONI の投与により，HAQ DI 評価による身体機能が有意に改善するとともに，SF-36 の身体的健康度及び精神的健康度で測定した健康関連 QOL が有意に改善した。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，DAS28 及び HAQ DI の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの DAS28 及び HAQ DI の改善も同様であった。

X 線画像上の改善：

手と足の構造損傷は，手の遠位指骨間（DIP）関節を加えて PsA 用に改良した vdH-S スコアのベースラインからの改善について X 線画像で評価した。

改良 vdH-S 総スコアのベースラインからの改善で測定したとき，SIMPONI 50 mg 投与は，24 週時の末梢関節損傷進行度をプラセボ投与に比べて抑制した（プラセボ投与群におけるスコアの平均±標準偏差は 0.27 ± 1.3 あったのに対し，SIMPONI 50 mg 投与群では-0.16 ± 1.3 であった。［p = 0.011］）。SIMPONI 50mg に無作為化された患者 146 例のうち，126 例で 52 週時の X 線データが入手できたが，そのうちの 77%ではベースラインと比べて，進行は認められなかった。104 週時には，患者 114 例の X 線データが入手できたが，その 77%でベースラインからの進行は認められなかった。試験を継続した SIMPONI 投与患者において，ベースラインからの進行が認められなかった患者の割合も 104 週時から 256 週時まで同様であった。

軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎

SIMPONI の安全性及び有効性は，活動性強直性脊椎炎を有する成人患者 356 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（GO-RAISE）において評価された。活動性強直性脊椎炎の定義は，Bath 強直性脊椎炎疾患活動性指数（Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index:BASDAI）が 4 以上で，VAS の 0～10cm スケールで背部痛の合計が 4 以上とされた。本試験に登録された患者は，NSAID 又は DMARD による現治療又は前治療にも関わらず活動性疾患を有しており，前治療で抗 TNF 療法を受けていない患者とされた。SIMPONI 又はプラセボが 4 週毎に皮下投与された。患者は，プラセボ，SIMPONI 50 mg，SIMPONI 100 mg に無作為に割り付けられ，DMARD（MTX，SSZ 及び/又は HCQ）の併用投与の継続が許可された。主要評価項目は，14 週時における強直性脊椎炎評価試験グループ（Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group：ASAS）20 の改善であった。24 週時までのプラセボ対照による有効性データが収集，解析された。

50 mg 投与に関する主要な結果を表 5 に示し，以下に記載する。全般的に，SIMPONI 50mg 投与レジメンと SIMPONI 100mg 投与レジメンとの間に，有効性指標において臨床的に意義のある差は 24 週を通して認められなかった。試験デザインに応じて，治験担当医師の判断で長期継続期の患者の SIMPONI の用量を 50 mg 又は 100 mg に変更することが許されていた。

表 5
GO-RAISE 試験の有効性に関する主要な結果

	プラセボ	SIMPONI 50 mg*
n[a]	78	138
改善率，%		
ASAS 20		
14 週時	22%	59%
24 週時	23%	56%
ASAS 40		
14 週時	15%	45%
24 週時	15%	44%
ASAS 5/6		
14 週時	8%	50%
24 週時	13%	49%

* すべての比較に関して $p<0.001$

a n は無作為化された患者数。各評価項目に関して評価可能であった患者の実際の数は，時点によって異なる可能性がある。

試験を継続した SIMPONI 投与患者において，ASAS 20 改善及び ASAS 40 改善を達成した患者の割合も 24 週時から 256 週時まで同様であった。

BASDAI50，70，90 の統計的に有意（$p \leq 0.017$）な改善も，14 週時及び 24 週時に認められた。疾患活動性の主要な指標の改善が，SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められ，24 週時まで持続した。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 24 週時から 256 週時までの BASDAI のベースラインからの改善率も同様であった。14 週時の ASA20 改善で評価したところ，DMARD（MTX，サラゾスルファピリジン及び/又はヒドロキシクロロ

キン）投与の有無，HLA-B27 抗原の状態，又はベースラインの CRP 濃度に関係なく，患者に一貫した有効性が認められた。

ベースラインから 14 週時及び 24 週時までの BASFI の変化で評価したところ，SIMPONI の投与により身体機能が有意に改善した。14 週時及び 24 週時に，SF-36 身体的健康度で測定した健康関連 QOL も有意に改善した。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 24 週時から 256 週時までの身体機能及び健康関連 QOL の改善も同様であった。

X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎

SIMPONI の安全性及び有効性は，重度の活動性 nr-Axial SpA 成人患者 197 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（GO-AHEAD 試験）で評価された。重度の活動性 nr-Axial SpA 患者の定義は，軸性脊椎関節炎の ASAS 分類基準を満たしているが AS のニューヨーク基準を満たしていない nr-Axial SpA 患者とされた。本試験に登録された患者は，NSAID による現治療又は前治療にも関わらず活動性疾患（いずれも 0～10 cm のスケールで，BASDAI 4 以上かつ全般背部痛のビジュアルアナログスケール［VAS］が 4 以上と定義）を有しており，前治療で抗 TNF 療法など生物学的治療薬の投与を受けていない患者とされた。患者は，プラセボ又は SIMPONI 50 mg の 4 週毎の皮下投与のいずれかに無作為に割り付けられた。16 週時に，患者は非盲検期に移行し，すべての患者に SIMPONI 50 mg が 4 週毎に 48 週時まで皮下投与された。全投与群（All Treated: AT, N = 197）及び炎症他覚徴候群（Objective Signs of Inflammation: OSI，N = 158。ベースライン時の CRP 上昇及び又は MRI による仙腸骨炎の所見の存在と定義）の双方に対して解析が実施された。16 週時までのプラセボ対照期間の有効性データが収集，解析された。主要評価項目は，16 週時に ASAS 20 改善を達成した患者の割合であった。主要な結果を表 6 に示し，以下に記載する。

表 6
GO-AHEAD 試験の 16 週時における有効性に関する主要な結果

徴候及び症状の改善				
	前投与集団（AT）		炎症他覚徴候集団（OSI）	
	プラセボ	SIMPONI 50 mg	プラセボ	SIMPONI 50 mg
n[a]	100	97	80	78
改善率，%				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS 部分寛解	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C[b]<1.3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
MRI 測定による仙腸（SI）関節の炎症抑制				
	プラセボ	SIMPONI 50 mg	プラセボ	SIMPONI 50 mg
n[c]	87	74	69	61
SPARCC[d] MRI 仙腸関節スコアの平均改善度	-0.9	-5.3**	-1.2	-6.4**

a n は無作為化され，治療された患者数

b 強直性脊椎炎疾患活動性スコア　C 反応性タンパク質（AT-プラセボ群 : N = 90，AT-SIMPONI 50 mg 群：N = 88，OSI-プラセボ群：N = 71，OSI-SIMPONI 50 mg 群：N = 71）
c n はベースライン時及び 16 週時の MRI データがある患者数
d SPARCC（カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム）
** SIMPONI とプラセボの比較に関して p<0.0001
* SIMPONI とプラセボの比較に関して p<0.05

16 週時に，プラセボ投与患者との比較で，重度の活動性 nr-Axial SpA の徴候及び症状の統計学的に有意な改善が SIMPONI 50 mg 投与患者に認められた（表 6）。改善は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められた。MRI 測定による SPARCC スコアでは，プラセボ投与群との比較で，SIMPONI 50 mg 投与群における 16 週時の仙腸関節炎症の統計学的に有意な減少が示された（表 6）。全般背部痛及び夜間背部痛の VAS で評価した疼痛及び ASDAS-C で測定した疾患活動性も，プラセボ投与群との比較で，SIMPONI 50 mg 投与群における 16 週時のベースラインからの統計学的に有意な改善を示した（p<0.0001）。

プラセボ投与患者との比較で，BASMI（Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index）で評価した脊椎可動域及び BASFI で評価した身体機能の統計学的に有意な改善が SIMPONI 50 mg 投与患者で認められた（p<0.0001）。SIMPONI 投与患者では，プラセボ投与患者に比べて，ASQoL，EQ-5D，及び SF-36 の身体的健康度及び精神的健康度で評価した健康関連 QOL が有意に改善するとともに，WPAI 質問票で評価した全体的な作業生産性低下及び活動障害の減少に比例して生産性が有意に増加した。

上記のすべての評価項目について，OSI 集団でも統計学的に有意な結果が認められた。試験を継続した SIMPONI 50 mg 投与患者では，徴候及び症状，脊椎可動域，及び身体機能で同様の改善が 16 週時から 24 週時まで観察された。

潰瘍性大腸炎

SIMPONI の有効性は，成人患者を対象とした 2 件の無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験で評価された。

この寛解導入療法試験（PURSUIT-Induction 試験）では，前治療に忍容性がなかったか，又は効果不十分であった，又はコルチコステロイドに依存していた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者（Mayo スコア 6～12 点，内視鏡サブスコア 2 点以上）が評価された。本試験の用量確認期間に，患者 761 例が SIMPONI の 0 週時に 400 mg 及び 2 週時に 200 mg の皮下投与，SIMPONI の 0 週時に 200 mg 及び 2 週時に 100 mg の皮下投与，又はプラセボの 0 週時及び 2 週時の皮下投与のいずれかに無作為化された。安定用量の経口アミノサリチル酸製剤，コルチコステロイド，及び/又は免疫調節剤の併用が許されていた。本試験では，6 週時までの SIMPONI の有効性を評価された。

寛解導入療法試験（PURSUIT-Maintenance 試験）の結果は，SIMPONI による直前の寛解導入療法で臨床的改善を達成した患者 456 例に基づくものであった。患者は，SIMPONI 50mg，SIMPONI 100 mg 又はプラセボの 4 週毎の皮下投与のいずれかに無作為に割り付けられた。安定用量の経口アミノサリチル酸製剤及び/又は免疫調節剤の併用が許されていた。コルチコステロイドは，寛解維持療法試験開始時から用量漸減するとされていた。本試験では，54 週時までの SIMPONI の有効性を評価された。

表 7
PURSUIT-Induction 試験及び PURSUIT-Maintenance 試験の有効性に関する主要な結果

PURSUIT-Induction 試験			
	プラセボ N=251	**SIMPONI 200/100 mg** N=253	
患者の割合			
6 週時に臨床的改善を達成していた患者 [a]	30%	51%**	
6 週時に臨床的寛解を達成していた患者 [b]	6%	18%**	
6 週時に粘膜治癒を達成していた患者 [c]	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance 試験			
	プラセボ [d] N=154	**SIMPONI 50 mg** N=151	**SIMPONI 100 mg** N=151
患者の割合			
改善の維持（54 週時まで臨床的改善が持続していた患者）[e]	31%	47%*	50%**
持続的寛解（30 週時及び 54 週時とも臨床的寛解であった患者）[f]	16%	23%g	28%*

N＝患者数
** $p \leq 0.001$
* $p \leq 0.01$

a Mayo スコアのベースラインからの減少が 30%以上及び 3 点以上であるとともに, 直腸出血サブスコアの減少が 1 点以上もしくは直腸出血サブスコアが 0 点又は 1 点と定義。

b Mayo スコアが 2 点以下で，2 点以上のサブスコアなしと定義。

c Mayo スコアの内視鏡サブスコアが 0 点又は 1 点と定義。

d SIMPONI 寛解導入療法のみ。

e 患者は 4 週間毎に部分的 Mayo スコアで UC の疾患活動性を評価された（改善の消失は内視鏡検査で確認された）。したがって，改善を維持していた患者は，54 週時までの各評価時に連続して臨床的改善の状態にあったことになる。

f 30 週時及び 54 週時とも臨床的寛解であった（54 週までのどの評価時点でも改善の消失が確認されなかった）患者を長期寛解とした。

g 体重が 80 kg 未満の患者では，50 mg の寛解維持療法を受けた患者の大半で，プラセボ投与患者に比べ，臨床的寛解が持続した。

持続的な粘膜治癒（30 週時及び 54 週時とも粘膜治癒が認められた患者）は, SIMPONI 50 mg 投与群の患者（42%, nominal［未調整］$p<0.05$）及び 100mg 投与群の患者（42%，$p<0.005$）の方がプラセボ投与群の患者（27%）よりも多く認められた。

PURSUIT-Maintenance 試験開始時にコルチコステロイドを併用投与していた患者の 54%（247/456 例）のうち，54 週時まで臨床的改善を維持しつつ，54 週時にコルチコステロイドを併用投与していなかった患者の割合は，50 mg 投与群（38%，30/78 例）及び 100 mg 投与群（30%，25/82 例）の方がプラセボ群（21%，18/87 例）よりも高かった。54 週時までにコルチコステロイドを中止した患者の割合は，50 mg 投与群（41%，32/78 例）及び 100 mg 投与群（33%，27/82 例）の方がプラセボ投与群（22%，19/87 例）よりも高かった。

6 週時に，SIMPONI は，UC に特化した評価法である IBDQ（炎症性腸疾患質問票）におけるベースラインからの変化で測定した QOL も有意に改善させた。SIMPONI 寛解維持療法を受けた患者では，IBDQ で測定した QOL の改善が 54 週時まで維持された。

免疫原性

RA，PsA 及び AS を対象とした全第 III 相試験において，52 週時までにゴリムマブ投与患者の 5%（105/2115 例）で酵素免疫測定（EIA）法によりゴリムマブに対する抗体が検出され，検査したところ，そのほぼすべてが in vitro で中和抗体であった。すべてのリウマチ性適応症において，同程度の検出率が見られた。MTX を併用投与した場合，SIMPONI 抗体を有する患者の割合は，MTX 非併用下でゴリムマブを投与した患者より低かった（それぞれ，約 3%［41/1262 例］対 8%［64/853 例］）。

nr-Axial SpA では，16 週時までにゴリムマブ投与患者の 4%（4/93 例）で EIA 法によりゴリムマブに対する抗体が検出された。

UC を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では，54 週時までにゴリムマブ投与患者の 3%（26/946 例）で EIA 法によりゴリムマブに対する抗体が検出された。抗体陽性患者の 68%（21/31 例）が *in vitro* での中和抗体を有していた。免疫調節薬（アザチオプリン，6-メルカプトプリン又は MTX）を併用投与した場合，ゴリムマブに対する抗体を有する患者の割合は，免疫調節薬非併用下でゴリムマブを投与した患者よりも低かった（それぞれ，1%［4/308 例］対 3%［22/638 例］）。

pJIA 試験では，薬剤耐性 EIA 法を用いてゴリムマブに対する抗体の検出を行った。薬剤耐性 EIA 法は，EIA 法に比べて高感度であり薬剤耐性が改善されるため，ゴリムマブに対する抗体の発現率はより高くなると予想された。pJIA を対象とした第 III 相試験では，48 週時までにゴリムマブ投与小児患者の 40%（69/172）で薬剤耐性 EIA 法によりゴリムマブに対する抗体が検出され，当該小児患者の大半が 1:1000 未満の力価であった。血清中ゴリムマブ濃度に対する影響が力価 1:100 超でみられた一方で，有効性に対する影響は力価 1:1000 超までみられなかった。なお，力価 1:1000 超の小児患者数は少なかった（n = 8）。ゴリムマブに対する抗体が陽性であった小児患者のうち，39%（25/65）が中和抗体を有していた。薬剤耐性 EIA 法を用いることで抗体の発現率はより高くなったが，ほとんどが低力価の抗体だったため，薬物濃度，有効性及び安全性に及ぼす明白な影響はみられず，したがって，新たな安全性シグナルは認められていない。

ゴリムマブに対する抗体が存在すると，注射部位反応の危険性が高まる可能性がある（セクション 4.4 参照）。ゴリムマブに対する抗体が陽性となった患者は少数であったため，ゴリムマブに対する抗体と臨床的な有効性又は安全性の指標との関係に関して明確な結論を導く能力には限界がある。

免疫原性分析は，医薬品及びアッセイに特異的であるため，上記薬剤と他の医薬品との抗体率の比較は適当ではない。

小児集団

多発性若年性特発性関節炎

SIMPONI の安全性及び有効性は，MTX で効果不十分な多関節（5 つ以上）に活動性を有する活動性 pJIA 小児患者（2～17 歳）173 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照治療中止試験（GO-KIDS）において評価された。多関節型 JIA（リウマチ因子陽性又は多発性関節炎陰性，進展型少関節炎，若年性乾癬性関節炎及び現在は全身症状を伴わない全身型 JIA）の小児患者は本試験の対象とした。ベースライン時における活動性のある関節数の中央値は 12，CRP の中央値は 0.17 mg/dL であった。

本試験の Part 1 は，組み入れられた小児患者 173 例に対して，MTX との併用で 4 週毎に SIMPONI 30 mg/m^2（最大用量 50 mg）を皮下投与する 16 週の非盲検期から構成されていた。16 週時に ACR Ped 30 改善を達成した小児患者 154 例は，無作為化治療中止期である本試験の Part 2 に移行し，MTX との併用で 4 週毎に SIMPONI 30 mg/m^2（最大用量 50 mg）の皮下投与又は MTX との併用で 4 週毎にプラセボの投与を受けた。疾患の再燃後，小児患者には MTX との併用で SIMPONI 30 mg/m^2（最大用量 50 mg）が投与された。小児患者は 48 週時に長期継続期に移行した。

本試験の小児患者では，4 週時当初から ACR Ped 30，50，70，90 の改善率を認めた。

16 週時において，小児患者の 87%が ACR Ped 30 改善を示し，79%が ACR Ped 50 改善、66%が ACR Ped 70 改善，36%が ACR Ped 90 改善を示した。また，小児患者の 34%は，以下の全項目に該当することを定義とする疾患活動性のない状態であった。

- 活動性の関節炎がない
- JIA に起因する発熱，発疹，漿膜炎，脾腫，肝腫大又は全身性リンパ節腫脹がない
- 活動性ぶどう膜炎がない
- 赤血球沈降速度（ESR）が正常値（< 20 mm/時間）又は CRP が正常値（< 1.0 mg/dL）
- 疾患活動性に対する医師による全般評価がビジュアルアナログスケールで 5 mm 以下
- 朝のこわばりの持続時間が 15 分未満

16 週時にはすべての ACR Ped コアセットで，臨床的に意義のあるベースラインからの改善が認められた（表 8 参照）。

表 8

16 週時におけるベースラインからの ACR Ped コアセット改善率 [a]

	改善率の中央値
	SIMPONI 30 mg/m^2 n[b] = 173
疾患に対する医師による全般評価（VAS[c]で0～10 cm）	88%

総合的な健康状態に対する被験者/親による全般評価（VASで0～10 cm）	67%
活動性のある関節数	92%
可動域が制限される関節数	80%
CHAQ[d]による身体機能	50%
ESR (mm/時間)[e]	33%

[a] ベースライン=week 0

[b] n：登録患者数

[c] VAS：ビジュアルアナログスケール

[d] CHAQ：小児健康調査質問票

[e] ESR（mm/時間）：赤血球沈降速度（ミリメートル毎時）

16 週時に ACR Ped 30 改善かつ 16～48 週の期間に再燃のない小児患者の割合とした主要評価項目は達成されなかった。16～48 週の間，小児患者の大半に再燃はみられなかった（SIMPONI+MTX 投与群で 59%，プラセボ+MTX 投与群で 53%：p=0.41）。

ベースラインの CRP（1 mg/dL 以上と 1 mg/dL 未満との比較）により規定された主要評価項目の部分集団解析では，ベースラインの CRP が 1 mg/dL 以上の患者において，SIMPONI+MTX 投与患者に比べてプラセボ+MTX 投与患者の方が再燃率は高かった（プラセボ 87%に対して SIMPONI 40%：p=0.0068）。

48 週時では，SIMPONI+MTX 投与群の 53%，プラセボ+MTX 投与群の 55%が ACR Ped 30 改善を達成し，SIMPONI+MTX 投与群の 40%，プラセボ+MTX 投与群の 28%が疾患活動性のない状態を達成した。

欧州医薬品庁は，潰瘍性大腸炎の小児集団を対象とした SIMPONI の試験結果の提出義務を猶予した（小児への投与に関する情報は，セクション 4.2 を参照）。

5.2 薬物動態特性

吸収

健常被験者又は RA 患者にゴリムマブを単回皮下投与した場合の最高血清中濃度到達時間（Tmax）は，2～6 日であった。健常被験者にゴリムマブ 50 mg を皮下投与した場合の最高血清中濃度（Cmax）の平均値±標準偏差は，3.1±1.4 μg/mL であった。

ゴリムマブ 100 mg の単回皮下投与後の吸収は，上腕部，腹部，大腿部で同程度であり，絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 51%であった。皮下投与後のゴリムマブは概ね用量比例性の薬物動態を示したことから，ゴリムマブ 50 mg 又は 200 mg の絶対的バイオアベイラビリティは同程度であると考えられる。

分布

単回静脈内投与後の平均分布容積は 115 ±19 mL/kg であった。

排泄

ゴリムマブの全身クリアランスは，6.9 ±2.0 mL/day/kg と推定された。健常被験者における消失半減期は 12 ±3 日と推定され，また RA，PsA，AS，UC 患者においても同程度の半減期が観察された。

RA，PsA，AS 患者に対しゴリムマブ 50 mg を 4 週毎に皮下投与した場合，血清中濃度は 12 週時までに定常状態に達した。MTX を併用した場合，4 週毎のゴリムマブ 50mg 皮下投与による定常状態での血清中トラフ濃度中央値（±標準偏差値）は，MTX 投与にも関わらず活動性の RA を有する患者で約 0.6 ±0.4 μg/mL，活動性 PsA 患者で約 0.5 ±0.4 μg/mL，AS 患者で約 0.8 ±0.4 μg/mL であった。ゴリムマブ 50 mg を 4 週間毎に皮下投与した場合の nr-Axial SpA 患者における定常状態でのゴリムマブの平均血清中トラフ濃度は，AS 患者で観察された濃度と同様であった。

MTX を併用しなかった RA，PsA，AS 患者における定常状態でのゴリムマブのトラフ濃度は，ゴリムマブを MTX と併用した患者と比較して, 約 30%低下した。ゴリムマブを 6 カ月皮下投与した限られた数の RA 患者では，MTX の併用によりゴリムマブの見かけのクリアランスが約 36%低下した。一方, 母集団薬物動態解析では, NSAID, 経口コルチコステロイド又はスルファサラジンの併用がゴリムマブの見かけのクリアランスに影響を与えないことが示された。

UC 患者に寛解導入療法でゴリムマブを 0 週時に 200 mg，2 週時に 100 mg，その後，寛解維持療法でゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を 4 週毎に皮下投与した場合，血清中ゴリムマブ濃度は投与開始後約 14 週間で定常状態に達した。寛解維持療法時にゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を 4 週毎に皮下投与した場合，定常状態でのゴリムマブの平均血清中トラフ濃度は，それぞれ，約 0.9 ± 0.5 μg/mL 及び 1.8 ± 1.1 μg/mL であった。

ゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を 4 週毎に皮下投与した UC 患者において，免疫調節薬の併用は定常状態でのゴリムマブのトラフ値に実質的な影響を与えなかった。

全般的に，抗ゴリムマブ抗体を発現した患者における定常状態でのゴリムマブの血清中トラフ濃度は低下した（セクション 5.1 を参照）。

線形性

RA 患者にゴリムマブを単回静脈内投与した場合，0.1～10.0 mg/kg の用量範囲における薬物動態は，概ね用量比例性を示した。健常被験者に単回皮下投与した場合も，50 mg～400 mg の用量範囲における薬物動態は，概ね用量比例性を示した。

薬物動態に対する体重の影響

体重増加に伴い，ゴリムマブの見かけのクリアランスが上昇する傾向が示された（セクション 4.2 を参照）。

小児集団

pJIA を有する年齢範囲 2～17 歳の小児患者 173 例を対象として，ゴリムマブの薬物動態を検討した。この pJIA 試験では，小児患者における 4 週毎のゴリムマブ 30 mg/m^2（最大用量 50 mg）皮下投与による定常状態でのゴリムマブトラフ濃度中央値は，別の年齢層における濃度中央値と同様であり，4 週毎にゴリムマブ 50 mg を投与した成人 RA 患者でみられた濃度中央値と比べても同様か，僅かに高い程度であった。

pJIA 小児患者における母集団薬物動態/薬力学モデル及びシミュレーションの結果，ゴリムマブの血清中曝露量と臨床効果との関連が認められた。また，体重 40 kg 以上の pJIA 小児患者に対する投与レジメンである 4 週毎にゴリムマブ 50 mg 投与により，成人で有効性を示した曝露量と同様の曝露量を達成することが裏付けられた。

5.3 前臨床の安全性データ

従来の安全性薬理試験，反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験に基づけば，非臨床データから，ヒトに対する特別な危険性は明らかになっていない。

変異原性試験，動物生殖発生試験，長期がん原性試験は，いずれもゴリムマブでは実施されていない。

マウスを対象とし，マウス TNFα の機能活性を選択的に阻害する類似抗体を用いた生殖発生及び一般生殖機能試験では，妊娠マウスの数が減少した。この結果が，雄及び/又は雌に対する影響に起因するものかどうかは不明である。同一の類似抗体を投与したマウス及びゴリムマブを投与したカニクイザルで実施した生殖発生毒性試験では，母体毒性，胎仔毒性，催奇形性はいずれも認められなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

ソルビトール（E420）

L-ヒスチジン

L-ヒスチジン塩酸塩水和物

ポリソルベート 80

注射用水

6.2 配合禁忌

配合性試験が実施されていない場合は，本剤と他の医薬品を混合してはならない。

6.3 有効期間

18 カ月間

6.4 貯法

冷蔵保存（2℃～8℃）。

凍結を避ける。

遮光するためにプレフィルドペンを外箱内で保存する。

6.5 容器の材質

プレフィルドシリンジ（1 型ガラス製）内の溶液は 0.5 mL で，プレフィルドペン内に固定式注射針（ステンレス鋼）及びニードルキャップ（ラテックス含有ゴム製）を備える。SIMPONI には，プレフィルドペン 1 本入りパック及びプレフィルドペン 3 本入りマルチパック（1 本入りが 3 パック）がある。

全サイズのパックが市販されているとは限らない。

6.6 廃棄及び他の取扱いに関する注意

SIMPONI は SmartJect と呼ばれる単回使用プレフィルドペン内に入っている。各 SIMPONI パックには，シリンジの使用について詳細に説明している使用説明書が同封されている。プレフィルドペンを冷蔵庫から取り出した後，30 分間放置し，室温に戻してから SIMPONI を注射する。ペンを振盪しないこと。

溶液は，透明～僅かに白濁，無色～淡黄色であり，半透明又は白色のタンパク質粒子が僅かに混入している場合もある。溶液にはタンパク質が含まれているため，この外観は異常ではない。溶液に変色，混濁，又は異物混入が認められる場合は，SIMPONI を使用してはならない。

プレフィルドペン内の SIMPONI の調製及び投与に関する総合説明は，添付文書に記載されている。

未使用の医薬品や廃棄物は各地域の要件に従って廃棄すること。

7. 市販承認取得者

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

The Netherlands

8. 市販承認番号

EU/1/09/546/001 プレフィルドペン 1 本入り

EU/1/09/546/002 プレフィルドペン 3 本入り

9. 初回承認日/承認の更新

初回承認日：2009 年 10 月 1 日

最新の更新日：2014 年 6 月 19 日

10. 本文書の改訂日

本剤の詳細については，欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）のウェブサイト http://www.ema.europa.eu を参照のこと。

1. 医薬品の名称

プレフィルドシリンジ用 SIMPONI 50 mg 注射液

2. 組成・性状

0.5 mL プレフィルドシリンジ 1 本は，ゴリムマブ*50 mg を含有する。

* 組換え DNA 技術によりマウスハイブリドーマ細胞株から生成されるヒト IgG1κ モノクローナル抗体

作用を有することが知られている添加剤：

各プレフィルドシリンジは，用量 50 mg あたりソルビトール 20.5 mg を含有する。

添加剤一覧については，セクション 6.1 を参照。

3. 剤型

プレフィルドシリンジ（注射）用注射液。

本品は無色～淡黄色の澄明～僅かに白濁した液である。

4. 臨床的特性

4.1 効能又は効果

関節リウマチ（RA）：

SIMPONI は，メトトレキサート（MTX）との併用で以下の患者の治療に適応となる:

- 中等度～重度の活動性関節リウマチを有する成人のうち MTX などの疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）療法で効果不十分の患者。
- 重度の活動性及び進行性の関節リウマチを有する成人のうち MTX の投与歴がない患者。

SIMPONI は，MTX との併用で，X 線測定による関節損傷の進行度を抑制し，身体機能を改善することが示されている。

若年性特発性関節炎

多発性若年性特発性関節炎（pJIA）

SIMPONI は，MTX との併用で，若年性特発性関節炎を有する小児のうち体重が少なくとも 40kg であり MTX による前治療で効果不十分の患者の治療に適応となる。

乾癬性関節炎（PsA）：

SIMPONI は，単剤又は MTX との併用で，活動性及び進行性の乾癬性関節炎を有する成人患者のうち疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前療法で効果不十分の患者の治療に適応となる。SIMPONI は，多関節対称サブタイプの PsA 患者において，X 線測定による末梢関節損傷の進行度を抑制し（セクション 5.1 参照），身体機能を改善することが示されている。

軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎（AS）

SIMPONI は, 重度の活動性強直性脊椎炎を有する成人のうち前治療で効果不十分の患者の治療に適応となる。

X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎（nr-Axial SpA）

SIMPONI は，C 反応性タンパク質（CRP）の上昇及び/又は磁気共鳴画像（MRI）所見によって示される客観的な炎症症状を有する重度で活動性の X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎を有する成人のうち, 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）で効果不十分の患者又は同薬に忍容性のない患者の治療に適応となる。

潰瘍性大腸炎（UC）

SIMPONI は，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者のうちコルチコステロイド，6-メルカプトプリン（6-MP）又はアザチオプリン（AZA）による前治療で効果不十分の患者，もしくは，これらの薬剤に忍容性がない患者又は医学的禁忌を有する患者の治療に適応となる。

4.2 用法及び用量

SIMPONI の使用は，多発性若年性特発性関節炎，関節リウマチ，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎，又は潰瘍性大腸炎の診断及び治療の経験が豊富な有資格の医師の指導及び監督の下で行う。SIMPONI 投与患者には，「患者注意カード（Patient Alert Card）」を付与すること。

用量

関節リウマチ

SIMPONI 50 mg を月 1 回，毎月同日に投与する。

SIMPONI は MTX と併用投与する。

乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，又は X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎

SIMPONI 50 mg を月 1 回，毎月同日に投与する。

上記のすべての適応症について，通常，投与開始後 12～14 週間以内（3～4 回投与後）に臨床的改善が得られることを示唆するデータが得られている。この期間中に治療効果の証拠が認められない患者については，治療継続の可否を再検討すること。

体重が 100 kg を超える患者

上記のすべての適応症について，体重が 100 kg を超える RA，PsA，AS，又は nr-Axial SpA 患者で，3～4 回投与後に十分な臨床的改善が得られない場合は，50 mg 投与と比べて，100 mg 投与では特定の重篤な副作用の危険性が増加することを考慮に入れ（セクション 4.8 参照），ゴリムマブの用量を月 1 回 100 mg に増量することを検討してもよい。100 mg を 3～4 回投与後に治療効果のエビデンスが認められない患者については，治療継続の可否を再検討すること。

潰瘍性大腸炎

体重が 80 kg 未満の患者

SIMPONI を，初回投与量として 200 mg，2 週間後に 100 mg，その後は 4 週毎に 50 mg 投与する（セクション 5.1 参照）。

体重が 80 kg 以上の患者

SIMPONI を，初回投与量として 200 mg，2 週間時に 100 mg，その後は 4 週毎に 100 mg 投与する（セクション 5.1 参照）。

維持療法中は，診療ガイドラインに従ってコルチコステロイドを漸減してもよい。

通常，投与開始後 12～14 週間以内（4 回投与後）に臨床的改善が得られることを示唆するデータが得られている。この期間中に治療効果の証拠が認められない患者については，治療継続の可否を再検討すること。

投与忘れ

注射予定日に患者が SIMPONI の注射を忘れた場合，忘れた投与分は思い出し次第すぐに注射すること。患者には，忘れた分を取り戻すために用量を 2 倍にして注射をしないように指示する。

以降の投与は，以下のガイダンスに従って行うこと。

- 投与の遅れが 2 週間未満の場合は，患者は忘れた分の用量を注射し，本来の投与スケジュールを継続する。
- 投与の遅れが 2 週間以上の場合は，患者は忘れた分の用量を注射し，この注射の日から新たな投与スケジュールを確立する。

特殊集団

高齢者（65 歳以上）

高齢者に対しては用量調整の必要はない。

腎障害及び肝障害

SIMPONI は，これらの患者を対象とした試験が実施されていない。したがって推奨用量はない。

小児集団

pJIA 以外の適応症について，18 歳未満の患者における SIMPONI の安全性及び有効性は確立されていない。

多発性若年性特発性関節炎

体重が少なくとも 40kg ある小児に対して，SIMPONI 50 mg を月 1 回，毎月同日に投与する。

通常，投与開始後 12～14 週間以内（3～4 回投与後）に臨床的改善が得られることを示唆するデータが得られている。この期間中に治療効果の証拠が認められない小児については，治療継続の可否を再検討すること。

用法

SIMPONI は皮下投与で用いる。医師が適切であると判定し，必要に応じて医学的フォローアップが行われる場合，患者に皮下注射の手技について適切な訓練を実施した後に，患者による SIMPONI の自己注射が可能となる。

患者には，添付文書に記載されている投与に関する総合指示に従って，SIMPONI の全用量を注射するように指導する。複数回の注射が必要な場合は，注射部位を変えて投与すること。

投与に関する指示は，セクション 6.6 を参照。

4.3 禁忌

有効成分又は添加剤に対する過敏症は，セクション 6.1 に記載されている。

活動性結核（TB）又は他の重症感染症（敗血症など），及び日和見感染症（セクション 4.4 参照）。

中等度～重症の心不全（NYHA 分類 III 又は IV）（セクション 4.4 参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

感染症

SIMPONI の投与前，投与中，投与後に，結核などの感染症に関して患者を慎重に観察する。ゴリムマブの排泄には最高 5 カ月を要する可能性があるため，5 カ月間は観察を行うこと。患者が重篤な感染症や敗血症を発現した場合は，SIMPONI 投与を継続してはならない（セクション 4.3 参照）。

SIMPONI は，臨床的に重大な活動性感染症が認められる患者には投与しないこと。慢性又は再発性の感染症の既往歴のある患者では，SIMPONI 投与については慎重に検討する。患者には必要に応じて，感染症の潜在的危険因子について情報を提供し，またその曝露を避けるようにする。

TNF 阻害剤投与患者は，重篤な感染症にかかりやすい。

SIMPONI を投与された患者で，致死性を含む，細菌感染症（敗血症，肺炎など），マイコバクテリア感染症（結核など），深在性真菌感染症，日和見感染症が報告されている。これらの重篤な感染症の一部は併用免疫抑制療法を施行された患者で発現しており，このような療法下では，患者は基礎疾患に加えて感染症に易罹患性となる可能性がある。SIMPONI 投与期間中に新たな感染症を発現した患者については慎重に観察し，十分な診断的評価を行うこと。患者が新たに重篤な感染症又は敗血症を発現した場合は SIMPONI 投与を中止し，抗菌薬又は抗真菌薬による治療を開始し，その感染症がコントロールされるまで継続する。

ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症，ブラストミセス症などの深在性真菌感染症が流行している地域に居住又は渡航する患者では，SIMPONI 投与開始前に，これに伴う有益性と危険性を慎重に検討すること。

危険性が高い患者が SIMPONI の投与を受け，重篤な全身性疾患を発症した場合は，深在性真菌感染を疑うべきである。診断及び抗真菌薬による経験的治療については，可能であれば，深在性真菌感染症患者の治療に関する専門知識を持つ医師の意見を求めた上で実施すること。

結核

SIMPONI 投与患者で結核が報告されている。これら報告の多くは，局所性又は播種性の肺外結核である点に留意すること。

SIMPONI 投与開始前には，活動性結核及び非活動性（「潜伏」）結核のいずれに関しても，すべての患者を評価する。この評価には，結核の既往歴又は過去に結核患者と接触した可能性，及び，過去及び/又は現在の免疫抑制療法，などの詳細な既往歴を含める。すべての患者に対し，適切なスクリーニング検査（ツベルクリン皮膚検

査，血液検査，胸部 X 線検査など）を実施する（各地域の推奨事項を適用してもよい)。これら検査の実施については，患者注意カードに記録することが推奨される。処方者は，ツベルクリン皮膚検査の結果は，特に重篤な疾患を有する患者又は免疫機能が低下した患者では偽陰性になる危険性があることに注意すること。

活動性結核と診断された場合，SIMPONI 投与を開始してはならない（セクション 4.3 参照)。

潜伏結核が疑われる場合は，結核治療の専門知識を有する医師の意見を求める。下記状況のいずれの場合においても，SIMPONI 投与の有益性と危険性のバランスをきわめて慎重に考慮すること。

非活動性（「潜伏」）結核と診断された場合は，SIMPONI 投与を開始する前に，抗結核療法による潜伏結核の治療を，各地域の推奨事項に従って開始する。

複数の又は重大な結核の危険因子を有し，潜伏結核の検査が陰性の患者は，SIMPONI の投与開始前に抗結核療法を考慮する。潜伏結核又は活動性結核の既往歴を有し，適切な治療経過が確認できない患者に対しても，SIMPONI の投与開始前に抗結核療法を考慮する。

潜伏結核の治療中及び治療後の SIMPONI 投与患者で，活動性結核の症例が認められている。SIMPONI 投与患者のうち, 潜伏結核の検査が陰性であった患者, 潜伏結核治療中の患者, 又は結核感染の治療歴がある患者では，活動性結核の徴候及び症状を慎重に観察すること。

結核を示唆する徴候や症状（持続性の咳嗽，消耗/体重減少，微熱など）が SIMPONI 投与中又は投与後に発現した全患者に対して，医師の診断を受けるよう指導する。

<u>B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化</u>

SIMPONI を含む TNF 拮抗薬を投与された患者のうち，B 型肝炎ウイルスの慢性キャリア（すなわち，表面抗原陽性）の患者において，同ウイルスの再活性化が認められている。なかには致死的な症例も認められている。

SIMPONI 投与を開始する前に，患者に対して HBV 感染の検査を実施すること。HBV 感染の検査が陽性であった患者については，B 型肝炎治療の専門知識を有する医師の診察が推奨される。

SIMPONI の投与が必要な HBV キャリアは，治療中及び治療終了後数カ月間にわたり，HBV 感染再活性化の徴候及び症状について慎重に観察する。HBV 再活性化を予防するために抗ウイルス療法と TNF 拮抗薬療法との併用療法を受けている HBV キャリアの患者に関する十分なデータはない。HBV が再活性化した患者では, SIMPONI 投与を中止し，抗ウイルス療法及び適切な支持療法を開始すること。

<u>悪性腫瘍及びリンパ増殖性障害</u>

悪性腫瘍の発現に TNF 阻害剤療法が果たす潜在的役割は不明である。現在既知の情報によると，TNF 阻害剤投与患者がリンパ腫，白血病又は他の悪性腫瘍を発現する潜在的危険性を排除することはできない。悪性腫瘍の既往歴を有する患者に対する TNF 阻害剤療法，又は悪性腫瘍を発症した患者に対する TNF 阻害剤投与の継続に関しては，慎重に検討すること。

小児の悪性腫瘍

TNF 阻害剤を投与した小児，青年，若年成人（22 歳以下，投与開始年齢は 18 歳以下）において悪性腫瘍（一部は致死的）が，市販後調査で報告されている。症例の約半数はリンパ腫であった。他の症例は，まれな悪性腫

瘍を含む様々な悪性腫瘍であり，通常は免疫抑制を伴っていた。TNF 阻害剤を投与された小児及び青年が悪性腫瘍を発現する危険性は排除できない。

リンパ腫及び白血病

SIMPONI を含むすべての TNF 阻害剤に関する臨床試験の比較対照期間において，対照患者に比して抗 TNF 療法施行患者でリンパ腫が多く観察された。RA，PsA 及び AS に関する SIMPONI 第 IIb 相及び第 III 相試験では，SIMPONI 投与患者におけるリンパ腫発現率は，一般集団で予測される発現率よりも高かった。SIMPONI 投与患者では，白血病の症例も報告されている。活動性の高い炎症性疾患を長期間有する関節リウマチ患者はリンパ腫や白血病の背景リスクが高く，リスク推定が難しくなる。

他の TNF 阻害剤投与患者では，肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTCL）の市販後症例がまれに報告されている（セクション 4.8 参照）。このまれなタイプの T 細胞リンパ腫は，非常にアグレッシブな疾患経過をたどり，通常は致死的である。大半の症例が青年及び若年成人男性であり，ほぼ全員が炎症性腸疾患に対してアザチオプリン（AZA）又は 6-メルカプトプリン（6-MP）との併用投与を受けていた。AZA 又は 6-MP と SIMPONI の併用に伴うこの潜在的な危険性を慎重に検討すること。TNF 阻害剤投与患者における肝脾 T 細胞リンパ腫発症リスクを排除することはできない。

リンパ腫以外の悪性腫瘍

RA，PsA，AS，及び UC に関する SIMPONI 第 IIb 相及び第 III 相試験の比較対照期間において，非リンパ腫悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は SIMPONI 投与群と対照群の間で同様であった。

結腸の異形成/結腸癌

ゴリムマブ投与が結腸の異形成又は結腸癌発症の危険性に影響を与えるかどうかは不明である。結腸の異形成又は結腸癌の危険性が高い（潰瘍性大腸炎を長期間有する患者，原発性硬化性胆管炎患者など）又は結腸の異形成又は結腸癌の既往歴を有するすべての潰瘍性大腸炎患者には，治療前及び疾患経過の全期間を通して結腸の異形成のスクリーニング検査を定期的に実施すること。本検査には，各地域の推奨事項に従った結腸内視鏡検査及び生検を含めること。大腸異形成と新たに診断された SIMPONI 投与患者では，個々の患者に対する危険性と有益性を慎重に評価しなければならず，また，治療継続の可否を検討すること。

重度の持続型喘息患者における SIMPONI の使用を評価した探索的臨床試験において，対照群と比較して SIMPONI 投与患者で悪性腫瘍が多く報告された（セクション 4.8 参照）。この結果の有意性は不明である。

中等度～重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に別の抗 TNF 薬インフリキシマブの投与を評価した探索的臨床試験では，対照患者と比較してインフリキシマブ投与患者で悪性腫瘍（多くは肺及び頭頸部）が多く報告された。いずれの患者も多量の喫煙歴を有していた。したがって，COPD 患者，ならびに多量喫煙のために悪性腫瘍の危険性が高い患者に TNF 拮抗薬を投与する場合は注意すること。

皮膚癌

SIMPONI を含む TNF 阻害剤を投与した患者で黒色腫及びメルケル細胞癌が報告されている。（セクション 4.8 参照）。特に皮膚癌の危険因子を有する患者については，定期的な皮膚検査が推奨される。

うっ血性心不全（CHF）

SIMPONI を含む TNF 阻害剤に関しては，うっ血性心不全（CHF）の悪化及び CHF の新規発症の症例が報告されている。なかには致死的な症例も認められた。別の TNF 拮抗薬を投与した臨床試験では，うっ血性心不全（CHF）の悪化及び CHF による死亡率の上昇が認められている。SIMPONI に関する CHF 患者を対象とした試験は実施されていない。SIMPONI は，軽度の心不全（NYHA 分類 I 又は II）を有する患者には慎重に投与すること。患者は慎重に観察し，新たに心不全を発症した患者や心不全の症状が悪化した患者に対しては，SIMPONI の投与を中止しなければならない（セクション 4.3 参照）。

神経性事象

SIMPONI を含む TNF 阻害剤の使用は，多発性硬化症及び末梢神経系脱髄疾患などの中枢神経系脱髄疾患の臨床症状及び/又は X 線所見の出現又は悪化の症例に関連している。既存の，又は最近発現した脱髄疾患を有する患者では，SIMPONI 投与を開始する前に，抗 TNF 療法の有益性と危険性を慎重に検討すること。

これらの疾患が発症した場合は，SIMPONI 投与の中止を考慮すること（セクション 4.8 参照）。

手術

関節形成術などの外科的手術を受けた患者に対する SIMPONI 投与の安全性に関する経験は少ない。外科的手術を計画している場合は，SIMPONI の半減期が長いことを考慮に入れること。手術が必要な SIMPONI 投与中の患者では，感染症を慎重に観察し，適切な措置をとること。

免疫抑制

SIMPONI を含め TNF 阻害剤には，感染及び悪性腫瘍に対する宿主防衛に影響を及ぼす可能性が存在する。これは，TNF が炎症を媒介し，細胞免疫応答を調整することによる。

自己免疫プロセス

抗 TNF 療法により TNF α が相対的に欠乏すると，自己免疫プロセスが開始される場合がある。SIMPONI 投与後に患者がループス様症候群を示唆する症状を発症し，二本鎖 DNA に対する抗体が陽性の場合は，SIMPONI 投与は中止する（セクション 4.8 参照）。

血液学的反応

市販後に，TNF 阻害剤投与患者において汎血球減少症，白血球減少症，好中球減少症，再生不良性貧血，血小板減少症が報告されている。臨床試験では SIMPONI 投与による汎血球減少症などの血球減少症の報告はまれである。全患者に対して，血液疾患を示唆する徴候や症状（持続性の発熱，挫傷，出血，蒼白など）を発現した場合は直ちに治療を受けるように勧めること。重大な血液学的異常が認められた患者に対しては，SIMPONI 投与の中止を検討する。

TNF 拮抗薬とアナキンラの併用投与

アナキンラと他の TNF 阻害剤であるエタネルセプトを併用した臨床試験において，重篤な感染症及び好中球減少症が見られ，臨床効果の増強は認められなかった。この併用投与で見られた有害事象の特性から，アナキンラと他の TNF 阻害剤との併用でも同様の毒性が生じる可能性がある。したがって，SIMPONI とアナキンラとの併用は推奨されない。

TNF 拮抗薬とアバタセプトとの併用投与

臨床試験では, TNF 拮抗薬とアバタセプトとを併用投与した場合, TNF 拮抗薬単独投与と比較して, 感染症（重篤な感染症を含む）の危険性が高く，臨床効果の増強は認められなかった。SIMPONI とアバタセプトとの併用は推奨されない。

他の生物学的治療薬との併用投与

SIMPONI と同じ適応症の治療における SIMPONI と他の生物学的治療薬との併用に関しては，情報が不足している。SIMPONI とこれらの生物学的製剤との併用は，感染の危険性増加の可能性及び他の薬理学的相互作用の危険性の潜在的可能性のため，推奨されない。

生物学的 DMARD 間の薬剤変更

ある生物学的製剤から別の生物学的製剤に変更した際は，生物学的活性の重複により感染などの有害事象の危険性がさらに高まるおそれがあるため，注意を払い，患者を継続して観察すること。

ワクチン接種/治療用感染病原体

生ワクチンを除き，SIMPONI 投与患者へのワクチン併用は可能である（セクション 4.5 及び 4.6 参照）。抗 TNF 療法を受けている患者では，生ワクチン接種に対する反応又は生ワクチンによる感染の二次伝播に関するデータは限られている。生ワクチンの使用は，播種性感染症などの感染症を引き起こす可能性がある。

弱毒生菌などの治療用感染病原体の使用（癌治療のための BCG 膀胱内注入など）も播種性感染症などの感染症を引き起こす可能性がある。治療用感染病原体は SIMPONI と同時に投与しないことが推奨される。

アレルギー反応

市販後の経験では，SIMPONI 投与後の重篤な全身過敏症反応（アナフィラキシー反応を含む）が報告されている。このような反応のなかには，SIMPONI 初回投与後に発現したものもあった。アナフィラキシー反応や他の重篤なアレルギー反応が発現した場合，SIMPONI 投与を直ちに中止し，適切な治療を開始すること。

ラテックス過敏症

プレフィルドシリンジのニードルキャップは，ラテックスを含有する乾燥天然ゴムから製造されているため，ラテックスに対する過敏症を有する患者ではアレルギー反応の原因となる可能性がある。

特殊集団

高齢者（65 歳以上）

RA，PsA，AS，及び UC に関する第 III 相試験では，SIMPONI を投与された 65 歳以上の患者と若年患者との間で，有害事象（AE），重篤な有害事象（SAE），及び重篤な感染症に関して全般的な差は観察されなかった。しかし，高齢者に投与する場合は注意が必要であり，感染症の発現に関しては特に注意が必要である。nr-Axial SpA 試験には，45 歳以上の患者は含まれていなかった。

腎障害及び肝障害

腎機能不全又は肝機能不全患者における SIMPONI に関する特別な試験は実施されていない。肝機能不全患者に対しては慎重に SIMPONI を投与すること（セクション 4.2 参照）。

小児

ワクチン接種

可能であれば，小児患者においては，SIMPONI 投与開始前に現行の予防接種ガイドラインに従った全予防接種を受けることが推奨される。

添加剤

SIMPONI はソルビトール（E420）を含有している。まれな遺伝疾患であるフルクトース不耐症を有する患者には SIMPONI を投与してはならない。

投薬過誤の可能性

SIMPONI は，皮下投与用として 50 mg 及び 100 mg の含量で登録されている。用量で示されたとおりに適切な含量を投与することが重要である（セクション 4.2 参照）。適切な用量を投与するよう注意し，患者への過少量投与又は過量投与を確実に避けること。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

相互作用に関する試験は実施されていない。

他の生物学的治療薬との併用

SIMPONI と，SIMPONI と適応症が同じアナキンラやアバタセプトなどの他の生物学的治療薬との併用投与は推奨されない（セクション 4.4 参照）。

生ワクチン/治療用感染病原体

生ワクチンは SIMPONI と同時に投与しないこと（セクション 4.4 及び 4.6 参照）。

治療用感染病原体は SIMPONI と同時に投与しないこと（セクション 4.4 参照）。

メトトレキサート

RA，PsA，AS 患者における MTX との併用により定常状態での SIMPONI のトラフ濃度が高値になったとしても，データでは SIMPONI 及び MTX のいずれの用量調整の必要性も示唆されていない（セクション 5.2 参照）。

4.6 受胎能，妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は妊娠を避けるために適切な避妊法を利用し，ゴリムマブの最終投与後 6 カ月以上は避妊を継続する必要がある。

妊婦

妊婦へのゴリムマブ投与に関する十分なデータはない。ゴリムマブは TNF を阻害するため，妊娠期間中にゴリムマブを投与すると新生児の正常な免疫応答が影響を受ける可能性がある。動物試験では，妊娠，胚・胎児の発達，分娩又は生後発育に関して直接的又は間接的な有害作用は示されなかった（セクション 5.3 参照）。妊婦へのゴリムマブの投与は推奨されない。ゴリムマブの妊婦に対する投与は，明らかに必要な場合のみとすること。

ゴリムマブは胎盤を通過する。妊娠中に TNF 阻害モノクローナル抗体を投与した女性から出生した乳児では，最長で投与 6 カ月後まで血清中から抗体が検出されている。その結果，これらの乳児では感染の危険性が高まるおそれがある。妊娠中の母親へのゴリムマブ最終投与から 6 カ月間は，子宮内でゴリムマブに曝露された乳児に対する生ワクチンの投与は推奨されない（セクション 4.4 及び 4.5 参照）。

授乳婦

ゴリムマブのヒト母乳中への移行，又は経口摂取後の全身吸収は不明である。サルではゴリムマブは乳汁中に移行することが示されており，ヒト免疫グロブリンは母乳中に移行するため，ゴリムマブ投与期間中及び投与後少なくとも 6 カ月間は授乳してはならない。

受胎能

ゴリムマブでは，動物生殖発生試験は実施されていない。マウスを対象とし，マウス TNFα の機能活性を選択的に阻害する類似抗体を用いた生殖発生試験では，受胎能に関連する影響は認められなかった（セクション 5.3 参照）。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

SIMPONI は，運転及び機械操作能力に軽度の影響を及ぼす可能性がある。SIMPONI 投与により浮動性めまいが発現する可能性がある（セクション 4.8 参照）。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

RA，PsA，AS，nr-Axial SpA，及び UC を対象としたピボタル試験の比較対照期で最も高頻度に発現した副作用（ADR）は上気道感染で，ゴリムマブ投与患者の 12.6%で報告されたのに対し，対照患者では 11.0%であった。ゴリムマブに関して現在までに報告されている最も重篤な ADR は，重篤な感染症（敗血症，肺炎，結核，深在性真菌感染症，日和見感染症など），脱髄疾患，HBV 再活性化，CHF，自己免疫プロセス（ループス様症候群），

血液学的反応，重篤な全身過敏症反応（アナフィラキシー反応を含む），脈管炎，リンパ腫及び白血病である（セクション 4.4 参照）。

副作用一覧表

ゴリムマブを用いた臨床試験で観察された副作用（ADR）及び世界各地での販売後使用で報告された ADR を表 1 に記載する。ADR は，器官別大分類の欄の頻度項目の後に記載されている。頻度の定義は，非常に多い（≥1/10），多い（≥1/100，<1/10），多くない（≥1/1,000，<1/100），まれ（≥1/10,000，<1/1,000），非常にまれ（<1/10,000），不明（得られたデータからは推定不能）とする。各頻度グループ内の副作用は重症度が高い順に示している。

表 1
ADR 一覧表

感染症および寄生虫症	
非常に多い：	上気道感染（鼻咽頭炎，咽頭炎，喉頭炎，鼻炎）
多い：	細菌感染（蜂巣炎など），下気道感染（肺炎など），ウイルス感染（インフルエンザ，ヘルペスなど），気管支炎，副鼻腔炎，表在性真菌感染，膿瘍 敗血症性ショックを含む敗血症，腎盂腎炎
多くない：	結核，日和見感染症（侵襲性真菌感染症［ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症，ニューモシスティス症］，細菌感染，非定型マイコバクテリア感染，原虫感染など），B 型肝炎ウイルスの再活性化，細菌性関節炎，感染性滑液包炎
まれ：	
良性，悪性および詳細不明の新生物	
多くない：	新生物（皮膚癌，扁平上皮癌，メラノサイト性母斑など）
まれ：	リンパ腫，白血病，黒色腫，メルケル細胞癌
不明：	肝脾Ｔ細胞リンパ腫*
血液およびリンパ系障害	
多い：	貧血
多くない：	白血球減少症，血小板減少症，汎血球減少症
まれ：	再生不良性貧血
免疫系障害	
多い：	アレルギー反応（気管支痙攣，過敏症，蕁麻疹），自己抗体陽性
まれ：	重篤な全身性過敏症反応（アナフィラキシー反応を含む），血管炎（全身性），サルコイドーシス
内分泌障害	
多くない：	甲状腺障害（甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，甲状腺腫など）
代謝および栄養障害	
多くない：	血中ブドウ糖増加，脂質増加
精神障害	
多い：	うつ病，不眠症

神経系障害	
多い：	浮動性めまい，頭痛，錯感覚
多くない：	平衡障害
まれ：	脱髄疾患（中枢神経系及び末梢神経系），味覚異常
眼障害	
多くない：	視覚障害（霧視，視力減退など），結膜炎，眼のアレルギー（そう痒症，刺激症状など）
心臓障害	
多くない：	不整脈，虚血性冠動脈障害
まれ：	うっ血性心不全（新規発症または悪化）
血管障害	
多い：	高血圧
多くない：	血栓症（深部静脈血栓症，大動脈血栓症など），潮紅
まれ：	レイノー現象
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
多い：	喘息および関連症状（喘鳴，気管支反応性亢進など）
多くない：	間質性肺疾患
胃腸障害	
多い：	消化不良，消化器痛，腹痛，悪心，消化管炎症性障害（胃炎，結腸炎など），口内炎
多くない：	便秘，胃食道逆流性疾患
肝胆道系障害	
多い：	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
多くない：	胆石症，肝障害
皮膚および皮下組織障害	
多い：	そう痒症，発疹，脱毛症，皮膚炎
多くない：	水疱性皮膚反応，乾癬（新規発症または既存乾癬の悪化，手掌/足底および膿疱性の乾癬），蕁麻疹
まれ：	皮膚剥脱，血管炎（皮膚）
筋骨格系および結合組織障害	
まれ：	ループス様症候群
腎および尿路障害	
まれ：	膀胱障害，腎障害
生殖系および乳房障害	
多くない：	乳房障害，月経障害
全身障害および投与局所様態	
多い：	発熱，無力症，注射部位反応（注射部位紅斑，蕁麻疹，硬結，疼痛，挫傷，そう痒症，刺激，錯感覚など），胸部不快感
まれ：	治癒不良
傷害，中毒および処置合併症	
多い：	骨折

*：他の TNF 阻害剤で認められている。

特定の副作用に関する説明

感染症

ピボタル試験の比較対照期で最も高頻度に発現した副作用は上気道感染で，ゴリムマブ投与患者の 12.6%（100 被験者・年あたりの発現率：60.8，95%CI：55.0～67.1）で報告されたのに対し，対照患者では 11.0%（100 被験者・年あたりの発現率：54.5，95%CI：46.1～64.0）であった。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，上気道感染の 100 被験者・年あたりの発現率は 36.0 事象，ゴリムマブ投与患者に対する 95%CI は 34.9～37.2 であった。

ピボタル試験の比較対照期において，感染は，ゴリムマブ投与患者の 23.0%（100 被験者・年あたりの発現率：132.0, 95%CI : 123.3～141.1）で観察されたのに対し，対照患者では 20.2%（100 被験者・年あたりの発現率 : 122.3, 95%CI：109.5～136.2）であった。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，上気道感染の 100 被験者・年あたりの発現率は 83.5 事象，ゴリムマブ投与患者に対する 95%CI は 81.8～85.3 であった。

RA，PsA，AS，及び nr-Axial SpA 試験の対照期間において，ゴリムマブ投与患者の 1.2%及び対照薬投与患者の 1.2%で重篤な感染症が観察された。RA，PsA，AS，及び nr-Axial SpA 試験における重篤な感染症の 100 被験者・年あたりの発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与群で 7.3（95%CI : 4.6～11.1），ゴリムマブ 50 mg 投与群で 2.9（95% CI: 1.2～6.0），及びプラセボ投与群で 3.6（95% CI: 1.5～7.0）であった。ゴリムマブによる寛解導入に関する UC 試験の対照期間において，重篤な感染症は，ゴリムマブ投与患者の 0.8%に観察されたのに対し，対照薬投与患者では 1.5%であった。ゴリムマブ投与患者で観察された重篤な感染症には，結核，敗血症や肺炎などの細菌感染症，深在性真菌感染症，及びその他の日和見感染があった。これらの感染症には致死性の感染症も含まれた。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらのピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，日和見感染や肺炎などの重篤な感染症の発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者の方がゴリムマブ 50 mg 投与患者よりも高かった。すべての重篤な感染症の 100 被験者・年あたりの発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者で 4.3（95% CI: 3.8～4.8），ゴリムマブ 50 mg 投与患者で 2.6（95% CI: 2.1～3.2）であった。

悪性腫瘍

リンパ腫

ピボタル試験期間中のゴリムマブ投与患者におけるリンパ腫発現率は，一般集団で予測される発現率よりも高かった。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，リンパ腫の発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者の方がゴリムマブ 50 mg 投与患者よりも高かった。被験者 9 例（ゴリムマブ 50 mg 投与群 1 例，ゴリムマブ 100 mg 投与群 8 例）がリンパ腫と診断され，経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は，ゴリムマブ 50 mg 及び 100 mg がそれぞれ 0.03 事象（0.00～0.16）及び 0.12 事象（0.05, 0.24），プラセボが 0.00 事象（0.00～0.59）であった。リンパ腫の大半は，抗 TNF 薬曝露歴を有する罹病期間が長い難治性患者を組入れた GO-AFTER 試験で発現した（セクション 4.4 参照）。

リンパ腫以外の悪性腫瘍

ピボタル試験の比較対照期間及び約 2 年の経過観察における非リンパ腫悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，ゴリムマブ投与群と対照群の間で同様であった。約 2 年の経過観察における非リンパ腫悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，一般集団と同様であった。

経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，プラセボ投与群 5 例，ゴリムマブ 50 mg 投与群 10 例及びゴリムマブ 100 mg 投与群 29 例が非黒色腫皮膚癌と診断され，経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は全ゴリムマブで 0.38（0.27～0.52），プラセボで 0.90（0.29～2.10）であった。

経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，プラセボ投与群 5 例，ゴリムマブ 50 mg 投与群 19 例及びゴリムマブ 100 mg 投与群 30 例が悪性黒色腫，非黒色腫皮膚癌，及びリンパ腫と診断され，経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は全ゴリムマブで 0.47（0.35～0.63），プラセボで 0.90（0.29～2.10）であった（セクション 4.4 参照）。

臨床試験で報告された喘息に関する症例

探索的臨床試験では，重度持続性喘息患者に対し，0 週時に負荷用量（割付け投与量の 150%）のゴリムマブを皮下投与し，続いて，ゴリムマブ 200 mg，ゴリムマブ 100 mg，ゴリムマブ 50 mg のいずれかを 4 週毎に 52 週時まで皮下投与した。全ゴリムマブ投与群（n = 230）で 8 例の悪性腫瘍が発現したが，プラセボ投与群（n = 79）では発現がなかった。リンパ腫が 1 例，非黒色腫皮膚癌が 2 例，その他の悪性腫瘍が 5 例で報告された。発現率が特に高い悪性腫瘍の種類は認められなかった。

本試験のプラセボ対照試験期間中，経過観察 100 被験者・年あたりの全悪性腫瘍の発現率（95%CI）はゴリムマブ群で 3.19（1.38～6.28）であった。本試験では，ゴリムマブ投与被験者の経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は，リンパ腫が 0.40（0.01～2.20），非黒色腫皮膚癌が 0.79（0.10～2.86）で，その他の悪性腫瘍が 1.99（0.64～4.63）であった。プラセボ被験者については，これら悪性腫瘍の経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は，0.00（0.00～2.94）であった。これらの結果の有意性は不明である。

神経性事象

経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，脱髄の発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者の方がゴリムマブ 50 mg 投与患者よりも高かった（セクション 4.4 参照）。

肝酵素上昇

RA 及び PsA ピボタル試験の比較対照期間では，軽度の ALT 上昇「正常上限値（ULN）の>1 倍～<3 倍」が認められた患者は，RA 及び PsA 試験におけるゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった（患者の 22.1%対 27.4%）。一方, AS 及び nr-Axial SpA 試験では, 軽度の ALT 上昇が認められた患者は, ゴリムマブ投与患者（26.9%）の方が対照患者（10.6%）よりも多かった。経過観察の中央値が約 5 年であった RA 及び PsA ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，軽度 ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった。ゴリムマブによる導入寛解に関する UC ピボタル試験の比較対照期間では，軽度の ALT 上昇「正常上限値（ULN）の>1 倍～<3 倍」が認められた患者は，RA 及び PsA 試験におけるゴリムマブ投与患者と対照患者で

同程度であった（それぞれ，患者の 8.0%対 6.9%）。経過観察の中央値が約 1 年であった UC ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において, 本 UC 試験の寛解維持療法期間中の軽度 ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者で 19.4%であった。

RA 及び AS ピボタル試験の比較対照期間では, ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇はまれで, また対照患者（0.0%）よりもゴリムマブ投与患者（0.4～0.9%）で高頻度に認められた。このような傾向は PsA 患者では観察されなかった。経過観察の中央値が約 5 年であった RA，PsA 及び AS ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった。全般的に，これらの数値の上昇は症状を伴わず, ゴリムマブの投与を継続しても中止しても, あるいは併用薬を変更しても，異常値は低下又は解消した。ゴリムマブによる導入寛解に関する UC ピボタル試験の比較対照期間では，ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇が認められた患者は，RA 及び PsA 試験におけるゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった（それぞれ，患者の 0.3%対 1.0%）。経過観察の中央値が約 1 年であった UC ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において, 本 UC 試験の寛解維持療法期間中の ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者で 0.7%であった。

RA，PsA，AS，及び nr-Axial SpA ピボタル試験では，すでに肝機能異常値を示し，交絡因子となる医薬品とゴリムマブの併用投与を受けた RA 試験の患者 1 例が，黄疸を伴う非感染性の致死性肝炎を発現した。寄与因子又は増悪因子としてのゴリムマブの役割を排除することはできない。

注射部位反応

ピボタル試験の比較対照期間では，注射部位反応を発現したゴリムマブ投与患者は 5.4%であったのに対し，対照患者では 2.0%であった。ゴリムマブに対する抗体の存在が，注射部位反応の危険性を高めた可能性がある。注射部位反応の大半は軽度又は中等度であり，最も高頻度に発現した症状は注射部位紅斑であった。注射部位反応により，ゴリムマブ投与中止が必要とされることはなかった。

RA，PsA，AS，nr-Axial SpA，及び重度持続性喘息を対象とした第 IIb 相及び/又は第 III 相試験，ならびに UC を対象とした第 II/III 相試験では，アナフィラキシー反応を発現したゴリムマブ投与患者は認められなかった。

自己免疫抗体

ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間の経過観察 1 年間において, ゴリムマブ投与患者の 3.5%及び対照患者の 2.3%が，新たに ANA 陽性（1:160 以上の力価）となった。ベースラインで抗 dsDNA 陰性であった患者で，経過観察の 1 年間に陽性化した患者は低頻度であった。

小児集団

*多発性若年性特発性関節炎*ゴリムマブの安全性に関して, 2～17 歳の pJIA 患者 173 例を対象とした第 III 相試験が実施されている。経過観察の平均期間は約 2 年であった。当該試験で報告された有害事象の種類及び頻度は，成人を対象とした RA 試験でみられた有害事象の種類及び頻度と概ね同様であった。

副作用が疑われる場合の報告

医薬品承認後の副作用疑いの報告は重要である。このことにより，その医薬品の有益性と危険性のバランスのモニタリング継続が可能になる。医療専門家は，付属文書Ⅴに記載の全国報告システム（national reporting system）を介して，あらゆる副作用疑いを報告することが求められている。

4.9 過量投与

用量規制毒性を設定しない臨床試験において，最大 10 mg/kg が単回静脈内投与された。過量投与の場合は，副作用の徴候，症状の有無について患者を観察し，適切な対症療法を直ちに実施することが推奨される。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：免疫抑制剤，腫瘍壊死因子 α（TNFα）阻害剤，ATC コード: L04AB06

作用機序

ゴリムマブはヒトモノクローナル抗体であり，生物学的活性型である可溶性ヒト TNF 及び膜型ヒト TNF と高親和性を有し，安定した複合体を形成して，TNF の受容体への結合を阻害する。

薬力学的作用

ヒト TNF にゴリムマブが結合すると，ヒト内皮細胞の接着分子 E-セレクチン，血管細胞接着分子（VCAM）-1，及び細胞間接着分子（ICAM）-1 の細胞表面における TNF-α誘発性の発現が中和されることが明らかになった。また，in vitro では，ゴリムマブにより，ヒト内皮細胞のインターロイキン（IL）-6，IL-8，顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）の TNF 誘発性の分泌も抑制された。

プラセボ群と比較して C 反応性タンパク質（CRP）濃度の改善が認められ，SIMPONI 投与により，プラセボと比較して，IL-6，ICAM-1，マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）-3，血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の血清中濃度がベースラインから有意に低下した。さらに，RA 患者及び AS 患者では TNF-α濃度が低下し，PsA 患者では IL-8 濃度が低下した。これらの変化は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められ，全般的に 24 週時まで持続した。

臨床効果

関節リウマチ

SIMPONI の有効性は，1500 例以上を対象とした 3 つの多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験において実証された。患者は，18 歳以上でスクリーニングの 3 カ月以上前に米国リウマチ学会（ACR）の基準に従い中等度～重症の活動性 RA と診断され，腫脹関節を 4 関節以上，疼痛関節を 4 関節以上有する者とされた。SIMPONI 又はプラセボは，4 週毎に皮下投与された。

GO-FORWARD 試験では，15 mg/週以上の MTX の安定用量投与にも関わらず活動性 RA を有し，抗 TNF 薬の投与歴がない患者 444 例が評価された。患者は，プラセボ+MTX，SIMPONI 50 mg+MTX，SIMPONI 100 mg+MTX，

SIMPONI 100 mg+プラセボのいずれかを投与する群に無作為化された。プラセボ+MTX 投与患者は，24 週時後に SIMPONI 50 mg+ MTX 投与に切り替えられ，52 週時には非盲検長期継続投与期に移行した。

GO-AFTER 試験では，抗 TNF 薬アダリムマブ，エタネルセプト，インフリキシマブのうち，1 種類以上の投与歴を有する患者 445 例が評価された。患者は，プラセボ，SIMPONI 50 mg，SIMPONI 100 mg の投与群に無作為化された。試験期間中，MTX，サラゾスルファピリジン（SSZ），及び/又はヒドロキシクロロキン（HCQ）による DMARD 併用療法の継続は許容された。前治療の抗 TNF 療法中止の理由として報告されたのは，有効性の欠如（58%），忍容性不良（13%），及び/又は安全性又は有効性以外の理由（29%，主に経済的理由）であった。

GO-BEFORE 試験では, MTX 未投与で, 抗 TNF 薬の投与歴がない活動性 RA 患者 637 例が評価された。患者は，プラセボ+MTX，SIMPONI 50mg+MTX，SIMPONI 100mg+MTX，SIMPONI 100mg+プラセボのいずれかを投与する群に無作為化された。52 週時に，プラセボ+MTX 投与の患者は非盲検長期継続投与期に移行し，疼痛関節又は腫脹関節を 1 関節以上有する者は，SIMPONI 50mg+MTX 投与に切り替えられた。

GO-FORWARD 試験の（共通）主要評価項目は，14 週時に ACR20 改善を達成した患者の割合及び 24 週時の健康評価質問票（HAQ: Health Assessment Questionnaire）のベースラインからの改善であった。GO-AFTER 試験の主要評価項目は，14 週時に ACR20 改善を達成した患者の割合であった。GO-BEFORE 試験の（共通）主要評価項目は，24 週時に ACR50 改善を達成した患者の割合及び 52 週時の van der Heijde-modified Sharp（vdH-S）スコアのベースラインからの改善であった。この主要評価項目に加え，SIMPONI 投与が関節炎の徴候と症状，X 線画像上の改善（radiographic response），身体機能及び健康関連 QOL に与える影響を評価した。

全般的に，GO-FORWARD 試験及び GO-BEFORE 試験の 104 週時までの有効性指標ならびに GO-AFTER 試験の 24 週時までの有効性指標では，SIMPONI 50mg+MTX 投与レジメンと SIMPONI 100mg+MTX 投与レジメンとの間に臨床的に意義のある差は認められなかった。RA 試験のいずれにおいても，試験デザインに応じて，治験担当医師の判断で長期継続期の患者の SIMPONI の用量を 50 mg 又は 100 mg に変更することが許されていた。

徴候及び症状

GO-FORWARD 試験，GO-AFTER 試験及び GO-BEFORE 試験の 14，24 及び 52 週時における SIMPONI 50mg 投与に関する主要な ACR の結果を表 2 に示し，以下に記載する。改善は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められた。

GO-FORWARD 試験では, SIMPONI 50 mg+MTX 投与群に無作為化された被験者 89 例中 48 名が 104 週時も同一の治療を継続していた。このうち，104 週時に ACR20/50/70 改善を達成した患者は，それぞれ 40 例，33 例及び 24 例であった。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週から 256 週時までの ACR 20/50/70 達成率は同様であった。

GO-AFTER 試験では，1 種類以上の抗 TNF 療法による前治療に関して報告された投与中止理由に関わらず，ACR20 改善を達成した患者の割合は，プラセボ投与群に比較して SIMPONI 投与群の方が高かった。

表 2
GO-FORWARD 試験，GO-AFTER 試験及び GO-BEFORE 試験の比較対照期間における有効性に関する主要な結果結果

	GO-FORWARD 試験 MTX 投与後も活動性 RA を有する患者		GO-AFTER 試験 1 種類以上の抗 TNF 薬による前治療を行った，活動性 RA を有する患者		GO-BEFORE MTX 未投与の活動性 RA を有する患者	
	プラセボ + MTX	SIMPONI 50 mg + MTX	プラセボ	SIMPONI 50 mg	プラセボ + MTX	SIMPONI 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
改善率，%						
ACR 20						
14 週時	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
24 週時	28%	60%*	16%	31% p=0.002	49%	62%
52 週時	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14 週時	10%	35%*	7%	15% p=0.021	NA	NA
24 週時	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
52 週時	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14 週時	4%	14% p=0.008	2%	10% p=0.005	NA	NA
24 週時	5%	20%*	2%	9% p=0.009	16%	24%
52 週時	NA	NA	NA	NA	22%	28%

a　n は無作為化された患者数。各評価項目に関して評価可能であった患者の実際の数は，時点によって異なる可能性がある。

*　$p \leq 0.001$

NA：該当せず

GO-BEFORE 試験において，中等度から重度の関節リウマチ患者を対象とした主要解析では，24 週時に（ACR50 に関する SIMPONI 50 mg 又は 100 mg+MTX 投与群の統合群と MTX 単独投与群との比較で）統計学的な有意差は認められなかった（$p = 0.053$）。52 週時では，全集団のうち，SIMPONI 50 mg+MTX 投与群患者が ACR 改善達成率が概して高かったが，MTX 単独投与群との比較では統計学的有意様は認められなかった（表 2 参照）。重度の活動性及び進行性 RA 患者の対象集団をはじめとする患者サブセットに対して追加解析を実施した。全集団との比較では，解析対象集団において，SIMPONI 50 mg+MTX 投与群の方が MTX 単独投与群より高い効果が全般的に認められた。

GO-FORWARD 試験及び GO-AFTER 試験では，疾患活動性スコア（Disease ActivityScale：DAS）28 で臨床的に意義があり統計的に有意な改善が，事前に特定した各時点（14 週時及び 24 週時）で認められた（$p \leq 0.001$）。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，DAS28 の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの DAS28 の改善も同様であった。

GO-BEFORE 試験では，ACR70 改善の連続 6 カ月間の維持と定義して，主要な臨床的改善を測定した。52 週時では，SIMPONI 50 mg+MTX 投与群患者の 15%が臨床的改善を達成したのに対し，プラセボ+MTX 投与群では 7%であった（$p = 0.018$）。SIMPONI 50 mg+MTX 投与群に無作為化された被験者 159 例のうち，96 名が 104 週時も同一の治療を継続していた。このうち，104 週時に ACR20/50/70 改善を達成した患者は，それぞれ 85 例，66 例及び

53 例であった。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの ACR 20/50/70 達成率は同様であった。

X 線画像上の改善：

GO-BEFORE 試験では，vdH-S スコア，X 線画像で関節部びらんの個数及び大きさの X 線画像計測による構造損傷ならびに手/手首及び足の関節裂隙狭小化の程度からなる複合スコアのベースラインからの変化量を用いて構造損傷の程度を評価した。52 週時の SIMPONI 50 mg 投与に関する主要な結果を表 3 に示す。

新規のびらんが認められなかった患者又は vdH-S 総スコアのベースラインからの改善が 0 点以下であった患者の数は，SIMPONI 投与群の方が対照群よりも有意に高かった（p = 0.003）。X 線画像上の改善は 52 週時で認められ，104 週時まで持続した。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの X 線画像上の改善も同様であった。

表 3
GO-BEFORE 試験の全集団における 52 週時 vdH-S 総スコアのベースラインからの X 線画像上の改善の平均（標準偏差）

	プラセボ+MTX	SIMPONI 50 mg+MTX
n[a]	**160**	**159**
総スコア		
ベースライン	19.7（35.4）	18.7（32.4）
ベースラインからの改善	1.4（4.6）	0.7（5.2）*
Erosion（びらん）スコア		
ベースライン	11.3（18.6）	10.8（17.4）
ベースラインからの改善	0.7（2.8）	0.5（2.1）
JSN（関節裂隙狭小化）スコア		
ベースライン	8.4（17.8）	7.9（16.1）
ベースラインからの改善	0.6（2.3）	0.2（2.0）**

a n は無作為化された患者数
* p = 0.015
** p = 0.044

身体機能及び健康関連 QOL の改善

GO-FORWARD 試験及び GO-AFTER 試験で, 別々の評価項目として身体機能及び身体障害を HAQ DI の機能障害指数を用いて評価した。これらの試験では，SIMPONI は対照と比較して，ベースラインから 24 週時までに臨床的に意義があり統計的に有意な HAQ DI 改善が得られることが実証された。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，HAQ DI の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの HAQ DI 改善も同様であった。

GO-FORWARD 試験では，SIMPONI 投与患者はプラセボ投与患者と比較して，24 週時に SF-36 身体的健康度で測定した健康関連 QOL において，臨床的に意義があり統計的に有意な改善が示された。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，SF-36 の身体的健康度の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの SF-36 の身体的健康度の改善も同様であった。

GO-FORWARD 試験及び GO-AFTER 試験では，慢性疾患の治療と疲労に関する機能的評価(FACIT-F)で測定した疲労において，統計的に有意な改善が認められた。

乾癬性関節炎

SIMPONI の安全性及び有効性は，非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）又は DMARD の投与にも関わらず，活動性 PsA（腫脹関節 3 関節，疼痛関節 3 関節）を有する成人患者 405 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（GO-REVEAL）において評価された。本試験の患者は 6 カ月以上前に PsA と診断され，軽度以上の乾癬疾患を有していた。乾癬性関節炎の各サブタイプを有する患者が登録された。サブタイプの内訳は，リウマトイド結節を伴わない多関節型関節炎（43%），非対称性の末梢関節炎（30%），遠位指節間（DIP）関節炎（15%），末梢関節炎を伴う脊椎炎（11%），破壊性関節炎（1%）であった。抗 TNF 薬投与による前治療は許容されなかった。SIMPONI 又はプラセボが 4 週毎に皮下投与された。患者はプラセボ，SIMPONI 50 mg，SIMPONI 100 mg のいずれかに無作為に割り付けられた。プラセボ投与患者は，24 週時後に SIMPONI 50 mg 投与に切り替えられ，52 週時には非盲検長期継続投与期に移行した。患者の約 48%は，安定した用量（≤25mg/週）のメトトレキサートの投与が継続された。共通主要評価項目は，14 週時に ACR20 改善を達成した患者の割合及び 24 週時の PsA modified vdH-S 総スコアのベースラインからの改善であった。

全般的に，SIMPONI 50 mg 投与レジメンと SIMPONI 100mg 投与レジメンとの間に，有効性指標において臨床的に意義のある差は 104 週を通して認められなかった。試験デザインに応じて，治験担当医師の判断で長期継続期の患者の SIMPONI の用量を 50 mg 又は 100 mg に変更することが許されていた。

徴候及び症状

14 週及び 24 週時の 50 mg 投与に関する主要な結果を表 4 に示し，以下に記載する。

表 4
GO-REVEAL 試験の有効性に関する主要な結果

	プラセボ	SIMPONI 50 mg*
n[a]	113	146
改善率，%		
ACR 20		
14 週時	**9%**	**51%**
24 週時	12%	52%
ACR 50		
14 週時	2%	30%
24 週時	4%	32%
ACR 70		
14 週時	1%	12%
24 週時	1%	19%
PASI[b]75[c]		
14 週時	3%	40%
24 週時	1%	56%

* すべての比較に関して $p<0.05$

a n は無作為化された患者数。各評価項目に関して評価可能であった患者の実際の数は，時点によって異なる可能性がある。
b *乾癬面積重症度指数*
c ベースラインにおいて BSA 3%以上の病変を有していた患者サブセット，すなわちプラセボ群の 79 例（69.9%）及び SIMPONI 50mg 群の 109 例（74.3%）に基づく。

改善は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められた。同様に 14 週時に ACR20 の改善が，リウマトイド結節を伴わない多関節型関節炎及び非対称性の末梢関節炎といった PsA サブタイプを有する患者で認められた。他の PsA サブタイプを有する患者の数は少なく，意味のある評価は実施できなかった。SIMPONI 投与群で認められた改善は，MTX の併用投与の有無に関わらず同程度であった。SIMPONI 50 mg 投与群に無作為化された被験者 146 例のうち，70 例が 104 週時も同一の治療を継続していた。この 70 例のうち，104 週時に ACR20/50/70 改善を達成した患者は，それぞれ 64 例，46 例及び 31 例であった。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週から 256 週時までの ACR 20/50/70 達成率は同様であった。

14 週時及び 24 週時に統計的に有意な DAS28 の改善が認められた（$p<0.05$）。

24 週時には，乾癬性関節炎の末梢活動性特性パラメータ（腫脹関節数，有痛/圧痛関節数，指炎及び腱付着部炎など）の改善が，SIMPONI 投与患者で認められた。SIMPONI の投与により，HAQ DI 評価による身体機能が有意に改善するとともに，SF-36 の身体的健康度及び精神的健康度で測定した健康関連 QOL が有意に改善した。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，DAS28 及び HAQ DI の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの DAS28 及び HAQ DI の改善も同様であった。

X 線画像上の改善：

手と足の構造損傷は，手の遠位指骨間（DIP）関節を加えて PsA 用に改良した vdH-S スコアのベースラインからの改善について X 線画像で評価した。

改良 vdH-S 総スコアのベースラインからの改善で測定したとき，SIMPONI 50 mg 投与は，24 週時の末梢関節損傷進行度をプラセボ投与に比べて抑制した（プラセボ投与群におけるスコアの平均±標準偏差は 0.27 ± 1.3 あったのに対し，SIMPONI 50 mg 投与群では-0.16 ± 1.3 であった。［$p = 0.011$］）。SIMPONI 50mg に無作為化された患者 146 例のうち，126 例で 52 週時の X 線データが入手できたが，そのうちの 77%ではベースラインと比べて，進行は認められなかった。104 週時には，患者 114 例の X 線データが入手できたが，その 77%でベースラインからの進行は認められなかった。試験を継続した SIMPONI 投与患者において，ベースラインからの進行が認められなかった患者の割合も 104 週時から 256 週時まで同様であった。

軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎

SIMPONI の安全性及び有効性は，活動性強直性脊椎炎を有する成人患者 356 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（GO-RAISE）において評価された。活動性強直性脊椎炎の定義は，Bath 強直性

脊椎炎疾患活動性指数（Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index:BASDAI）が 4 以上で，VAS の 0～10cm スケールで背部痛の合計が 4 以上とされた。本試験に登録された患者は，NSAID 又は DMARD による現治療又は前治療にも関わらず活動性疾患を有しており，前治療で抗 TNF 療法を受けていない患者とされた。SIMPONI 又はプラセボが 4 週毎に皮下投与された。患者は，プラセボ，SIMPONI 50 mg，SIMPONI 100 mg に無作為に割り付けられ，DMARD（MTX，SSZ 及び/又は HCQ）の併用投与の継続が許可された。主要評価項目は，14 週時における強直性脊椎炎評価試験グループ（Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group：ASAS）20 の改善であった。24 週時までのプラセボ対照による有効性データが収集，解析された。

50 mg 投与に関する主要な結果を表 5 に示し，以下に記載する。全般的に，SIMPONI 50mg 投与レジメンと SIMPONI 100mg 投与レジメンとの間に，有効性指標において臨床的に意義のある差は 24 週を通して認められなかった。試験デザインに応じて，治験担当医師の判断で長期継続期の患者の SIMPONI の用量を 50 mg 又は 100 mg に変更することが許されていた。

表 5
GO-RAISE 試験の有効性に関する主要な結果

	プラセボ	SIMPONI 50 mg*
n[a]	78	138
改善率，%		
ASAS 20		
14 週時	**22%**	**59%**
24 週時	23%	56%
ASAS 40		
14 週時	15%	45%
24 週時	15%	44%
ASAS 5/6		
14 週時	8%	50%
24 週時	13%	49%

* すべての比較に関して $p<0.001$

a n は無作為化された患者数。各評価項目に関して評価可能であった患者の実際の数は，時点によって異なる可能性がある。

試験を継続した SIMPONI 投与患者において，ASAS 20 改善及び ASAS 40 改善を達成した患者の割合も 24 週時から 256 週時まで同様であった。

BASDAI50，70，90 の統計的に有意（$p \leq 0.017$）な改善も，14 週時及び 24 週時に認められた。疾患活動性の主要な指標の改善が，SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められ，24 週時まで持続した。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 24 週時から 256 週時までの BASDAI のベースラインからの改善率も同様であった。14 週時の ASA20 改善で評価したところ，DMARD（MTX，サラゾスルファピリジン及び/又はヒドロキシクロロキン）投与の有無，HLA-B27 抗原の状態，又はベースラインの CRP 濃度に関係なく，患者に一貫した有効性が認められた。

ベースラインから 14 週時及び 24 週時までの BASFI の変化で評価したところ，SIMPONI の投与により身体機能が有意に改善した。14 週時及び 24 週時に，SF-36 身体的健康度で測定した健康関連 QOL も有意に改善した。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 24 週時から 256 週時までの身体機能及び健康関連 QOL の改善も同様であった。

X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎

SIMPONI の安全性及び有効性は，重度の活動性 nr-Axial SpA 成人患者 197 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（GO-AHEAD 試験）で評価された。重度の活動性 nr-Axial SpA 患者の定義は，軸性脊椎関節炎の ASAS 分類基準を満たしているが AS のニューヨーク基準を満たしていない nr-Axial SpA 患者とされた。本試験に登録された患者は，NSAID による現治療又は前治療にも関わらず活動性疾患（いずれも 0～10 cm のスケールで，BASDAI 4 以上かつ全般背部痛のビジュアルアナログスケール［VAS］が 4 以上と定義）を有しており，前治療で抗 TNF 療法など生物学的治療薬の投与を受けていない患者とされた。患者は，プラセボ又は SIMPONI 50 mg の 4 週毎の皮下投与のいずれかに無作為に割り付けられた。16 週時に，患者は非盲検期に移行し，すべての患者に SIMPONI 50 mg が 4 週毎に 48 週時まで皮下投与された。全投与群（All Treated: AT, N = 197）及び炎症他覚徴候群（Objective Signs of Inflammation: OSI，N = 158。ベースライン時の CRP 上昇及び又は MRI による仙腸骨炎の所見の存在と定義）の双方に対して解析が実施された。16 週時までのプラセボ対照期間の有効性データが収集，解析された。主要評価項目は，16 週時に ASAS 20 改善を達成した患者の割合であった。主要な結果を表 6 に示し，以下に記載する。

表 6
GO-AHEAD 試験の 16 週時における有効性に関する主要な結果

徴候及び症状の改善				
	前投与集団（AT）		炎症他覚徴候集団（OSI）	
	プラセボ	SIMPONI 50 mg	プラセボ	SIMPONI 50 mg
n[a]	100	97	80	78
改善率，%				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS 部分寛解	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C[b]<1.3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
MRI 測定による仙腸（SI）関節の炎症抑制				
	プラセボ	SIMPONI 50 mg	プラセボ	SIMPONI 50 mg
n[c]	87	74	69	61
SPARCC[d] MRI 仙腸関節スコアの平均改善度	-0.9	-5.3**	-1.2	-6.4**

a n は無作為化され，治療された患者数

b 強直性脊椎炎疾患活動性スコア　C 反応性タンパク質（AT-プラセボ群 : N = 90，AT-SIMPONI 50 mg 群：N = 88，OSI-プラセボ群：N = 71，OSI-SIMPONI 50 mg 群：N = 71）

c n はベースライン時及び 16 週時の MRI データがある患者数

d SPARCC（カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム）

** SIMPONI とプラセボの比較に関して p<0.0001
* SIMPONI とプラセボの比較に関して p<0.05

16 週時に，プラセボ投与患者との比較で，重度の活動性 nr-Axial SpA の徴候及び症状の統計学的に有意な改善が SIMPONI 50 mg 投与患者に認められた（表 6）。改善は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められた。MRI 測定による SPARCC スコアでは，プラセボ投与群との比較で，SIMPONI 50 mg 投与群における 16 週時の仙腸関節炎症の統計学的に有意な減少が示された（表 6）。全般背部痛及び夜間背部痛の VAS で評価した疼痛及び ASDAS-C で測定した疾患活動性も，プラセボ投与群との比較で，SIMPONI 50 mg 投与群における 16 週時のベースラインからの統計学的に有意な改善を示した（p<0.0001）。

プラセボ投与患者との比較で，BASMI（Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index）で評価した脊椎可動域及び BASFI で評価した身体機能の統計学的に有意な改善が SIMPONI 50 mg 投与患者で認められた（p<0.0001）。
SIMPONI 投与患者では，プラセボ投与患者に比べて，ASQoL，EQ-5D，及び SF-36 の身体的健康度及び精神的健康度で評価した健康関連 QOL が有意に改善するとともに，WPAI 質問票で評価した全体的な作業生産性低下及び活動障害の減少に比例して生産性が有意に増加した。

上記のすべての評価項目について, OSI 集団でも統計学的に有意な結果が認められた。試験を継続した SIMPONI 50 mg 投与患者では，徴候及び症状，脊椎可動域，及び身体機能で同様の改善が 16 週時から 24 週時まで観察された。

潰瘍性大腸炎

SIMPONI の有効性は，成人患者を対象とした 2 件の無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験で評価された。

この寛解導入療法試験（PURSUIT-Induction 試験）では，前治療に忍容性がなかったか，又は効果不十分であった，又はコルチコステロイドに依存していた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者（Mayo スコア 6～12 点，内視鏡サブスコア 2 点以上）が評価された。本試験の用量確認期間に，患者 761 例が SIMPONI の 0 週時に 400 mg 及び 2 週時に 200 mg の皮下投与，SIMPONI の 0 週時に 200 mg 及び 2 週時に 100 mg の皮下投与，又はプラセボの 0 週時及び 2 週時の皮下投与のいずれかに無作為化された。安定用量の経口アミノサリチル酸製剤，コルチコステロイド，及び/又は免疫調節剤の併用が許されていた。本試験では，6 週時までの SIMPONI の有効性を評価された。

寛解導入療法試験（PURSUIT-Maintenance 試験）の結果は，SIMPONI による直前の寛解導入療法で臨床的改善を達成した患者 456 例に基づくものであった。患者は，SIMPONI 50mg，SIMPONI 100 mg 又はプラセボの 4 週毎の皮下投与のいずれかに無作為に割り付けられた。安定用量の経口アミノサリチル酸製剤及び/又は免疫調節剤の併用が許されていた。コルチコステロイドは，寛解維持療法試験開始時から用量漸減するとされていた。本試験では，54 週時までの SIMPONI の有効性を評価された。

表 7
PURSUIT-Induction 試験及び PURSUIT-Maintenance 試験の有効性に関する主要な結果

PURSUIT-Induction 試験

	プラセボ N=251	**SIMPONI 200/100 mg** N=253
患者の割合		
6 週時に臨床的改善を達成していた患者 [a]	30%	51%**
6 週時に臨床的寛解を達成していた患者 [b]	6%	18%**
6 週時に粘膜治癒を達成していた患者 [c]	29%	42%*

PURSUIT-Maintenance 試験			
	プラセボ [d] N=154	**SIMPONI 50 mg** N=151	**SIMPONI 100 mg** N=151
患者の割合			
改善の維持（54 週時まで臨床的改善が持続していた患者）[e]	31%	47%*	50%**
持続的寛解（30 週時及び 54 週時とも臨床的寛解であった患者）[f]	16%	23%g	28%*

N＝患者数
** p ≤0.001
* p ≤0.01

a Mayo スコアのベースラインからの減少が 30%以上及び 3 点以上であるとともに，直腸出血サブスコアの減少が 1 点以上もしくは直腸出血サブスコアが 0 点又は 1 点と定義。

b Mayo スコアが 2 点以下で，2 点以上のサブスコアなしと定義。

c Mayo スコアの内視鏡サブスコアが 0 点又は 1 点と定義。

d SIMPONI 寛解導入療法のみ。

e 患者は 4 週間毎に部分的 Mayo スコアで UC の疾患活動性を評価された（改善の消失は内視鏡検査で確認された）。したがって，改善を維持していた患者は，54 週時までの各評価時に連続して臨床的改善の状態にあったことになる。

f 30 週時及び 54 週時とも臨床的寛解であった（54 週までのどの評価時点でも改善の消失が確認されなかった）患者を長期寛解とした。

g 体重が 80 kg 未満の患者では，50 mg の寛解維持療法を受けた患者の大半で，プラセボ投与患者に比べ，臨床的寛解が持続した。

持続的な粘膜治癒（30 週時及び 54 週時とも粘膜治癒が認められた患者）は, SIMPONI 50 mg 投与群の患者（42%, nominal［未調整］p<0.05）及び 100mg 投与群の患者（42%，p<0.005）の方がプラセボ投与群の患者（27%）よりも多く認められた。

PURSUIT-Maintenance 試験開始時にコルチコステロイドを併用投与していた患者の 54%（247/456 例）のうち，54 週時まで臨床的改善を維持しつつ，54 週時にコルチコステロイドを併用投与していなかった患者の割合は，50 mg 投与群（38%，30/78 例）及び 100 mg 投与群（30%，25/82 例）の方がプラセボ群（21%，18/87 例）よりも高

かった。54 週時までにコルチコステロイドを中止した患者の割合は，50 mg 投与群（41%，32/78 例）及び 100 mg 投与群（33%，27/82 例）の方がプラセボ投与群（22%，19/87 例）よりも高かった。

6 週時に，SIMPONI は，UC に特化した評価法である IBDQ（炎症性腸疾患質問票）におけるベースラインからの変化で測定した QOL も有意に改善させた。SIMPONI 寛解維持療法を受けた患者では，IBDQ で測定した QOL の改善が 54 週時まで維持された。

免疫原性

RA，PsA 及び AS を対象とした全第 III 相試験において，52 週時までにゴリムマブ投与患者の 5%（105/2115 例）で酵素免疫測定（EIA）法によりゴリムマブに対する抗体が検出され，検査したところ，そのほぼすべてが in vitro で中和抗体であった。すべてのリウマチ性適応症において，同程度の検出率が見られた。MTX を併用投与した場合，SIMPONI 抗体を有する患者の割合は，MTX 非併用下でゴリムマブを投与した患者より低かった（それぞれ，約 3%［41/1262 例］対 8%［64/853 例］）。

nr-Axial SpA では，16 週時までにゴリムマブ投与患者の 4%（4/93 例）で EIA 法によりゴリムマブに対する抗体が検出された。

UC を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では，54 週時までにゴリムマブ投与患者の 3%（26/946 例）で EIA 法によりゴリムマブに対する抗体が検出された。抗体陽性患者の 68%（21/31 例）が *in vitro* での中和抗体を有していた。免疫調節薬（アザチオプリン，6-メルカプトプリン又は MTX）を併用投与した場合，ゴリムマブに対する抗体を有する患者の割合は，免疫調節薬非併用下でゴリムマブを投与した患者よりも低かった（それぞれ，1%［4/308 例］対 3%［22/638 例］）。

pJIA 試験では，薬剤耐性 EIA 法を用いてゴリムマブに対する抗体の検出を行った。薬剤耐性 EIA 法は，EIA 法に比べて高感度であり薬剤耐性が改善されるため，ゴリムマブに対する抗体の発現率はより高くなると予想された。pJIA を対象とした第 III 相試験では，48 週時までにゴリムマブ投与小児患者の 40%（69/172）で薬剤耐性 EIA 法によりゴリムマブに対する抗体が検出され，当該小児患者の大半が 1:1000 未満の力価であった。血清中ゴリムマブ濃度に対する影響が力価 1:100 超でみられた一方で，有効性に対する影響は力価 1:1000 超までみられなかった。なお，力価 1:1000 超の小児患者数は少なかった（n = 8）。ゴリムマブに対する抗体が陽性であった小児患者のうち，39%（25/65）が中和抗体を有していた。薬剤耐性 EIA 法を用いることで抗体の発現率はより高くなったが，ほとんどが低力価の抗体だったため，薬物濃度，有効性及び安全性に及ぼす明白な影響はみられず，したがって，新たな安全性シグナルは認められていない。

ゴリムマブに対する抗体が存在すると，注射部位反応の危険性が高まる可能性がある（セクション 4.4 参照）。ゴリムマブに対する抗体が陽性となった患者は少数であったため，ゴリムマブに対する抗体と臨床的な有効性又は安全性の指標との関係に関して明確な結論を導く能力には限界がある。

免疫原性分析は，医薬品及びアッセイに特異的であるため，上記薬剤と他の医薬品との抗体率の比較は適当ではない。

小児集団

多発性若年性特発性関節炎

SIMPONI の安全性及び有効性は，MTX で効果不十分な多関節（5 つ以上）に活動性を有する活動性 pJIA 小児患者（2～17 歳）173 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照治療中止試験（GO-KIDS）において評価された。多関節型 JIA（リウマチ因子陽性又は多発性関節炎陰性，進展型少関節炎，若年性乾癬性関節炎及び現在は全身症状を伴わない全身型 JIA）の小児患者は本試験の対象とした。ベースライン時における活動性のある関節数の中央値は 12，CRP の中央値は 0.17 mg/dL であった。

本試験の Part 1 は，組み入れられた小児患者 173 例に対して，MTX との併用で 4 週毎に SIMPONI 30 mg/m^2（最大用量 50 mg）を皮下投与する 16 週の非盲検期から構成されていた。16 週時に ACR Ped 30 改善を達成した小児患者 154 例は，無作為化治療中止期である本試験の Part 2 に移行し，MTX との併用で 4 週毎に SIMPONI 30 mg/m^2（最大用量 50 mg）の皮下投与又は MTX との併用で 4 週毎にプラセボの投与を受けた。疾患の再燃後，小児患者には MTX との併用で SIMPONI 30 mg/m^2（最大用量 50 mg）が投与された。小児患者は 48 週時に長期継続期に移行した。

本試験の小児患者では，4 週時当初から ACR Ped 30，50，70，90 の改善率を認めた。

16 週時において，小児患者の 87%が ACR Ped 30 改善を示し，79%が ACR Ped 50 改善、66%が ACR Ped 70 改善，36%が ACR Ped 90 改善を示した。また，小児患者の 34%は，以下の全項目に該当することを定義とする疾患活動性のない状態であった。

- 活動性の関節炎がない
- JIA に起因する発熱，発疹，漿膜炎，脾腫，肝腫大又は全身性リンパ節腫脹がない
- 活動性ぶどう膜炎がない
- 赤血球沈降速度（ESR）が正常値（< 20 mm/時間）又は CRP が正常値（< 1.0 mg/dL）
- 疾患活動性に対する医師による全般評価がビジュアルアナログスケールで 5 mm 以下
- 朝のこわばりの持続時間が 15 分未満

16 週時にはすべての ACR Ped コアセットで，臨床的に意義のあるベースラインからの改善が認められた（表 8 参照）。

表 8

16 週時におけるベースラインからの ACR Ped コアセット改善率 [a]

	改善率の中央値
	SIMPONI 30 mg/m^2 n[b] = 173
疾患に対する医師による全般評価（VAS[c]で0～10 cm）	88%
総合的な健康状態に対する被験者/親による全般評価（VASで0～10 cm）	67%
活動性のある関節数	92%
可動域が制限される関節数	80%

CHAQ[d]による身体機能	50%
ESR (mm/時間)[e]	33%

[a] ベースライン=week 0

[b] n：登録患者数

[c] VAS：ビジュアルアナログスケール

[d] CHAQ：小児健康調査質問票

[e] ESR（mm/時間）：赤血球沈降速度（ミリメートル毎時）

16 週時に ACR Ped 30 改善かつ 16～48 週の期間に再燃のない小児患者の割合とした主要評価項目は達成されなかった。16～48 週の間，小児患者の大半に再燃はみられなかった（SIMPONI+MTX 投与群で 59%，プラセボ+MTX 投与群で 53%：p=0.41）。

ベースラインの CRP（1 mg/dL 以上と 1 mg/dL 未満との比較）により規定された主要評価項目の部分集団解析では，ベースラインの CRP が 1 mg/dL 以上の患者において，SIMPONI+MTX 投与患者に比べてプラセボ+MTX 投与患者の方が再燃率は高かった（プラセボ 87%に対して SIMPONI 40%：p=0.0068）。

48 週時では，SIMPONI+MTX 投与群の 53%，プラセボ+MTX 投与群の 55%が ACR Ped 30 改善を達成し，SIMPONI+MTX 投与群の 40%，プラセボ+MTX 投与群の 28%が疾患活動性のない状態を達成した。

欧州医薬品庁は，潰瘍性大腸炎の小児集団を対象とした SIMPONI の試験結果の提出義務を猶予した（小児への投与に関する情報は，セクション 4.2 を参照）。

5.2 薬物動態特性

吸収

健常被験者又は RA 患者にゴリムマブを単回皮下投与した場合の最高血清中濃度到達時間（Tmax）は，2～6 日であった。健常被験者にゴリムマブ 50 mg を皮下投与した場合の最高血清中濃度（Cmax）の平均値±標準偏差は，3.1±1.4 μg/mL であった。

ゴリムマブ 100 mg の単回皮下投与後の吸収は，上腕部，腹部，大腿部で同程度であり，絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 51%であった。皮下投与後のゴリムマブは概ね用量比例性の薬物動態を示したことから，ゴリムマブ 50 mg 又は 200 mg の絶対的バイオアベイラビリティは同程度であると考えられる。

分布

単回静脈内投与後の平均分布容積は 115 ±19 mL/kg であった。

排泄

ゴリムマブの全身クリアランスは，6.9 ±2.0 mL/day/kg と推定された。健常被験者における消失半減期は 12 ±3 日と推定され，また RA，PsA，AS，UC 患者においても同程度の半減期が観察された。

RA，PsA，AS 患者に対しゴリムマブ 50 mg を 4 週毎に皮下投与した場合，血清中濃度は 12 週時までに定常状態に達した。MTX を併用した場合，4 週毎のゴリムマブ 50mg 皮下投与による定常状態での血清中トラフ濃度中

央値（±標準偏差値）は，MTX 投与にも関わらず活動性の RA を有する患者で約 0.6 ±0.4 μg/mL，活動性 PsA 患者で約 0.5 ±0.4 μg/mL，AS 患者で約 0.8 ±0.4 μg/mL であった。ゴリムマブ 50 mg を 4 週間毎に皮下投与した場合の nr-Axial SpA 患者における定常状態でのゴリムマブの平均血清中トラフ濃度は，AS 患者で観察された濃度と同様であった。

MTX を併用しなかった RA，PsA，AS 患者における定常状態でのゴリムマブのトラフ濃度は，ゴリムマブを MTX と併用した患者と比較して，約 30%低下した。ゴリムマブを 6 カ月皮下投与した限られた数の RA 患者では，MTX の併用によりゴリムマブの見かけのクリアランスが約 36%低下した。一方，母集団薬物動態解析では，NSAID，経口コルチコステロイド又はスルファサラジンの併用がゴリムマブの見かけのクリアランスに影響を与えないことが示された。

UC 患者に寛解導入療法でゴリムマブを 0 週時に 200 mg，2 週時に 100 mg，その後，寛解維持療法でゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を 4 週毎に皮下投与した場合，血清中ゴリムマブ濃度は投与開始後約 14 週間で定常状態に達した。寛解維持療法時にゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を 4 週毎に皮下投与した場合，定常状態でのゴリムマブの平均血清中トラフ濃度は，それぞれ，約 0.9 ± 0.5 μg/mL 及び 1.8 ± 1.1 μg/mL であった。

ゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を 4 週毎に皮下投与した UC 患者において，免疫調節薬の併用は定常状態でのゴリムマブのトラフ値に実質的な影響を与えなかった。

全般的に，抗ゴリムマブ抗体を発現した患者における定常状態でのゴリムマブの血清中トラフ濃度は低下した（セクション 5.1 を参照）。

線形性

RA 患者にゴリムマブを単回静脈内投与した場合，0.1～10.0 mg/kg の用量範囲における薬物動態は，概ね用量比例性を示した。健常被験者に単回皮下投与した場合も，50 mg～400 mg の用量範囲における薬物動態は，概ね用量比例性を示した。

薬物動態に対する体重の影響

体重増加に伴い，ゴリムマブの見かけのクリアランスが上昇する傾向が示された（セクション 4.2 を参照）。

小児集団

pJIA を有する年齢範囲 2～17 歳の小児患者 173 例を対象として，ゴリムマブの薬物動態を検討した。この pJIA 試験では，小児患者における 4 週毎のゴリムマブ 30 mg/m^2（最大用量 50 mg）皮下投与による定常状態でのゴリムマブトラフ濃度中央値は，別の年齢層における濃度中央値と同様であり，4 週毎にゴリムマブ 50 mg を投与した成人 RA 患者でみられた濃度中央値と比べても同様か，僅かに高い程度であった。

pJIA 小児患者における母集団薬物動態/薬力学モデル及びシミュレーションの結果，ゴリムマブの血清中曝露量と臨床効果との関連が認められた。また，体重 40 kg 以上の pJIA 小児患者に対する投与レジメンである 4 週毎にゴリムマブ 50 mg 投与により，成人で有効性を示した曝露量と同様の曝露量を達成することが裏付けられた。

5.3 前臨床の安全性データ

従来の安全性薬理試験，反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験に基づけば，非臨床データから，ヒトに対する特別な危険性は明らかになっていない。

変異原性試験，動物生殖発生試験，長期がん原性試験は，いずれもゴリムマブでは実施されていない。

マウスを対象とし，マウス TNFα の機能活性を選択的に阻害する類似抗体を用いた生殖発生及び一般生殖機能試験では，妊娠マウスの数が減少した。この結果が，雄及び/又は雌に対する影響に起因するものかどうかは不明である。同一の類似抗体を投与したマウス及びゴリムマブを投与したカニクイザルで実施した生殖発生毒性試験では，母体毒性，胎仔毒性，催奇形性はいずれも認められなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

ソルビトール（E420）

L-ヒスチジン

L-ヒスチジン塩酸塩水和物

ポリソルベート 80

注射用水

6.2 配合禁忌

配合性試験が実施されていない場合は，本剤と他の医薬品を混合してはならない。

6.3 有効期間

18 カ月間

6.4 貯法

冷蔵保存（2℃～8℃）。

凍結を避ける。

遮光するためにプレフィルドシリンジを外箱内で保存する。

6.5 容器の材質

プレフィルドシリンジ（1 型ガラス製）内の溶液は 0.5 mL で，プレフィルドシリンジ内に固定式注射針（ステンレス鋼）及びニードルキャップ（ラテックス含有ゴム製）を備える。SIMPONI には，プレフィルドシリンジ 1 本入りパック及びプレフィルドシリンジ 3 本入りマルチパック（1 本入りが 3 パック）がある。

全サイズのパックが市販されているとは限らない。

6.6 廃棄及び他の取扱いに関する注意

SIMPONI は単回使用プレフィルドシリンジ内に入っている。各 SIMPONI パックには，シリンジの使用について詳細に説明している使用説明書が同封されている。プレフィルドシリンジを冷蔵庫から取り出した後，30 分間放置し，プレフィルドシリンジを室温に戻してから SIMPONI を注射する。シリンジを振盪しないこと。

溶液は，透明～僅かに白濁，無色～淡黄色であり，半透明又は白色のタンパク質粒子が僅かに混入している場合もある。溶液にはタンパク質が含まれているため，この外観は異常ではない。溶液に変色，混濁，又は異物混入が認められる場合は，SIMPONI を使用してはならない。

プレフィルドシリンジ内の SIMPONI の調製及び投与に関する総合説明は，添付文書に記載されている。

未使用の医薬品や廃棄物は各地域の要件に従って廃棄すること。

7. 市販承認取得者

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

The Netherlands

8. 市販承認番号

EU/1/09/546/003 プレフィルドシリンジ 1 本入り

EU/1/09/546/004 プレフィルドシリンジ 3 本入り

9. 初回承認日/承認の更新

初回承認日：2009 年 10 月 1 日

最新の更新日：2014 年 6 月 19 日

10. 本文書の改訂日

本剤の詳細については，欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）のウェブサイト http://www.ema.europa.eu を参照のこと。

1. 医薬品の名称

プレフィルドペン用 SIMPONI 100 mg 注射液

2. 組成・性状

各 1 mL プレフィルドペンは，ゴリムマブ*100 mg を含有する。

* 組換え DNA 技術によりマウスハイブリドーマ細胞株から生成されるヒト IgG1κ モノクローナル抗体

作用を有することが知られている添加剤：

各プレフィルドペンは，用量 100 mg あたりソルビトール 41 mg を含有する。

添加剤一覧については，セクション 6.1 を参照。

3. 剤形

プレフィルドシリンジ（注射）用注射液　SmartJect。

本品は無色～淡黄色の澄明～僅かに白濁した液である。

4. 臨床的特性

4.1 効能又は効果

関節リウマチ（RA）：

SIMPONI は，メトトレキサート（MTX）との併用で以下の患者の治療に適応となる:

- 中等度～重度の活動性関節リウマチを有する成人のうち MTX などの疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）療法で効果不十分の患者。
- 重度の活動性及び進行性の関節リウマチを有する成人のうち MTX の投与歴がない患者。

SIMPONI は，MTX との併用で，X 線測定による関節損傷の進行度を抑制し，身体機能を改善することが示されている。

多発性若年性特発性関節炎の適応症については，SIMPONI 50 mg の製品特性概要を参照のこと。

乾癬性関節炎（PsA）：

SIMPONI は，単剤又は MTX との併用で，活動性及び進行性の乾癬性関節炎を有する成人患者のうち疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前療法で効果不十分の患者の治療に適応となる。SIMPONI は，多関節対称サブタイプの PsA 患者において，X 線測定による末梢関節損傷の進行度を抑制し（セクション 5.1 参照），身体機能を改善することが示されている。

軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎（AS）

SIMPONI は, 重度の活動性強直性脊椎炎を有する成人のうち前治療で効果不十分の患者の治療に適応となる。

X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎（nr-Axial SpA）

SIMPONI は，C 反応性タンパク質（CRP）の上昇及び/又は磁気共鳴画像（MRI）所見によって示される客観的な炎症症状を有する重度で活動性の X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎を有する成人のうち，非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）で効果不十分の患者又は同薬に忍容性のない患者の治療に適応となる。

潰瘍性大腸炎（UC）

SIMPONI は，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者のうちコルチコステロイド，6-メルカプトプリン（6-MP）又はアザチオプリン（AZA）による前治療で効果不十分の患者，もしくは，これらの薬剤に忍容性がない患者又は医学的禁忌を有する患者の治療に適応となる。

4.2 用法及び用量

SIMPONI の使用は，関節リウマチ，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎，又は潰瘍性大腸炎の診断及び治療の経験が豊富な有資格の医師の指導及び監督の下で行う。SIMPONI 投与患者には，「患者注意カード（Patient Alert Card）」を付与すること。

用量

関節リウマチ

SIMPONI 50 mg を月 1 回，毎月同日に投与する。

SIMPONI は MTX と併用投与する。

乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，又は X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎

SIMPONI 50 mg を月 1 回，毎月同日に投与する。

上記のすべての適応症について，通常，投与開始後 12～14 週間以内（3～4 回投与後）に臨床的改善が得られることを示唆するデータが得られている。この期間中に治療効果の証拠が認められない患者については，治療継続の可否を再検討すること。

体重が 100 kg を超える患者

上記のすべての適応症について，体重が 100 kg を超える RA，PsA，AS，又は nr-Axial SpA 患者で，3～4 回投与後に十分な臨床的改善が得られない場合は，50 mg 投与と比べて，100 mg 投与では特定の重篤な副作用の危険性が増加することを考慮に入れ（セクション 4.8 参照），ゴリムマブの用量を月 1 回 100 mg に増量することを検討してもよい。100 mg を 3～4 回投与後に治療効果のエビデンスが認められない患者については，治療継続の可否を再検討すること。

潰瘍性大腸炎

体重が 80 kg 未満の患者

SIMPONI を，初回投与量として 200 mg，2 週間後に 100 mg，その後は 4 週毎に 50 mg 投与する（セクション 5.1 参照）。

体重が 80 kg 以上の患者

SIMPONI を，初回投与量として 200 mg，2 週間時に 100 mg，その後は 4 週毎に 100 mg 投与する（セクション 5.1 参照）。

維持療法中は，診療ガイドラインに従ってコルチコステロイドを漸減してもよい。

通常，投与開始後 12～14 週間以内（4 回投与後）に臨床的改善が得られることを示唆するデータが得られている。この期間中に治療効果の証拠が認められない患者については，治療継続の可否を再検討すること。

投与忘れ

注射予定日に患者が SIMPONI の注射を忘れた場合，忘れた投与分は思い出し次第すぐに注射すること。患者には，忘れた分を取り戻すために用量を 2 倍にして注射をしないように指示する。

以降の投与は，以下のガイダンスに従って行うこと。

- 投与の遅れが 2 週間未満の場合は, 患者は忘れた分の用量を注射し, 本来の投与スケジュールを継続する。
- 投与の遅れが 2 週間以上の場合は，患者は忘れた分の用量を注射し，この注射の日から新たな投与スケジュールを確立する。

特殊集団

高齢者（65 歳以上）

高齢者に対しては用量調整の必要はない。

腎障害及び肝障害

SIMPONI は，これらの患者を対象とした試験が実施されていない。したがって推奨用量はない。

小児集団

18 歳未満の小児への SIMPONI 100 mg の投与は推奨されない。

用法

SIMPONI は皮下投与で用いる。医師が適切であると判定し，必要に応じて医学的フォローアップが行われる場合，患者に皮下注射の手技について適切な訓練を実施した後に，患者による SIMPONI の自己注射が可能となる。患者には，添付文書に記載されている投与に関する総合指示に従って，SIMPONI の全用量を注射するように指導する。複数回の注射が必要な場合は，注射部位を変えて投与すること。

投与に関する指示は，セクション 6.6 を参照。

4.3 禁忌

有効成分又は添加剤に対する過敏症は，セクション 6.1 に記載されている。

活動性結核（TB）又は他の重症感染症（敗血症など），及び日和見感染症（セクション 4.4 参照）。

中等度～重症の心不全（NYHA 分類 III 又は IV）（セクション 4.4 参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

感染症

SIMPONI の投与前，投与中，投与後に，結核などの感染症に関して患者を慎重に観察する。ゴリムマブの排泄には最高 5 カ月を要する可能性があるため，5 カ月間は観察を行うこと。患者が重篤な感染症や敗血症を発現した場合は，SIMPONI 投与を継続してはならない（セクション 4.3 参照）。

SIMPONI は，臨床的に重大な活動性感染症が認められる患者には投与しないこと。慢性又は再発性の感染症の既往歴のある患者では，SIMPONI 投与については慎重に検討する。患者には必要に応じて，感染症の潜在的危険因子について情報を提供し，またその曝露を避けるようにする。

TNF 阻害剤投与患者は，重篤な感染症にかかりやすい。

SIMPONI を投与された患者で，致死性を含む，細菌感染症（敗血症，肺炎など），マイコバクテリア感染症（結核など），深在性真菌感染症，日和見感染症が報告されている。これらの重篤な感染症の一部は併用免疫抑制療法を施行された患者で発現しており，このような療法下では，患者は基礎疾患に加えて感染症に易罹患性となる可能性がある。SIMPONI 投与期間中に新たな感染症を発現した患者については慎重に観察し，十分な診断的評価を行うこと。患者が新たに重篤な感染症又は敗血症を発現した場合は SIMPONI 投与を中止し，抗菌薬又は抗真菌薬による治療を開始し，その感染症がコントロールされるまで継続する。

ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症，ブラストミセス症などの深在性真菌感染症が流行している地域に居住又は渡航する患者では，SIMPONI 投与開始前に，これに伴う有益性と危険性を慎重に検討すること。

危険性が高い患者が SIMPONI の投与を受け，重篤な全身性疾患を発症した場合は，深在性真菌感染を疑うべきである。診断及び抗真菌薬による経験的治療については，可能であれば，深在性真菌感染症患者の治療に関する専門知識を持つ医師の意見を求めた上で実施すること。

結核

SIMPONI 投与患者で結核が報告されている。これら報告の多くは，局所性又は播種性の肺外結核である点に留意すること。

SIMPONI 投与開始前には，活動性結核及び非活動性（「潜伏」）結核のいずれに関しても，すべての患者を評価する。この評価には，結核の既往歴又は過去に結核患者と接触した可能性，及び，過去及び/又は現在の免疫抑制療法，などの詳細な既往歴を含める。すべての患者に対し，適切なスクリーニング検査（ツベルクリン皮膚検査，血液検査，胸部 X 線検査など）を実施する（各地域の推奨事項を適用してもよい）。これら検査の実施については，患者注意カードに記録することが推奨される。処方者は，ツベルクリン皮膚検査の結果は，特に重篤な疾患を有する患者又は免疫機能が低下した患者では偽陰性になる危険性があることに注意すること。

活動性結核と診断された場合，SIMPONI 投与を開始してはならない（セクション 4.3 参照）。

潜伏結核が疑われる場合は，結核治療の専門知識を有する医師の意見を求める。下記状況のいずれの場合においても，SIMPONI 投与の有益性と危険性のバランスをきわめて慎重に考慮すること。

非活動性（「潜伏」）結核と診断された場合は，SIMPONI 投与を開始する前に，抗結核療法による潜伏結核の治療を，各地域の推奨事項に従って開始する。

複数の又は重大な結核の危険因子を有し，潜伏結核の検査が陰性の患者は，SIMPONI の投与開始前に抗結核療法を考慮する。潜伏結核又は活動性結核の既往歴を有し，適切な治療経過が確認できない患者に対しても，SIMPONI の投与開始前に抗結核療法を考慮する。

潜伏結核の治療中及び治療後の SIMPONI 投与患者で，活動性結核の症例が認められている。SIMPONI 投与患者のうち，潜伏結核の検査が陰性であった患者，潜伏結核治療中の患者，又は結核感染の治療歴がある患者では，活動性結核の徴候及び症状を慎重に観察すること。

結核を示唆する徴候や症状（持続性の咳嗽，消耗/体重減少，微熱など）が SIMPONI 投与中又は投与後に発現した全患者に対して，医師の診断を受けるよう指導する。

<u>B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化</u>

SIMPONI を含む TNF 拮抗薬を投与された患者のうち，B 型肝炎ウイルスの慢性キャリア（すなわち，表面抗原陽性）の患者において，同ウイルスの再活性化が認められている。なかには致死的な症例も認められている。

SIMPONI 投与を開始する前に，患者に対して HBV 感染の検査を実施すること。HBV 感染の検査が陽性であった患者については，B 型肝炎治療の専門知識を有する医師の診察が推奨される。

SIMPONI の投与が必要な HBV キャリアは，治療中及び治療終了後数カ月間にわたり，HBV 感染再活性化の徴候及び症状について慎重に観察する。HBV 再活性化を予防するために抗ウイルス療法と TNF 拮抗薬療法との併用療法を受けている HBV キャリアの患者に関する十分なデータはない。HBV が再活性化した患者では，SIMPONI 投与を中止し，抗ウイルス療法及び適切な支持療法を開始すること。

<u>悪性腫瘍及びリンパ増殖性障害</u>

悪性腫瘍の発現に TNF 阻害剤療法が果たす潜在的役割は不明である。現在既知の情報によると，TNF 阻害剤投与患者がリンパ腫，白血病又は他の悪性腫瘍を発現する潜在的危険性を排除することはできない。悪性腫瘍の既往歴を有する患者に対する TNF 阻害剤療法，又は悪性腫瘍を発症した患者に対する TNF 阻害剤投与の継続に関しては，慎重に検討すること。

小児の悪性腫瘍

TNF 阻害剤を投与した小児，青年，若年成人（22 歳以下，投与開始年齢は 18 歳以下）において悪性腫瘍（一部は致死的）が，市販後調査で報告されている。症例の約半数はリンパ腫であった。他の症例は，まれな悪性腫瘍を含む様々な悪性腫瘍であり，通常は免疫抑制を伴っていた。TNF 阻害剤を投与された小児及び青年が悪性腫瘍を発現する危険性は排除できない。

リンパ腫及び白血病

SIMPONI を含むすべての TNF 阻害剤に関する臨床試験の比較対照期間において，対照患者に比して抗 TNF 療法施行患者でリンパ腫が多く観察された。RA，PsA 及び AS に関する SIMPONI 第 IIb 相及び第 III 相試験では，

SIMPONI 投与患者におけるリンパ腫発現率は，一般集団で予測される発現率よりも高かった。SIMPONI 投与患者では，白血病の症例も報告されている。活動性の高い炎症性疾患を長期間有する関節リウマチ患者はリンパ腫や白血病の背景リスクが高く，リスク推定が難しくなる。

他の TNF 阻害剤投与患者では，肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTCL）の市販後症例がまれに報告されている（セクション 4.8 参照）。このまれなタイプの T 細胞リンパ腫は，非常にアグレッシブな疾患経過をたどり，通常は致死的である。大半の症例が青年及び若年成人男性であり，ほぼ全員が炎症性腸疾患に対してアザチオプリン（AZA）又は 6-メルカプトプリン（6-MP）との併用投与を受けていた。AZA 又は 6-MP と SIMPONI の併用に伴うこの潜在的な危険性を慎重に検討すること。TNF 阻害剤薬投与患者における肝脾 T 細胞リンパ腫発症リスクを排除することはできない。

リンパ腫以外の悪性腫瘍

RA，PsA，AS，及び UC に関する SIMPONI 第 IIb 相及び第 III 相試験の比較対照期間において，非リンパ腫悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は SIMPONI 投与群と対照群の間で同様であった。

結腸の異形成/結腸癌

ゴリムマブ投与が結腸の異形成又は結腸癌発症の危険性に影響を与えるかどうかは不明である。結腸の異形成又は結腸癌の危険性が高い（潰瘍性大腸炎を長期間有する患者，原発性硬化性胆管炎患者など）又は結腸の異形成又は結腸癌の既往歴を有するすべての潰瘍性大腸炎患者には，治療前及び疾患経過の全期間を通して結腸の異形成のスクリーニング検査を定期的に実施すること。本検査には，各地域の推奨事項に従った結腸内視鏡検査及び生検を含めること。大腸異形成と新たに診断された SIMPONI 投与患者では，個々の患者に対する危険性と有益性を慎重に評価しなければならず，また，治療継続の可否を検討すること。

重度の持続型喘息患者における SIMPONI の使用を評価した探索的臨床試験において，対照群と比較して SIMPONI 投与患者で悪性腫瘍が多く報告された（セクション 4.8 参照）。この結果の有意性は不明である。

中等度～重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に別の抗 TNF 薬インフリキシマブの投与を評価した探索的臨床試験では，対照患者と比較してインフリキシマブ投与患者で悪性腫瘍（多くは肺及び頭頸部）が多く報告された。いずれの患者も多量の喫煙歴を有していた。したがって，COPD 患者，ならびに多量喫煙のために悪性腫瘍の危険性が高い患者に TNF 拮抗薬を投与する場合は注意すること。

皮膚癌

SIMPONI を含む TNF 阻害剤を投与した患者で黒色腫及びメルケル細胞癌が報告されている。（セクション 4.8 参照）。特に皮膚癌の危険因子を有する患者については，定期的な皮膚検査が推奨される。

うっ血性心不全（CHF）

SIMPONI を含む TNF 阻害剤に関しては，うっ血性心不全（CHF）の悪化及び CHF の新規発症の症例が報告されている。なかには致死的な症例も認められた。別の TNF 拮抗薬を投与した臨床試験では，うっ血性心不全（CHF）の悪化及び CHF による死亡率の上昇が認められている。SIMPONI に関する CHF 患者を対象とした試験は実施されていない。SIMPONI は，軽度の心不全（NYHA 分類 I 又は II）を有する患者には慎重に投与すること。患者は

慎重に観察し，新たに心不全を発症した患者や心不全の症状が悪化した患者に対しては，SIMPONI の投与を中止しなければならない（セクション 4.3 参照）。

神経性事象

SIMPONI を含む TNF 阻害剤の使用は，多発性硬化症及び末梢神経系脱髄疾患などの中枢神経系脱髄疾患の臨床症状及び/又は X 線所見の出現又は悪化の症例に関連している。既存の，又は最近発現した脱髄疾患を有する患者では，SIMPONI 投与を開始する前に，抗 TNF 療法の有益性と危険性を慎重に検討すること。

これらの疾患が発症した場合は，SIMPONI 投与の中止を考慮すること（セクション 4.8 参照）。

手術

関節形成術などの外科的手術を受けた患者に対する SIMPONI 投与の安全性に関する経験は少ない。外科的手術を計画している場合は，SIMPONI の半減期が長いことを考慮に入れること。手術が必要な SIMPONI 投与中の患者では，感染症を慎重に観察し，適切な措置をとること。

免疫抑制

SIMPONI を含め TNF 阻害剤には，感染及び悪性腫瘍に対する宿主防衛に影響を及ぼす可能性が存在する。これは，TNF が炎症を媒介し，細胞免疫応答を調整することによる。

自己免疫プロセス

抗 TNF 療法により TNF α が相対的に欠乏すると，自己免疫プロセスが開始される場合がある。SIMPONI 投与後に患者がループス様症候群を示唆する症状を発症し，二本鎖 DNA に対する抗体が陽性の場合は，SIMPONI 投与は中止する（セクション 4.8 参照）。

血液学的反応

市販後に，TNF 阻害剤投与患者において汎血球減少症，白血球減少症，好中球減少症，再生不良性貧血，血小板減少症が報告されている。臨床試験では SIMPONI 投与による汎血球減少症などの血球減少症の報告はまれである。全患者に対して，血液疾患を示唆する徴候や症状（持続性の発熱，挫傷，出血，蒼白など）を発現した場合は直ちに治療を受けるように勧めること。重大な血液学的異常が認められた患者に対しては，SIMPONI 投与の中止を検討する。

TNF 拮抗薬とアナキンラの併用投与

アナキンラと他の TNF 阻害剤であるエタネルセプトを併用した臨床試験において，重篤な感染症及び好中球減少症が見られ，臨床効果の増強は認められなかった。この併用投与で見られた有害事象の特性から，アナキンラと他の TNF 阻害剤との併用でも同様の毒性が生じる可能性がある。したがって，SIMPONI とアナキンラとの併用は推奨されない。

TNF 拮抗薬とアバタセプトとの併用投与

臨床試験では, TNF 拮抗薬とアバタセプトとを併用投与した場合, TNF 拮抗薬単独投与と比較して, 感染症（重篤な感染症を含む）の危険性が高く，臨床効果の増強は認められなかった。SIMPONI とアバタセプトとの併用は推奨されない。

他の生物学的治療薬との併用投与

SIMPONI と同じ適応症の治療における SIMPONI と他の生物学的治療薬との併用に関しては，情報が不足している。SIMPONI とこれらの生物学的製剤との併用は，感染の危険性増加の可能性及び他の薬理学的相互作用の危険性の潜在的可能性のため，推奨されない。

生物学的 DMARD 間の薬剤変更

ある生物学的製剤から別の生物学的製剤に変更した際は，生物学的活性の重複により感染などの有害事象の危険性がさらに高まるおそれがあるため，注意を払い，患者を継続して観察すること。

ワクチン接種/治療用感染病原体

生ワクチンを除き，SIMPONI 投与患者へのワクチン併用は可能である（セクション 4.5 及び 4.6 参照）。抗 TNF 療法を受けている患者では，生ワクチン接種に対する反応又は生ワクチンによる感染の二次伝播に関するデータは限られている。生ワクチンの使用は，播種性感染症などの感染症を引き起こす可能性がある。

弱毒生菌などの治療用感染病原体の使用（癌治療のための BCG 膀胱内注入など）も播種性感染症などの感染症を引き起こす可能性がある。治療用感染病原体は SIMPONI と同時に投与しないことが推奨される。

アレルギー反応

市販後の経験では，SIMPONI 投与後の重篤な全身過敏症反応（アナフィラキシー反応を含む）が報告されている。このような反応のなかには，SIMPONI 初回投与後に発現したものもあった。アナフィラキシー反応や他の重篤なアレルギー反応が発現した場合，SIMPONI 投与を直ちに中止し，適切な治療を開始すること。

ラテックス過敏症

プレフィルドペンのニードルキャップは，ラテックスを含有する乾燥天然ゴムから製造されているため，ラテックスに対する過敏症を有する患者ではアレルギー反応の原因となる可能性がある。

特殊集団

高齢者（65 歳以上）

RA，PsA，AS，及び UC に関する第 III 相試験では，SIMPONI を投与された 65 歳以上の患者と若年患者との間で，有害事象（AE），重篤な有害事象（SAE），及び重篤な感染症に関して全般的な差は観察されなかった。しかし，高齢者に投与する場合は注意が必要であり，感染症の発現に関しては特に注意が必要である。nr-Axial SpA 試験には，45 歳以上の患者は含まれていなかった。

腎障害及び肝障害

腎機能不全又は肝機能不全患者における SIMPONI に関する特別な試験は実施されていない。肝機能不全患者に対しては慎重に SIMPONI を投与すること（セクション 4.2 参照）。

添加剤

SIMPONI はソルビトール（E420）を含有している。まれな遺伝疾患であるフルクトース不耐症を有する患者には SIMPONI を投与してはならない。

投薬過誤の可能性

SIMPONI は，皮下投与用として 50 mg 及び 100 mg の含量で登録されている。用量で示されたとおりに適切な含量を投与することが重要である（セクション 4.2 参照）。適切な用量を投与するよう注意し，患者への過少量投与又は過量投与を確実に避けること。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

相互作用に関する試験は実施されていない。

他の生物学的治療薬との併用

SIMPONI と，SIMPONI と適応症が同じアナキンラやアバタセプトなどの他の生物学的治療薬との併用投与は推奨されない（セクション 4.4 参照）。

生ワクチン/治療用感染病原体

生ワクチンは SIMPONI と同時に投与しないこと（セクション 4.4 及び 4.6 参照）。

治療用感染病原体は SIMPONI と同時に投与しないこと（セクション 4.4 参照）。

メトトレキサート

RA，PsA，AS 患者における MTX との併用により定常状態での SIMPONI のトラフ濃度が高値になったとしても，データでは SIMPONI 及び MTX のいずれの用量調整の必要性も示唆されていない（セクション 5.2 参照）。

4.6 受胎能，妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は妊娠を避けるために適切な避妊法を利用し，ゴリムマブの最終投与後 6 カ月以上は避妊を継続する必要がある。

妊婦

妊婦へのゴリムマブ投与に関する十分なデータはない。ゴリムマブは TNF を阻害するため，妊娠期間中にゴリムマブを投与すると新生児の正常な免疫応答が影響を受ける可能性がある。動物試験では，妊娠，胚・胎児の

発達，分娩又は生後発育に関して直接的又は間接的な有害作用は示されなかった（セクション 5.3 参照）。妊婦へのゴリムマブの投与は推奨されない。ゴリムマブの妊婦に対する投与は，明らかに必要な場合のみとすること。

ゴリムマブは胎盤を通過する。妊娠中に TNF 阻害モノクローナル抗体を投与した女性から出生した乳児では，最長で投与 6 カ月後まで血清中から抗体が検出されている。その結果，これらの乳児では感染の危険性が高まるおそれがある。妊娠中の母親へのゴリムマブ最終投与から 6 カ月間は，子宮内でゴリムマブに曝露された乳児に対する生ワクチンの投与は推奨されない（セクション 4.4 及び 4.5 参照）。

授乳婦

ゴリムマブのヒト母乳中への移行，又は経口摂取後の全身吸収は不明である。サルではゴリムマブは乳汁中に移行することが示されており，ヒト免疫グロブリンは母乳中に移行するため，ゴリムマブ投与期間中及び投与後少なくとも 6 カ月間は授乳してはならない。

受胎能

ゴリムマブでは，動物生殖発生試験は実施されていない。マウスを対象とし，マウス TNFα の機能活性を選択的に阻害する類似抗体を用いた生殖発生試験では，受胎能に関連する影響は認められなかった（セクション 5.3 参照）。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

SIMPONI は，運転及び機械操作能力に軽度の影響を及ぼす可能性がある。SIMPONI 投与により浮動性めまいが発現する可能性がある（セクション 4.8 参照）。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

RA，PsA，AS，nr-Axial SpA，及び UC を対象としたピボタル試験の比較対照期で最も高頻度に発現した副作用（ADR）は上気道感染で，ゴリムマブ投与患者の 12.6%で報告されたのに対し，対照患者では 11.0%であった。ゴリムマブに関して現在までに報告されている最も重篤な ADR は，重篤な感染症（敗血症，肺炎，結核，深在性真菌感染症，日和見感染症など），脱髄疾患，HBV 再活性化，CHF，自己免疫プロセス（ループス様症候群），血液学的反応，重篤な全身過敏症反応（アナフィラキシー反応を含む），脈管炎，リンパ腫及び白血病である（セクション 4.4 参照）。

副作用一覧表

ゴリムマブを用いた臨床試験で観察された副作用（ADR）及び世界各地での販売後使用で報告された ADR を表 1 に記載する。ADR は，器官別大分類の欄の頻度項目の後に記載されている。頻度の定義は，非常に多い（≥1/10），多い（≥1/100，<1/10），多くない（≥1/1,000，<1/100），まれ（≥1/10,000，<1/1,000），非常にまれ（<1/10,000），不明（得られたデータからは推定不能）とする。各頻度グループ内の副作用は重症度が高い順に示している。

表 1
ADR 一覧表

感染症および寄生虫症	
非常に多い：	上気道感染（鼻咽頭炎，咽頭炎，喉頭炎，鼻炎）
多い：	細菌感染（蜂巣炎など），下気道感染（肺炎など），ウイルス感染（インフルエンザ，ヘルペスなど），気管支炎，副鼻腔炎，表在性真菌感染，膿瘍 敗血症性ショックを含む敗血症，腎盂腎炎
多くない：	結核，日和見感染症（侵襲性真菌感染症［ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症，ニューモシスティス症］，細菌感染，非定型マイコバクテリア感染，原虫感染など），B 型肝炎ウイルスの再活性化，細菌性関節炎，感染性滑液包炎
まれ：	
良性，悪性および詳細不明の新生物	
多くない：	新生物（皮膚癌，扁平上皮癌，メラノサイト性母斑など）
まれ：	リンパ腫，白血病，黒色腫，メルケル細胞癌
不明：	肝脾Ｔ細胞リンパ腫*
血液およびリンパ系障害	
多い：	貧血
多くない：	白血球減少症，血小板減少症，汎血球減少症
まれ：	再生不良性貧血
免疫系障害	
多い：	アレルギー反応（気管支痙攣，過敏症，蕁麻疹），自己抗体陽性
まれ：	重篤な全身性過敏症反応（アナフィラキシー反応を含む），血管炎（全身性），サルコイドーシス
内分泌障害	
多くない：	甲状腺障害（甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，甲状腺腫など）
代謝および栄養障害	
多くない：	血中ブドウ糖増加，脂質増加
精神障害	
多い：	うつ病，不眠症
神経系障害	
多い：	浮動性めまい，頭痛，錯感覚
多くない：	平衡障害
まれ：	脱髄疾患（中枢神経系及び末梢神経系），味覚異常
眼障害	
多くない：	視覚障害（霧視，視力減退など），結膜炎，眼のアレルギー（そう痒症，刺激症状など）
心臓障害	
多くない：	不整脈，虚血性冠動脈障害
まれ：	うっ血性心不全（新規発症または悪化）

血管障害	
多い：	高血圧
多くない：	血栓症（深部静脈血栓症，大動脈血栓症など），潮紅
まれ：	レイノー現象
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
多い：	喘息および関連症状（喘鳴，気管支反応性亢進など）
多くない：	間質性肺疾患
胃腸障害	
多い：	消化不良，消化器痛，腹痛，悪心，消化管炎症性障害（胃炎，結腸炎など），口内炎
多くない：	便秘，胃食道逆流性疾患
肝胆道系障害	
多い：	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
多くない：	胆石症，肝障害
皮膚および皮下組織障害	
多い：	そう痒症，発疹，脱毛症，皮膚炎
多くない：	水疱性皮膚反応，乾癬（新規発症または既存乾癬の悪化，手掌/足底および膿疱性の乾癬），蕁麻疹
まれ：	皮膚剥脱，血管炎（皮膚）
筋骨格系および結合組織障害	
まれ：	ループス様症候群
腎および尿路障害	
まれ：	膀胱障害，腎障害
生殖系および乳房障害	
多くない：	乳房障害，月経障害
全身障害および投与局所様態	
多い：	発熱，無力症，注射部位反応（注射部位紅斑，蕁麻疹，硬結，疼痛，挫傷，そう痒症，刺激，錯感覚など），胸部不快感
まれ：	治癒不良
傷害，中毒および処置合併症	
多い：	骨折

*：他の TNF 阻害剤で認められている。

特定の副作用に関する説明

感染症

ピボタル試験の比較対照期で最も高頻度に発現した副作用は上気道感染で，ゴリムマブ投与患者の 12.6%（100 被験者・年あたりの発現率：60.8，95%CI：55.0～67.1）で報告されたのに対し，対照患者では 11.0%（100 被験者・年あたりの発現率：54.5，95%CI：46.1～64.0）であった。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，上気道感染の 100 被験者・年あたりの発現率は 36.0 事象，ゴリムマブ投与患者に対する 95%CI は 34.9～37.2 であった。

ピボタル試験の比較対照期において，感染は，ゴリムマブ投与患者の 23.0%（100 被験者・年あたりの発現率：132.0, 95%CI : 123.3～141.1）で観察されたのに対し，対照患者では 20.2%（100 被験者・年あたりの発現率 : 122.3, 95%CI：109.5～136.2）であった。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，上気道感染の 100 被験者・年あたりの発現率は 83.5 事象，ゴリムマブ投与患者に対する 95%CI は 81.8～85.3 であった。

RA，PsA，AS，及び nr-Axial SpA 試験の対照期間において，ゴリムマブ投与患者の 1.2%及び対照薬投与患者の 1.2%で重篤な感染症が観察された。RA，PsA，AS，及び nr-Axial SpA 試験における重篤な感染症の 100 被験者・年あたりの発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与群で 7.3（95%CI : 4.6～11.1），ゴリムマブ 50 mg 投与群で 2.9（95% CI: 1.2～6.0），及びプラセボ投与群で 3.6（95% CI: 1.5～7.0）であった。ゴリムマブによる寛解導入に関する UC 試験の対照期間において，重篤な感染症は，ゴリムマブ投与患者の 0.8%に観察されたのに対し，対照薬投与患者では 1.5%であった。ゴリムマブ投与患者で観察された重篤な感染症には，結核，敗血症や肺炎などの細菌感染症，深在性真菌感染症，及びその他の日和見感染があった。これらの感染症には致死性の感染症も含まれた。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらのピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，日和見感染や肺炎などの重篤な感染症の発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者の方がゴリムマブ 50 mg 投与患者よりも高かった。すべての重篤な感染症の 100 被験者・年あたりの発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者で 4.3（95% CI: 3.8～4.8），ゴリムマブ 50 mg 投与患者で 2.6（95% CI: 2.1～3.2）であった。

悪性腫瘍

リンパ腫

ピボタル試験期間中のゴリムマブ投与患者におけるリンパ腫発現率は，一般集団で予測される発現率よりも高かった。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，リンパ腫の発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者の方がゴリムマブ 50 mg 投与患者よりも高かった。被験者 9 例（ゴリムマブ 50 mg 投与群 1 例，ゴリムマブ 100 mg 投与群 8 例）がリンパ腫と診断され，経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は，ゴリムマブ 50 mg 及び 100 mg がそれぞれ 0.03 事象（0.00～0.16）及び 0.12 事象（0.05, 0.24），プラセボが 0.00 事象（0.00～0.59）であった。リンパ腫の大半は，抗 TNF 薬曝露歴を有する罹病期間が長い難治性患者を組入れた GO-AFTER 試験で発現した（セクション 4.4 参照）。

リンパ腫以外の悪性腫瘍

ピボタル試験の比較対照期間及び約 2 年の経過観察における非リンパ腫悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，ゴリムマブ投与群と対照群の間で同様であった。約 2 年の経過観察における非リンパ腫悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，一般集団と同様であった。

経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，プラセボ投与群 5 例，ゴリムマブ 50 mg 投与群 10 例及びゴリムマブ 100 mg 投与群 29 例が非黒色腫皮膚癌と診断され，経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は全ゴリムマブで 0.38（0.27～0.52），プラセボで 0.90（0.29～2.10）であった。

経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，プラセボ投与群 5 例，ゴリムマブ 50 mg 投与群 19 例及びゴリムマブ 100 mg 投与群 30 例が悪性黒色腫，非黒色腫皮膚癌，及びリンパ腫と診断され，経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は全ゴリムマブで 0.47（0.35～0.63），プラセボで 0.90（0.29～2.10）であった（セクション 4.4 参照）。

臨床試験で報告された喘息に関する症例

探索的臨床試験では，重度持続性喘息患者に対し，0 週時に負荷用量（割付け投与量の 150%）のゴリムマブを皮下投与し，続いて，ゴリムマブ 200 mg，ゴリムマブ 100 mg，ゴリムマブ 50 mg のいずれかを 4 週毎に 52 週時まで皮下投与した。全ゴリムマブ投与群（n = 230）で 8 例の悪性腫瘍が発現したが，プラセボ投与群（n = 79）では発現がなかった。リンパ腫が 1 例，非黒色腫皮膚癌が 2 例，その他の悪性腫瘍が 5 例で報告された。発現率が特に高い悪性腫瘍の種類は認められなかった。

本試験のプラセボ対照試験期間中，経過観察 100 被験者・年あたりの全悪性腫瘍の発現率（95%CI）はゴリムマブ群で 3.19（1.38～6.28）であった。本試験では，ゴリムマブ投与被験者の経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は，リンパ腫が 0.40（0.01～2.20），非黒色腫皮膚癌が 0.79（0.10～2.86）で，その他の悪性腫瘍が 1.99（0.64～4.63）であった。プラセボ被験者については，これら悪性腫瘍の経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は，0.00（0.00～2.94）であった。これらの結果の有意性は不明である。

神経性事象

経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，脱髄の発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者の方がゴリムマブ 50 mg 投与患者よりも高かった（セクション 4.4 参照）。

肝酵素上昇

RA 及び PsA ピボタル試験の比較対照期間では，軽度の ALT 上昇「正常上限値（ULN）の>1 倍～<3 倍」が認められた患者は，RA 及び PsA 試験におけるゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった（患者の 22.1%対 27.4%）。一方, AS 及び nr-Axial SpA 試験では, 軽度の ALT 上昇が認められた患者は, ゴリムマブ投与患者（26.9%）の方が対照患者（10.6%）よりも多かった。経過観察の中央値が約 5 年であった RA 及び PsA ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，軽度 ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった。ゴリムマブによる導入寛解に関する UC ピボタル試験の比較対照期間では，軽度の ALT 上昇「正常上限値（ULN）の>1 倍～<3 倍」が認められた患者は，RA 及び PsA 試験におけるゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった（それぞれ，患者の 8.0%対 6.9%）。経過観察の中央値が約 1 年であった UC ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において, 本 UC 試験の寛解維持療法期間中の軽度 ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者で 19.4%であった。

RA 及び AS ピボタル試験の比較対照期間では, ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇はまれで, また対照患者（0.0%）よりもゴリムマブ投与患者（0.4～0.9%）で高頻度に認められた。このような傾向は PsA 患者では観察されなかった。経過観察の中央値が約 5 年であった RA，PsA 及び AS ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった。全般的に，

これらの数値の上昇は症状を伴わず，ゴリムマブの投与を継続しても中止しても，あるいは併用薬を変更しても，異常値は低下又は解消した。ゴリムマブによる導入寛解に関する UC ピボタル試験の比較対照期間では，ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇が認められた患者は，RA 及び PsA 試験におけるゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった（それぞれ，患者の 0.3%対 1.0%）。経過観察の中央値が約 1 年であった UC ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，本 UC 試験の寛解維持療法期間中の ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者で 0.7%であった。

RA，PsA，AS，及び nr-Axial SpA ピボタル試験では，すでに肝機能異常値を示し，交絡因子となる医薬品とゴリムマブの併用投与を受けた RA 試験の患者 1 例が，黄疸を伴う非感染性の致死性肝炎を発現した。寄与因子又は増悪因子としてのゴリムマブの役割を排除することはできない。

注射部位反応

ピボタル試験の比較対照期間では，注射部位反応を発現したゴリムマブ投与患者は 5.4%であったのに対し，対照患者では 2.0%であった。ゴリムマブに対する抗体の存在が，注射部位反応の危険性を高めた可能性がある。注射部位反応の大半は軽度又は中等度であり，最も高頻度に発現した症状は注射部位紅斑であった。注射部位反応により，ゴリムマブ投与中止が必要とされることはなかった。

RA，PsA，AS，nr-Axial SpA，及び重度持続性喘息を対象とした第 IIb 相及び/又は第 III 相試験，ならびに UC を対象とした第 II/III 相試験では，アナフィラキシー反応を発現したゴリムマブ投与患者は認められなかった。

自己免疫抗体

ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間の経過観察 1 年間において，ゴリムマブ投与患者の 3.5%及び対照患者の 2.3%が，新たに ANA 陽性（1:160 以上の力価）となった。ベースラインで抗 dsDNA 陰性であった患者で，経過観察の 1 年間に陽性化した患者は低頻度であった。

副作用が疑われる場合の報告

医薬品承認後の副作用疑いの報告は重要である。このことにより，その医薬品の有益性と危険性のバランスのモニタリング継続が可能になる。医療専門家は，付属文書 V に記載の全国報告システム（national reporting system）を介して，あらゆる副作用疑いを報告することが求められている。

4.9 過量投与

用量規制毒性を設定しない臨床試験において，最大 10 mg/kg が単回静脈内投与された。過量投与の場合は，副作用の徴候，症状の有無について患者を観察し，適切な対症療法を直ちに実施することが推奨される。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：免疫抑制剤，腫瘍壊死因子 α（TNFα）阻害剤，ATC コード: L04AB06

作用機序

ゴリムマブはヒトモノクローナル抗体であり，生物学的活性型である可溶性ヒト TNF 及び膜型ヒト TNF と高親和性を有し，安定した複合体を形成して，TNF の受容体への結合を阻害する。

薬力学的作用

ヒト TNF にゴリムマブが結合すると，ヒト内皮細胞の接着分子 E-セレクチン，血管細胞接着分子（VCAM）-1，及び細胞間接着分子（ICAM）-1 の細胞表面における TNF-α誘発性の発現が中和されることが明らかになった。また，in vitro では，ゴリムマブにより，ヒト内皮細胞のインターロイキン（IL）-6，IL-8，顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）の TNF 誘発性の分泌も抑制された。

プラセボ群と比較して C 反応性タンパク質（CRP）濃度の改善が認められ，SIMPONI 投与により，プラセボと比較して，IL-6，ICAM-1，マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）-3，血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の血清中濃度がベースラインから有意に低下した。さらに，RA 患者及び AS 患者では TNF-α濃度が低下し，PsA 患者では IL-8 濃度が低下した。これらの変化は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められ，全般的に 24 週時まで持続した。

臨床効果

関節リウマチ

SIMPONI の有効性は，1500 例以上を対象とした 3 つの多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験において実証された。患者は，18 歳以上でスクリーニングの 3 カ月以上前に米国リウマチ学会（ACR）の基準に従い中等度～重症の活動性 RA と診断され，腫脹関節を 4 関節以上，疼痛関節を 4 関節以上有する者とされた。SIMPONI 又はプラセボは，4 週毎に皮下投与された。

GO-FORWARD 試験では，15 mg/週以上の MTX の安定用量投与にも関わらず活動性 RA を有し，抗 TNF 薬の投与歴がない患者 444 例が評価された。患者は，プラセボ+MTX，SIMPONI 50 mg+MTX，SIMPONI 100 mg+MTX，SIMPONI 100 mg+プラセボのいずれかを投与する群に無作為化された。プラセボ+MTX 投与患者は，24 週時後に SIMPONI 50 mg+ MTX 投与に切り替えられ，52 週時には非盲検長期継続投与期に移行した。

GO-AFTER 試験では，抗 TNF 薬アダリムマブ，エタネルセプト，インフリキシマブのうち，1 種類以上の投与歴を有する患者 445 例が評価された。患者は，プラセボ，SIMPONI 50 mg，SIMPONI 100 mg の投与群に無作為化された。試験期間中，MTX，サラゾスルファピリジン（SSZ），及び/又はヒドロキシクロロキン（HCQ）による DMARD 併用療法の継続は許容された。前治療の抗 TNF 療法中止の理由として報告されたのは，有効性の欠如（58%），忍容性不良（13%），及び/又は安全性又は有効性以外の理由（29%，主に経済的理由）であった。

GO-BEFORE 試験では，MTX 未投与で，抗 TNF 薬の投与歴がない活動性 RA 患者 637 例が評価された。患者は，プラセボ+MTX，SIMPONI 50mg+MTX，SIMPONI 100mg+MTX，SIMPONI 100mg+プラセボのいずれかを投与する群に無作為化された。52 週時に，プラセボ+MTX 投与の患者は非盲検長期継続投与期に移行し，疼痛関節又は腫脹関節を 1 関節以上有する者は，SIMPONI 50mg+MTX 投与に切り替えられた。

GO-FORWARD 試験の（共通）主要評価項目は，14 週時に ACR20 改善を達成した患者の割合及び 24 週時の健康評価質問票（HAQ: Health Assessment Questionnaire）のベースラインからの改善であった。GO-AFTER 試験の主要評価項目は，14 週時に ACR20 改善を達成した患者の割合であった。GO-BEFORE 試験の（共通）主要評価項目

は，24 週時に ACR50 改善を達成した患者の割合及び 52 週時の van der Heijde-modified Sharp（vdH-S）スコアのベースラインからの改善であった。この主要評価項目に加え，SIMPONI 投与が関節炎の徴候と症状，X 線画像上の改善（radiographic response），身体機能及び健康関連 QOL に与える影響を評価した。

全般的に，GO-FORWARD 試験及び GO-BEFORE 試験の 104 週時までの有効性指標ならびに GO-AFTER 試験の 24 週時までの有効性指標では，SIMPONI 50mg+MTX 投与レジメンと SIMPONI 100mg+MTX 投与レジメンとの間に臨床的に意義のある差は認められなかった。RA 試験のいずれにおいても，試験デザインに応じて，治験担当医師の判断で長期継続期の患者の SIMPONI の用量を 50 mg 又は 100 mg に変更することが許されていた。

徴候及び症状

GO-FORWARD 試験，GO-AFTER 試験及び GO-BEFORE 試験の 14，24 及び 52 週時における SIMPONI 50mg 投与に関する主要な ACR の結果を表 2 に示し，以下に記載する。改善は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められた。

GO-FORWARD 試験では, SIMPONI 50 mg+MTX 投与群に無作為化された被験者 89 例中 48 名が 104 週時も同一の治療を継続していた。このうち，104 週時に ACR20/50/70 改善を達成した患者は，それぞれ 40 例，33 例及び 24 例であった。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週から 256 週時までの ACR 20/50/70 達成率は同様であった。

GO-AFTER 試験では，1 種類以上の抗 TNF 療法による前治療に関して報告された投与中止理由に関わらず，ACR20 改善を達成した患者の割合は，プラセボ投与群に比較して SIMPONI 投与群の方が高かった。

表 2
GO-FORWARD 試験，GO-AFTER 試験及び GO-BEFORE 試験の比較対照期間における有効性に関する主要な結果結果

	GO-FORWARD 試験 MTX 投与後も活動性 RA を有する患者		GO-AFTER 試験 1 種類以上の抗 TNF 薬による前治療を行った，活動性 RA を有する患者		GO-BEFORE MTX 未投与の活動性 RA を有する患者	
	プラセボ + MTX	SIMPONI 50 mg + MTX	プラセボ	SIMPONI 50 mg	プラセボ + MTX	SIMPONI 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
改善率，%						
ACR 20						
14 週時	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
24 週時	28%	60%*	16%	31% p=0.002	49%	62%
52 週時	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14 週時	10%	35%*	7%	15% p=0.021	NA	NA
24 週時	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
52 週時	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14 週時	4%	14% p=0.008	2%	10% p=0.005	NA	NA

24 週時	5%	20%*	2%	9% p=0.009	16%	24%
52 週時	NA	NA	NA	NA	22%	28%

a　n は無作為化された患者数。各評価項目に関して評価可能であった患者の実際の数は，時点によって異なる可能性がある。

*　p ≤0.001

NA：該当せず

GO-BEFORE 試験において, 中等度から重度の関節リウマチ患者を対象とした主要解析では, 24 週時に（ACR50 に関する SIMPONI 50 mg 又は 100 mg+MTX 投与群の統合群と MTX 単独投与群との比較で）統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.053）。52 週時では，全集団のうち，SIMPONI 50 mg+MTX 投与群患者が ACR 改善達成率が概して高かったが，MTX 単独投与群との比較では統計学的有意様は認められなかった（表 2 参照）。重度の活動性及び進行性 RA 患者の対象集団をはじめとする患者サブセットに対して追加解析を実施した。全集団との比較では，解析対象集団において，SIMPONI 50 mg+MTX 投与群の方が MTX 単独投与群より高い効果が全般的に認められた。

GO-FORWARD 試験及び GO-AFTER 試験では，疾患活動性スコア（Disease ActivityScale : DAS）28 で臨床的に意義があり統計的に有意な改善が，事前に特定した各時点（14 週時及び 24 週時）で認められた（p≤0.001）。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，DAS28 の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの DAS28 の改善も同様であった。

GO-BEFORE 試験では，ACR70 改善の連続 6 カ月間の維持と定義して，主要な臨床的改善を測定した。52 週時では，SIMPONI 50 mg+MTX 投与群患者の 15%が臨床的改善を達成したのに対し，プラセボ+MTX 投与群では 7%であった（p = 0.018）。SIMPONI 50 mg+MTX 投与群に無作為化された被験者 159 例のうち，96 名が 104 週時も同一の治療を継続していた。このうち，104 週時に ACR20/50/70 改善を達成した患者は，それぞれ 85 例，66 例及び 53 例であった。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの ACR 20/50/70 達成率は同様であった。

X 線画像上の改善：

GO-BEFORE 試験では，vdH-S スコア，X 線画像で関節部びらんの個数及び大きさの X 線画像計測による構造損傷ならびに手/手首及び足の関節裂隙狭小化の程度からなる複合スコアのベースラインからの変化量を用いて構造損傷の程度を評価した。52 週時の SIMPONI 50 mg 投与に関する主要な結果を表 3 に示す。

新規のびらんが認められなかった患者又は vdH-S 総スコアのベースラインからの改善が 0 点以下であった患者の数は，SIMPONI 投与群の方が対照群よりも有意に高かった（p = 0.003）。X 線画像上の改善は 52 週時で認められ，104 週時まで持続した。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの X 線画像上の改善も同様であった。

表 3
GO-BEFORE 試験の全集団における 52 週時 vdH-S 総スコアのベースラインからの X 線画像上の改善の平均（標準偏差）

	プラセボ+MTX	SIMPONI 50 mg+MTX
n[a]	**160**	**159**
総スコア		
ベースライン	19.7（35.4）	18.7（32.4）
ベースラインからの改善	1.4（4.6）	0.7（5.2）*
Erosion（びらん）スコア		
ベースライン	11.3（18.6）	10.8（17.4）
ベースラインからの改善	0.7（2.8）	0.5（2.1）
JSN（関節裂隙狭小化）スコア		
ベースライン	8.4（17.8）	7.9（16.1）
ベースラインからの改善	0.6（2.3）	0.2（2.0）**

a n は無作為化された患者数
* p = 0.015
** p = 0.044

身体機能及び健康関連 QOL の改善

GO-FORWARD 試験及び GO-AFTER 試験で, 別々の評価項目として身体機能及び身体障害を HAQ DI の機能障害指数を用いて評価した。これらの試験では，SIMPONI は対照と比較して，ベースラインから 24 週時までに臨床的に意義があり統計的に有意な HAQ DI 改善が得られることが実証された。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，HAQ DI の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの HAQ DI 改善も同様であった。

GO-FORWARD 試験では，SIMPONI 投与患者はプラセボ投与患者と比較して，24 週時に SF-36 身体的健康度で測定した健康関連 QOL において，臨床的に意義があり統計的に有意な改善が示された。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，SF-36 の身体的健康度の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの SF-36 の身体的健康度の改善も同様であった。
GO-FORWARD 試験及び GO-AFTER 試験では, 慢性疾患の治療と疲労に関する機能的評価(FACIT-F)で測定した疲労において，統計的に有意な改善が認められた。

乾癬性関節炎

SIMPONI の安全性及び有効性は，非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）又は DMARD の投与にも関わらず，活動性 PsA（腫脹関節 3 関節，疼痛関節 3 関節）を有する成人患者 405 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（GO-REVEAL）において評価された。本試験の患者は 6 カ月以上前に PsA と診断され，軽度以上の乾癬疾患を有していた。乾癬性関節炎の各サブタイプを有する患者が登録された。サブタイプの内訳は，リウマトイド結節を伴わない多関節型関節炎（43%），非対称性の末梢関節炎（30%），遠位指節間（DIP）関節炎（15%），末梢関節炎を伴う脊椎炎（11%），破壊性関節炎（1%）であった。抗 TNF 薬投与による前治療は許容されなかった。SIMPONI 又はプラセボが 4 週毎に皮下投与された。患者はプラセボ，SIMPONI 50 mg，SIMPONI 100 mg のいずれかに無作為に割り付けられた。プラセボ投与患者は，24 週時後に SIMPONI 50 mg 投与に切り替

えられ，52 週時には非盲検長期継続投与期に移行した。患者の約 48%は，安定した用量（≤25mg/週）のメトトレキサートの投与が継続された。共通主要評価項目は，14 週時に ACR20 改善を達成した患者の割合及び 24 週時の PsA modified vdH-S 総スコアのベースラインからの改善であった。

全般的に，SIMPONI 50 mg 投与レジメンと SIMPONI 100mg 投与レジメンとの間に，有効性指標において臨床的に意義のある差は 104 週を通して認められなかった。試験デザインに応じて，治験担当医師の判断で長期継続期の患者の SIMPONI の用量を 50 mg 又は 100 mg に変更することが許されていた。

徴候及び症状

14 週及び 24 週時の 50 mg 投与に関する主要な結果を表 4 に示し，以下に記載する。

表 4
GO-REVEAL 試験の有効性に関する主要な結果

	プラセボ	SIMPONI 50 mg*
n[a]	113	146
改善率，%		
ACR 20		
14 週時	**9%**	**51%**
24 週時	12%	52%
ACR 50		
14 週時	2%	30%
24 週時	4%	32%
ACR 70		
14 週時	1%	12%
24 週時	1%	19%
PASI[b]75[c]		
14 週時	3%	40%
24 週時	1%	56%

* すべての比較に関して $p<0.05$

a n は無作為化された患者数。各評価項目に関して評価可能であった患者の実際の数は，時点によって異なる可能性がある。

b *乾癬面積重症度指数*

c ベースラインにおいて BSA 3%以上の病変を有していた患者サブセット，すなわちプラセボ群の 79 例（69.9%）及び SIMPONI 50mg 群の 109 例（74.3%）に基づく。

改善は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められた。同様に 14 週時に ACR20 の改善が，リウマトイド結節を伴わない多関節型関節炎及び非対称性の末梢関節炎といった PsA サブタイプを有する患者で認められた。他の PsA サブタイプを有する患者の数は少なく，意味のある評価は実施できなかった。SIMPONI 投与群で認められた改善は，MTX の併用投与の有無に関わらず同程度であった。SIMPONI 50 mg 投与群に無作為化された被験者 146 例のうち，70 例が 104 週時も同一の治療を継続していた。この 70 例のうち，104 週時に ACR20/50/70 改善を達成した患者は，それぞれ 64 例，46 例及び 31 例であった。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週から 256 週時までの ACR 20/50/70 達成率は同様であった。

14 週時及び 24 週時に統計的に有意な DAS28 の改善が認められた（p<0.05）。

24 週時には，乾癬性関節炎の末梢活動性特性パラメータ（腫脹関節数，有痛/圧痛関節数，指炎及び腱付着部炎など）の改善が，SIMPONI 投与患者で認められた。SIMPONI の投与により，HAQ DI 評価による身体機能が有意に改善するとともに，SF-36 の身体的健康度及び精神的健康度で測定した健康関連 QOL が有意に改善した。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，DAS28 及び HAQ DI の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの DAS28 及び HAQ DI の改善も同様であった。

X 線画像上の改善：

手と足の構造損傷は，手の遠位指骨間（DIP）関節を加えて PsA 用に改良した vdH-S スコアのベースラインからの改善について X 線画像で評価した。

改良 vdH-S 総スコアのベースラインからの改善で測定したとき，SIMPONI 50 mg 投与は，24 週時の末梢関節損傷進行度をプラセボ投与に比べて抑制した（プラセボ投与群におけるスコアの平均±標準偏差は 0.27 ± 1.3 あったのに対し，SIMPONI 50 mg 投与群では-0.16 ± 1.3 であった。［p = 0.011］）。SIMPONI 50mg に無作為化された患者 146 例のうち，126 例で 52 週時の X 線データが入手できたが，そのうちの 77%ではベースラインと比べて，進行は認められなかった。104 週時には，患者 114 例の X 線データが入手できたが，その 77%でベースラインからの進行は認められなかった。試験を継続した SIMPONI 投与患者において，ベースラインからの進行が認められなかった患者の割合も 104 週時から 256 週時まで同様であった。

軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎

SIMPONI の安全性及び有効性は，活動性強直性脊椎炎を有する成人患者 356 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（GO-RAISE）において評価された。活動性強直性脊椎炎の定義は，Bath 強直性脊椎炎疾患活動性指数（Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index:BASDAI）が 4 以上で，VAS の 0～10cm スケールで背部痛の合計が 4 以上とされた。本試験に登録された患者は，NSAID 又は DMARD による現治療又は前治療にも関わらず活動性疾患を有しており，前治療で抗 TNF 療法を受けていない患者とされた。SIMPONI 又はプラセボが 4 週毎に皮下投与された。患者は，プラセボ，SIMPONI 50 mg，SIMPONI 100 mg に無作為に割り付けられ，DMARD（MTX，SSZ 及び/又は HCQ）の併用投与の継続が許可された。主要評価項目は，14 週時における強直性脊椎炎評価試験グループ（Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group：ASAS）20 の改善であった。24 週時までのプラセボ対照による有効性データが収集，解析された。

50 mg 投与に関する主要な結果を表 5 に示し，以下に記載する。全般的に，SIMPONI 50mg 投与レジメンと SIMPONI 100mg 投与レジメンとの間に，有効性指標において臨床的に意義のある差は 24 週を通して認められなかった。試験デザインに応じて，治験担当医師の判断で長期継続期の患者の SIMPONI の用量を 50 mg 又は 100 mg に変更することが許されていた。

表 5
GO-RAISE 試験の有効性に関する主要な結果

	プラセボ	SIMPONI 50 mg*
n[a]	78	138
改善率，%		
ASAS 20		
14 週時	**22%**	**59%**
24 週時	23%	56%
ASAS 40		
14 週時	15%	45%
24 週時	15%	44%
ASAS 5/6		
14 週時	8%	50%
24 週時	13%	49%

* すべての比較に関して p<0.001

a n は無作為化された患者数。各評価項目に関して評価可能であった患者の実際の数は，時点によって異なる可能性がある。

試験を継続した SIMPONI 投与患者において，ASAS 20 改善及び ASAS 40 改善を達成した患者の割合も 24 週時から 256 週時まで同様であった。

BASDAI50，70，90 の統計的に有意（p ≤0.017）な改善も，14 週時及び 24 週時に認められた。疾患活動性の主要な指標の改善が，SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められ，24 週時まで持続した。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 24 週時から 256 週時までの BASDAI のベースラインからの改善率も同様であった。14 週時の ASA20 改善で評価したところ，DMARD（MTX，サラゾスルファピリジン及び/又はヒドロキシクロロキン）投与の有無，HLA-B27 抗原の状態，又はベースラインの CRP 濃度に関係なく，患者に一貫した有効性が認められた。

ベースラインから 14 週時及び 24 週時までの BASFI の変化で評価したところ，SIMPONI の投与により身体機能が有意に改善した。14 週時及び 24 週時に，SF-36 身体的健康度で測定した健康関連 QOL も有意に改善した。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 24 週時から 256 週時までの身体機能及び健康関連 QOL の改善も同様であった。

X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎

SIMPONI の安全性及び有効性は，重度の活動性 nr-Axial SpA 成人患者 197 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（GO-AHEAD 試験）で評価された。重度の活動性 nr-Axial SpA 患者の定義は，軸性脊椎関節炎の ASAS 分類基準を満たしているが AS のニューヨーク基準を満たしていない nr-Axial SpA 患者とされた。本試験に登録された患者は，NSAID による現治療又は前治療にも関わらず活動性疾患（いずれも 0～10 cm のスケールで，BASDAI 4 以上かつ全般背部痛のビジュアルアナログスケール［VAS］が 4 以上と定義）を有しており，前治療で抗 TNF 療法など生物学的治療薬の投与を受けていない患者とされた。患者は，プラセボ又は SIMPONI 50 mg の 4 週毎の皮下投与のいずれかに無作為に割り付けられた。16 週時に，患者は非盲検期に移行し，すべての患者に SIMPONI 50 mg が 4 週毎に 48 週時まで皮下投与された。全投与群（All Treated: AT, N = 197）

及び炎症他覚徴候群（Objective Signs of Inflammation: OSI，N = 158。ベースライン時の CRP 上昇及び又は MRI による仙腸骨炎の所見の存在と定義）の双方に対して解析が実施された。16 週時までのプラセボ対照期間の有効性データが収集，解析された。主要評価項目は，16 週時に ASAS 20 改善を達成した患者の割合であった。主要な結果を表 6 に示し，以下に記載する。

表 6
GO-AHEAD 試験の 16 週時における有効性に関する主要な結果

徴候及び症状の改善				
	前投与集団（AT）		炎症他覚徴候集団（OSI）	
	プラセボ	SIMPONI 50 mg	プラセボ	SIMPONI 50 mg
n[a]	100	97	80	78
改善率，%				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS 部分寛解	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C[b]<1.3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
MRI 測定による仙腸（SI）関節の炎症抑制				
	プラセボ	SIMPONI 50 mg	プラセボ	SIMPONI 50 mg
n[c]	87	74	69	61
SPARCC[d] MRI 仙腸関節スコアの平均改善度	-0.9	-5.3**	-1.2	-6.4**

a n は無作為化され，治療された患者数

b 強直性脊椎炎疾患活動性スコア　C 反応性タンパク質（AT-プラセボ群 : N = 90，AT-SIMPONI 50 mg 群 : N = 88，OSI-プラセボ群 : N = 71，OSI-SIMPONI 50 mg 群 : N = 71）

c n はベースライン時及び 16 週時の MRI データがある患者数

d SPARCC（カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム）

** SIMPONI とプラセボの比較に関して p<0.0001

* SIMPONI とプラセボの比較に関して p<0.05

16 週時に，プラセボ投与患者との比較で，重度の活動性 nr-Axial SpA の徴候及び症状の統計学的に有意な改善が SIMPONI 50 mg 投与患者に認められた（表 6）。改善は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められた。MRI 測定による SPARCC スコアでは，プラセボ投与群との比較で，SIMPONI 50 mg 投与群における 16 週時の仙腸関節炎症の統計学的に有意な減少が示された（表 6）。全般背部痛及び夜間背部痛の VAS で評価した疼痛及び ASDAS-C で測定した疾患活動性も，プラセボ投与群との比較で，SIMPONI 50 mg 投与群における 16 週時のベースラインからの統計学的に有意な改善を示した（p<0.0001）。

プラセボ投与患者との比較で，BASMI（Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index）で評価した脊椎可動域及び BASFI で評価した身体機能の統計学的に有意な改善が SIMPONI 50 mg 投与患者で認められた（p<0.0001）。SIMPONI 投与患者では，プラセボ投与患者に比べて，ASQoL，EQ-5D，及び SF-36 の身体的健康度及び精神的健康度で評価した健康関連 QOL が有意に改善するとともに，WPAI 質問票で評価した全体的な作業生産性低下及び活動障害の減少に比例して生産性が有意に増加した。

上記のすべての評価項目について，OSI 集団でも統計学的に有意な結果が認められた。試験を継続した SIMPONI 50 mg 投与患者では，徴候及び症状，脊椎可動域，及び身体機能で同様の改善が 16 週時から 24 週時まで観察された。

潰瘍性大腸炎

SIMPONI の有効性は，成人患者を対象とした 2 件の無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験で評価された。

この寛解導入療法試験（PURSUIT-Induction 試験）では，前治療に忍容性がなかったか，又は効果不十分であった，又はコルチコステロイドに依存していた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者（Mayo スコア 6～12 点，内視鏡サブスコア 2 点以上）が評価された。本試験の用量確認期間に，患者 761 例が SIMPONI の 0 週時に 400 mg 及び 2 週時に 200 mg の皮下投与，SIMPONI の 0 週時に 200 mg 及び 2 週時に 100 mg の皮下投与，又はプラセボの 0 週時及び 2 週時の皮下投与のいずれかに無作為化された。安定用量の経口アミノサリチル酸製剤，コルチコステロイド，及び/又は免疫調節剤の併用が許されていた。本試験では，6 週時までの SIMPONI の有効性を評価された。

寛解導入療法試験（PURSUIT-Maintenance 試験）の結果は，SIMPONI による直前の寛解導入療法で臨床的改善を達成した患者 456 例に基づくものであった。患者は，SIMPONI 50mg，SIMPONI 100 mg 又はプラセボの 4 週毎の皮下投与のいずれかに無作為に割り付けられた。安定用量の経口アミノサリチル酸製剤及び/又は免疫調節剤の併用が許されていた。コルチコステロイドは，寛解維持療法試験開始時から用量漸減するとされていた。本試験では，54 週時までの SIMPONI の有効性を評価された。

表 7
PURSUIT-Induction 試験及び PURSUIT-Maintenance 試験の有効性に関する主要な結果

PURSUIT-Induction 試験			
	プラセボ N=251	**SIMPONI** **200/100 mg** N=253	
患者の割合			
6 週時に臨床的改善を達成していた患者 [a]	30%	51%**	
6 週時に臨床的寛解を達成していた患者 [b]	6%	18%**	
6 週時に粘膜治癒を達成していた患者 [c]	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance 試験			
	プラセボ [d] N=154	**SIMPONI** **50 mg** N=151	**SIMPONI** **100 mg** N=151
患者の割合			
改善の維持（54 週時まで臨床的改善が持続していた患者）[e]	31%	47%*	50%**

持続的寛解（30 週時及び 54 週時とも臨床的寛解であった患者）[f]	16%	23%g	28%*

N＝患者数
** p ≤0.001
* p ≤0.01

a Mayo スコアのベースラインからの減少が 30%以上及び 3 点以上であるとともに，直腸出血サブスコアの減少が 1 点以上もしくは直腸出血サブスコアが 0 点又は 1 点と定義。

b Mayo スコアが 2 点以下で，2 点以上のサブスコアなしと定義。

c Mayo スコアの内視鏡サブスコアが 0 点又は 1 点と定義。

d SIMPONI 寛解導入療法のみ。

e 患者は 4 週間毎に部分的 Mayo スコアで UC の疾患活動性を評価された（改善の消失は内視鏡検査で確認された）。したがって，改善を維持していた患者は，54 週時までの各評価時に連続して臨床的改善の状態にあったことになる。

f 30 週時及び 54 週時とも臨床的寛解であった（54 週までのどの評価時点でも改善の消失が確認されなかった）患者を長期寛解とした。

g 体重が 80 kg 未満の患者では，50 mg の寛解維持療法を受けた患者の大半で，プラセボ投与患者に比べ，臨床的寛解が持続した。

持続的な粘膜治癒（30 週時及び 54 週時とも粘膜治癒が認められた患者）は, SIMPONI 50 mg 投与群の患者（42%, nominal［未調整］p<0.05）及び 100mg 投与群の患者（42%，p<0.005）の方がプラセボ投与群の患者（27%）よりも多く認められた。

PURSUIT-Maintenance 試験開始時にコルチコステロイドを併用投与していた患者の 54%（247/456 例）のうち，54 週時まで臨床的改善を維持しつつ，54 週時にコルチコステロイドを併用投与していなかった患者の割合は，50 mg 投与群（38%，30/78 例）及び 100 mg 投与群（30%，25/82 例）の方がプラセボ群（21%，18/87 例）よりも高かった。54 週時までにコルチコステロイドを中止した患者の割合は，50 mg 投与群（41%，32/78 例）及び 100 mg 投与群（33%，27/82 例）の方がプラセボ投与群（22%，19/87 例）よりも高かった。

6 週時に，SIMPONI は，UC に特化した評価法である IBDQ（炎症性腸疾患質問票）におけるベースラインからの変化で測定した QOL も有意に改善させた。SIMPONI 寛解維持療法を受けた患者では，IBDQ で測定した QOL の改善が 54 週時まで維持された。

<u>免疫原性</u>

RA，PsA 及び AS を対象とした全第 III 相試験において，52 週時までにゴリムマブ投与患者の 5%（105/2115 例）でゴリムマブに対する抗体が検出され，検査したところ，そのほぼすべてが in vitro で中和抗体であった。すべてのリウマチ性適応症において，同程度の検出率が見られた。MTX を併用投与した場合，SIMPONI 抗体を有する患者の割合は，MTX 非併用下でゴリムマブを投与した患者より低かった（それぞれ，約 3%［41/1262 例］対 8%［64/853 例］）。

nr-Axial SpA では, 16 週時までにゴリムマブ投与患者の 4%（4/93 例）でゴリムマブに対する抗体が検出された。

UC を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では，54 週時までにゴリムマブ投与患者の 3%（26/946 例）でゴリムマブに対する抗体が検出された。抗体陽性患者の 68%（21/31 例）が *in vitro* での中和抗体を有していた。免疫調節薬（アザチオプリン，6-メルカプトプリン又は MTX）を併用投与した場合，ゴリムマブに対する抗体を有する

患者の割合は，免疫調節薬非併用下でゴリムマブを投与した患者よりも低かった（それぞれ，1%［4/308 例］対 3%［22/638 例］）。

ゴリムマブに対する抗体が存在すると，注射部位反応の危険性が高まる可能性がある（セクション 4.4 参照）。ゴリムマブに対する抗体が陽性となった患者は少数であったため，ゴリムマブに対する抗体と臨床的な有効性又は安全性の指標との関係に関して明確な結論を導く能力には限界がある。

免疫原性分析は，医薬品及びアッセイに特異的であるため，上記薬剤と他の医薬品との抗体率の比較は適当ではない。

小児集団

欧州医薬品庁は，潰瘍性大腸炎の小児集団を対象とした SIMPONI の試験結果の提出義務を猶予した（小児への投与に関する情報は，セクション 4.2 を参照）。

5.2 薬物動態特性

吸収

健常被験者又は RA 患者にゴリムマブを単回皮下投与した場合の最高血清中濃度到達時間（Tmax）は，2～6 日であった。健常被験者にゴリムマブ 50 mg を皮下投与した場合の最高血清中濃度（Cmax）の平均値±標準偏差は，3.1±1.4 μg/mL であった。

ゴリムマブ 100 mg の単回皮下投与後の吸収は，上腕部，腹部，大腿部で同程度であり，絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 51%であった。皮下投与後のゴリムマブは概ね用量比例性の薬物動態を示したことから，ゴリムマブ 50 mg 又は 200 mg の絶対的バイオアベイラビリティは同程度であると考えられる。

分布

単回静脈内投与後の平均分布容積は 115 ±19 mL/kg であった。

排泄

ゴリムマブの全身クリアランスは，6.9 ±2.0 mL/day/kg と推定された。健常被験者における消失半減期は 12 ±3 日と推定され，また RA，PsA，AS，UC 患者においても同程度の半減期が観察された。

RA，PsA，AS 患者に対しゴリムマブ 50 mg を 4 週毎に皮下投与した場合，血清中濃度は 12 週時までに定常状態に達した。MTX を併用した場合，4 週毎のゴリムマブ 50mg 皮下投与による定常状態での血清中トラフ濃度中央値（±標準偏差値）は，MTX 投与にも関わらず活動性の RA を有する患者で約 0.6 ±0.4 μg/mL，活動性 PsA 患者で約 0.5 ±0.4 μg/mL，AS 患者で約 0.8 ±0.4 μg/mL であった。ゴリムマブ 50 mg を 4 週間毎に皮下投与した場合の nr-Axial SpA 患者における定常状態でのゴリムマブの平均血清中トラフ濃度は，AS 患者で観察された濃度と同様であった。

MTX を併用しなかった RA，PsA，AS 患者における定常状態でのゴリムマブのトラフ濃度は，ゴリムマブを MTX と併用した患者と比較して，約 30%低下した。ゴリムマブを 6 カ月皮下投与した限られた数の RA 患者では，MTX の併用によりゴリムマブの見かけのクリアランスが約 36%低下した。一方，母集団薬物動態解析では，NSAID，

経口コルチコステロイド又はスルファサラジンの併用がゴリムマブの見かけのクリアランスに影響を与えないことが示された。

UC 患者に寛解導入療法でゴリムマブを 0 週時に 200 mg，2 週時に 100 mg，その後，寛解維持療法でゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を 4 週毎に皮下投与した場合，血清中ゴリムマブ濃度は投与開始後約 14 週間で定常状態に達した。寛解維持療法時にゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を 4 週毎に皮下投与した場合，定常状態でのゴリムマブの平均血清中トラフ濃度は，それぞれ，約 0.9 ± 0.5 μg/mL 及び 1.8 ± 1.1 μg/mL であった。

ゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を 4 週毎に皮下投与した UC 患者において，免疫調節薬の併用は定常状態でのゴリムマブのトラフ値に実質的な影響を与えなかった。

全般的に，抗ゴリムマブ抗体を発現した患者における定常状態でのゴリムマブの血清中トラフ濃度は低下した（セクション 5.1 を参照）。

線形性

RA 患者にゴリムマブを単回静脈内投与した場合，0.1～10.0 mg/kg の用量範囲における薬物動態は，概ね用量比例性を示した。健常被験者に単回皮下投与した場合も，50 mg～400 mg の用量範囲における薬物動態は，概ね用量比例性を示した。

薬物動態に対する体重の影響

体重増加に伴い，ゴリムマブの見かけのクリアランスが上昇する傾向が示された（セクション 4.2 を参照）。

5.3 前臨床の安全性データ

従来の安全性薬理試験，反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験に基づけば，非臨床データから，ヒトに対する特別な危険性は明らかになっていない。

変異原性試験，動物生殖発生試験，長期がん原性試験は，いずれもゴリムマブでは実施されていない。

マウスを対象とし，マウス TNF α の機能活性を選択的に阻害する類似抗体を用いた生殖発生及び一般生殖機能試験では，妊娠マウスの数が減少した。この結果が，雄及び/又は雌に対する影響に起因するものかどうかは不明である。同一の類似抗体を投与したマウス及びゴリムマブを投与したカニクイザルで実施した生殖発生毒性試験では，母体毒性，胎仔毒性，催奇形性はいずれも認められなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

ソルビトール（E420）

L-ヒスチジン

L-ヒスチジン塩酸塩水和物

ポリソルベート 80

注射用水

6.2 配合禁忌

配合性試験が実施されていない場合は，本剤と他の医薬品を混合してはならない。

6.3 有効期間

18 カ月間

6.4 貯法

冷蔵保存（2℃～8℃）。

凍結を避ける。

遮光するためにプレフィルドペンを外箱内で保存する。

6.5 容器の材質

プレフィルドシリンジ（1 型ガラス製）内の溶液は 1 mL で，プレフィルドペン内に固定式注射針（ステンレス鋼）及びニードルキャップ（ラテックス含有ゴム製）を備える。SIMPONI には，プレフィルドペン 1 本入りパック及びプレフィルドペン 3 本入りマルチパック（1 本入りが 3 パック）がある。

全サイズのパックが市販されているとは限らない。

6.6 廃棄及び他の取扱いに関する注意

SIMPONI は SmartJect と呼ばれる単回使用プレフィルドペン内に入っている。各 SIMPONI パックには，シリンジの使用について詳細に説明している使用説明書が同封されている。プレフィルドペンを冷蔵庫から取り出した後，30 分間放置し，室温に戻してから SIMPONI を注射する。ペンを振盪しないこと。

溶液は，透明～僅かに白濁，無色～淡黄色であり，半透明又は白色のタンパク質粒子が僅かに混入している場合もある。溶液にはタンパク質が含まれているため，この外観は異常ではない。溶液に変色，混濁，又は異物混入が認められる場合は，SIMPONI を使用してはならない。

プレフィルドペン内の SIMPONI の調製及び投与に関する総合説明は，添付文書に記載されている。

未使用の医薬品や廃棄物は各地域の要件に従って廃棄すること。

7. 市販承認取得者

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

The Netherlands

8. 市販承認番号

EU/1/09/546/005 プレフィルドペン 1 本入り

EU/1/09/546/006 プレフィルドペン 3 本入り

9. 初回承認日/承認の更新

初回承認日：2009 年 10 月 1 日

最新の更新日：2014 年 6 月 19 日

10. 本文書の改訂日

本剤の詳細については，欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）のウェブサイト http://www.ema.europa.eu を参照のこと。

1. 医薬品の名称

プレフィルドシリンジ用 SIMPONI 100 mg 注射液

2. 組成・性状

各 1 mL プレフィルドシリンジは，ゴリムマブ*100 mg を含有する。

* 組換え DNA 技術によりマウスハイブリドーマ細胞株から生成されるヒト IgG1κ モノクローナル抗体

作用を有することが知られている添加剤：

各プレフィルドシリンジは，用量 100 mg あたりソルビトール 41 mg を含有する。

添加剤一覧については，セクション 6.1 を参照。

3. 剤形

プレフィルドシリンジ（注射）用注射液。

本品は無色～淡黄色の澄明～僅かに白濁した液である。

4. 臨床的特性

4.1 効能又は効果

関節リウマチ（RA）：

SIMPONI は，メトトレキサート（MTX）との併用で以下の患者の治療に適応となる:

- 中等度～重度の活動性関節リウマチを有する成人のうち MTX などの疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）療法で効果不十分の患者。
- 重度の活動性及び進行性の関節リウマチを有する成人のうち MTX の投与歴がない患者。

SIMPONI は，MTX との併用で，X 線測定による関節損傷の進行度を抑制し，身体機能を改善することが示されている。

多発性若年性特発性関節炎の適応症については，SIMPONI 50 mg の製品特性概要を参照のこと。

乾癬性関節炎（PsA）：

SIMPONI は，単剤又は MTX との併用で，活動性及び進行性の乾癬性関節炎を有する成人患者のうち疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前療法で効果不十分の患者の治療に適応となる。SIMPONI は，多関節対称サブタイプの PsA 患者において，X 線測定による末梢関節損傷の進行度を抑制し（セクション 5.1 参照），身体機能を改善することが示されている。

軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎（AS）

SIMPONI は, 重度の活動性強直性脊椎炎を有する成人のうち前治療で効果不十分の患者の治療に適応となる。

X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎（nr-Axial SpA）

SIMPONI は，C 反応性タンパク質（CRP）の上昇及び/又は磁気共鳴画像（MRI）所見によって示される客観的な炎症症状を有する重度で活動性の X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎を有する成人のうち，非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）で効果不十分の患者又は同薬に忍容性のない患者の治療に適応となる。

潰瘍性大腸炎（UC）

SIMPONI は，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者のうちコルチコステロイド，6-メルカプトプリン（6-MP）又はアザチオプリン（AZA）による前治療で効果不十分の患者，もしくは，これらの薬剤に忍容性がない患者又は医学的禁忌を有する患者の治療に適応となる。

4.2 用法及び用量

SIMPONI の使用は，関節リウマチ，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎，又は潰瘍性大腸炎の診断及び治療の経験が豊富な有資格の医師の指導及び監督の下で行う。SIMPONI 投与患者には，「患者注意カード（Patient Alert Card）」を付与すること。

用量

関節リウマチ

SIMPONI 50 mg を月 1 回，毎月同日に投与する。

SIMPONI は MTX と併用投与する。

乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，又は X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎

SIMPONI 50 mg を月 1 回，毎月同日に投与する。

上記のすべての適応症について，通常，投与開始後 12～14 週間以内（3～4 回投与後）に臨床的改善が得られることを示唆するデータが得られている。この期間中に治療効果の証拠が認められない患者については，治療継続の可否を再検討すること。

体重が 100 kg を超える患者

上記のすべての適応症について，体重が 100 kg を超える RA，PsA，AS，又は nr-Axial SpA 患者で，3～4 回投与後に十分な臨床的改善が得られない場合は，50 mg 投与と比べて，100 mg 投与では特定の重篤な副作用の危険性が増加することを考慮に入れ（セクション 4.8 参照），ゴリムマブの用量を月 1 回 100 mg に増量することを検討してもよい。100 mg を 3～4 回投与後に治療効果のエビデンスが認められない患者については，治療継続の可否を再検討すること。

潰瘍性大腸炎

体重が 80 kg 未満の患者

SIMPONI は，初回量として 200 mg，2 週間後に 100 mg，その後は 4 週毎に 50 mg を投与する（セクション 5.1 参照）。

体重が 80 kg 以上の患者

SIMPONI は，初回量として 200 mg，2 週間時に 100 mg，その後は 4 週毎に 100 mg を投与する（セクション 5.1 参照）。

維持療法中は，診療ガイドラインに従ってコルチコステロイドを漸減してもよい。

通常，投与開始後 12～14 週間以内（4 回投与後）に臨床的改善が得られることを示唆するデータが得られている。この期間中に治療効果の証拠が認められない患者については，治療継続の可否を再検討すること。

投与忘れ

注射予定日に患者が SIMPONI の注射を忘れた場合，忘れた投与分は思い出し次第すぐに注射すること。患者には，忘れた分を取り戻すために用量を 2 倍にして注射をしないように指示する。

以降の投与は，以下のガイダンスに従って行うこと。

- 投与の遅れが 2 週間未満の場合は，患者は忘れた分の用量を注射し，本来の投与スケジュールを継続する。
- 投与の遅れが 2 週間以上の場合は，患者は忘れた分の用量を注射し，この注射の日から新たな投与スケジュールを確立する。

特殊集団

高齢者（65 歳以上）

高齢者に対しては用量調整の必要はない。

腎障害及び肝障害

SIMPONI は，これらの患者を対象とした試験が実施されていない。したがって推奨用量はない。

小児集団

18 歳未満の小児への SIMPONI 100 mg の投与は推奨されない。

用法

SIMPONI は皮下投与で用いる。医師が適切であると判定し，必要に応じて医学的フォローアップが行われる場合，患者に皮下注射の手技について適切な訓練を実施した後に，患者による SIMPONI の自己注射が可能となる。患者には，添付文書に記載されている投与に関する総合指示に従って，SIMPONI の全用量を注射するように指導する。複数回の注射が必要な場合は，注射部位を変えて投与すること。

投与に関する指示は，セクション 6.6 を参照。

4.3 禁忌

有効成分又は添加剤に対する過敏症は，セクション 6.1 に記載されている。

活動性結核（TB）又は他の重症感染症（敗血症など），及び日和見感染症（セクション 4.4 参照）。

中等度～重症の心不全（NYHA 分類 III 又は IV）（セクション 4.4 参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

感染症

SIMPONI の投与前，投与中，投与後に，結核などの感染症に関して患者を慎重に観察する。ゴリムマブの排泄には最高 5 カ月を要する可能性があるため，5 カ月間は観察を行うこと。患者が重篤な感染症や敗血症を発現した場合は，SIMPONI 投与を継続してはならない（セクション 4.3 参照）。

SIMPONI は，臨床的に重大な活動性感染症が認められる患者には投与しないこと。慢性又は再発性の感染症の既往歴のある患者では，SIMPONI 投与については慎重に検討する。患者には必要に応じて，感染症の潜在的危険因子について情報を提供し，またその曝露を避けるようにする。

TNF 阻害剤投与患者は，重篤な感染症にかかりやすい。

SIMPONI を投与された患者で，致死性を含む，細菌感染症（敗血症，肺炎など），マイコバクテリア感染症（結核など），深在性真菌感染症，日和見感染症が報告されている。これらの重篤な感染症の一部は併用免疫抑制療法を施行された患者で発現しており，このような療法下では，患者は基礎疾患に加えて感染症に易罹患性となる可能性がある。SIMPONI 投与期間中に新たな感染症を発現した患者については慎重に観察し，十分な診断的評価を行うこと。患者が新たに重篤な感染症又は敗血症を発現した場合は SIMPONI 投与を中止し，抗菌薬又は抗真菌薬による治療を開始し，その感染症がコントロールされるまで継続する。

ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症，ブラストミセス症などの深在性真菌感染症が流行している地域に居住又は渡航する患者では，SIMPONI 投与開始前に，これに伴う有益性と危険性を慎重に検討すること。

危険性が高い患者が SIMPONI の投与を受け，重篤な全身性疾患を発症した場合は，深在性真菌感染を疑うべきである。診断及び抗真菌薬による経験的治療については，可能であれば，深在性真菌感染症患者の治療に関する専門知識を持つ医師の意見を求めた上で実施すること。

結核

SIMPONI 投与患者で結核が報告されている。これら報告の多くは，局所性又は播種性の肺外結核である点に留意すること。

SIMPONI 投与開始前には，活動性結核及び非活動性（「潜伏」）結核のいずれに関しても，すべての患者を評価する。この評価には，結核の既往歴又は過去に結核患者と接触した可能性，及び，過去及び/又は現在の免疫抑制療法，などの詳細な既往歴を含める。すべての患者に対し，適切なスクリーニング検査（ツベルクリン皮膚検査，血液検査，胸部 X 線検査など）を実施する（各地域の推奨事項を適用してもよい）。これら検査の実施については，患者注意カードに記録することが推奨される。処方者は，ツベルクリン皮膚検査の結果は，特に重篤な疾患を有する患者又は免疫機能が低下した患者では偽陰性になる危険性があることに注意すること。

活動性結核と診断された場合，SIMPONI 投与を開始してはならない（セクション 4.3 参照）。

潜伏結核が疑われる場合は，結核治療の専門知識を有する医師の意見を求める。下記状況のいずれの場合においても，SIMPONI 投与の有益性と危険性のバランスをきわめて慎重に考慮すること。

非活動性（「潜伏」）結核と診断された場合は，SIMPONI 投与を開始する前に，抗結核療法による潜伏結核の治療を，各地域の推奨事項に従って開始する。

複数の又は重大な結核の危険因子を有し，潜伏結核の検査が陰性の患者は，SIMPONI の投与開始前に抗結核療法を考慮する。潜伏結核又は活動性結核の既往歴を有し，適切な治療経過が確認できない患者に対しても，SIMPONI の投与開始前に抗結核療法を考慮する。

潜伏結核の治療中及び治療後の SIMPONI 投与患者で，活動性結核の症例が認められている。SIMPONI 投与患者のうち, 潜伏結核の検査が陰性であった患者, 潜伏結核治療中の患者, 又は結核感染の治療歴がある患者では，活動性結核の徴候及び症状を慎重に観察すること。

結核を示唆する徴候や症状（持続性の咳嗽，消耗/体重減少，微熱など）が SIMPONI 投与中又は投与後に発現した全患者に対して，医師の診断を受けるよう指導する。

B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化

SIMPONI を含む TNF 拮抗薬を投与された患者のうち，B 型肝炎ウイルスの慢性キャリア（すなわち，表面抗原陽性）の患者において，同ウイルスの再活性化が認められている。なかには致死的な症例も認められている。

SIMPONI 投与を開始する前に，患者に対して HBV 感染の検査を実施すること。HBV 感染の検査が陽性であった患者については，B 型肝炎治療の専門知識を有する医師の診察が推奨される。

SIMPONI の投与が必要な HBV キャリアは，治療中及び治療終了後数カ月間にわたり，HBV 感染再活性化の徴候及び症状について慎重に観察する。HBV 再活性化を予防するために抗ウイルス療法と TNF 拮抗薬療法との併用療法を受けている HBV キャリアの患者に関する十分なデータはない。HBV が再活性化した患者では, SIMPONI 投与を中止し，抗ウイルス療法及び適切な支持療法を開始すること。

悪性腫瘍及びリンパ増殖性障害

悪性腫瘍の発現に TNF 阻害剤療法が果たす潜在的役割は不明である。現在既知の情報によると，TNF 阻害剤投与患者がリンパ腫，白血病又は他の悪性腫瘍を発現する潜在的危険性を排除することはできない。悪性腫瘍の既往歴を有する患者に対する TNF 阻害剤療法，又は悪性腫瘍を発症した患者に対する TNF 阻害剤投与の継続に関しては，慎重に検討すること。

小児の悪性腫瘍

TNF 阻害剤を投与した小児，青年，若年成人（22 歳以下，投与開始年齢は 18 歳以下）において悪性腫瘍（一部は致死的）が，市販後調査で報告されている。症例の約半数はリンパ腫であった。他の症例は，まれな悪性腫瘍を含む様々な悪性腫瘍であり，通常は免疫抑制を伴っていた。TNF 阻害剤を投与された小児及び青年が悪性腫瘍を発現する危険性は排除できない。

リンパ腫及び白血病

SIMPONI を含むすべての TNF 阻害剤に関する臨床試験の比較対照期間において, 対照患者に比して抗 TNF 療法施行患者でリンパ腫が多く観察された。RA，PsA 及び AS に関する SIMPONI 第 IIb 相及び第 III 相試験では，SIMPONI 投与患者におけるリンパ腫発現率は，一般集団で予測される発現率よりも高かった。SIMPONI 投与患

者では，白血病の症例も報告されている。活動性の高い炎症性疾患を長期間有する関節リウマチ患者はリンパ腫や白血病の背景リスクが高く，リスク推定が難しくなる。

他の TNF 阻害剤投与患者では，肝脾 T 細胞リンパ腫（HSTCL）の市販後症例がまれに報告されている（セクション 4.8 参照）。このまれなタイプの T 細胞リンパ腫は，非常にアグレッシブな疾患経過をたどり，通常は致死的である。大半の症例が青年及び若年成人男性であり，ほぼ全員が炎症性腸疾患に対してアザチオプリン（AZA）又は 6-メルカプトプリン（6-MP）との併用投与を受けていた。AZA 又は 6-MP と SIMPONI の併用に伴うこの潜在的な危険性を慎重に検討すること。TNF 阻害剤投与患者における肝脾 T 細胞リンパ腫発症リスクを排除することはできない。

リンパ腫以外の悪性腫瘍

RA，PsA，AS，及び UC に関する SIMPONI 第 IIb 相及び第 III 相試験の比較対照期間において，非リンパ腫悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は SIMPONI 投与群と対照群の間で同様であった。

結腸の異形成/結腸癌

ゴリムマブ投与が結腸の異形成又は結腸癌発症の危険性に影響を与えるかどうかは不明である。結腸の異形成又は結腸癌の危険性が高い（潰瘍性大腸炎を長期間有する患者，原発性硬化性胆管炎患者など）又は結腸の異形成又は結腸癌の既往歴を有するすべての潰瘍性大腸炎患者には，治療前及び疾患経過の全期間を通して結腸の異形成のスクリーニング検査を定期的に実施すること。本検査には，各地域の推奨事項に従った結腸内視鏡検査及び生検を含めること。大腸異形成と新たに診断された SIMPONI 投与患者では，個々の患者に対する危険性と有益性を慎重に評価しなければならず，また，治療継続の可否を検討すること。

重度の持続型喘息患者における SIMPONI の使用を評価した探索的臨床試験において，対照群と比較して SIMPONI 投与患者で悪性腫瘍が多く報告された（セクション 4.8 参照）。この結果の有意性は不明である。

中等度～重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に別の抗 TNF 薬インフリキシマブの投与を評価した探索的臨床試験では，対照患者と比較してインフリキシマブ投与患者で悪性腫瘍（多くは肺及び頭頸部）が多く報告された。いずれの患者も多量の喫煙歴を有していた。したがって，COPD 患者，ならびに多量喫煙のために悪性腫瘍の危険性が高い患者に TNF 拮抗薬を投与する場合は注意すること。

皮膚癌

SIMPONI を含む TNF 阻害剤を投与した患者で黒色腫及びメルケル細胞癌が報告されている。（セクション 4.8 参照）。特に皮膚癌の危険因子を有する患者については，定期的な皮膚検査が推奨される。

うっ血性心不全（CHF）

SIMPONI を含む TNF 阻害剤に関しては，うっ血性心不全（CHF）の悪化及び CHF の新規発症の症例が報告されている。なかには致死的な症例も認められた。別の TNF 拮抗薬を投与した臨床試験では，うっ血性心不全（CHF）の悪化及び CHF による死亡率の上昇が認められている。SIMPONI に関する CHF 患者を対象とした試験は実施されていない。SIMPONI は，軽度の心不全（NYHA 分類 I 又は II）を有する患者には慎重に投与すること。患者は

慎重に観察し，新たに心不全を発症した患者や心不全の症状が悪化した患者に対しては，SIMPONI の投与を中止しなければならない（セクション 4.3 参照）。

神経性事象

SIMPONI を含む TNF 阻害剤の使用は，多発性硬化症及び末梢神経系脱髄疾患などの中枢神経系脱髄疾患の臨床症状及び/又は X 線所見の出現又は悪化の症例に関連している。既存の，又は最近発現した脱髄疾患を有する患者では，SIMPONI 投与を開始する前に，抗 TNF 療法の有益性と危険性を慎重に検討すること。

これらの疾患が発症した場合は，SIMPONI 投与の中止を考慮すること（セクション 4.8 参照）。

手術

関節形成術などの外科的手術を受けた患者に対する SIMPONI 投与の安全性に関する経験は少ない。外科的手術を計画している場合は，SIMPONI の半減期が長いことを考慮に入れること。手術が必要な SIMPONI 投与中の患者では，感染症を慎重に観察し，適切な措置をとること。

免疫抑制

SIMPONI を含め TNF 阻害剤には，感染及び悪性腫瘍に対する宿主防衛に影響を及ぼす可能性が存在する。これは，TNF が炎症を媒介し，細胞免疫応答を調整することによる。

自己免疫プロセス

抗 TNF 療法により TNF α が相対的に欠乏すると，自己免疫プロセスが開始される場合がある。SIMPONI 投与後に患者がループス様症候群を示唆する症状を発症し，二本鎖 DNA に対する抗体が陽性の場合は，SIMPONI 投与は中止する（セクション 4.8 参照）。

血液学的反応

市販後に，TNF 阻害剤投与患者において汎血球減少症，白血球減少症，好中球減少症，再生不良性貧血，血小板減少症が報告されている。臨床試験では SIMPONI 投与による汎血球減少症などの血球減少症の報告はまれである。全患者に対して，血液疾患を示唆する徴候や症状（持続性の発熱，挫傷，出血，蒼白など）を発現した場合は直ちに治療を受けるように勧めること。重大な血液学的異常が認められた患者に対しては，SIMPONI 投与の中止を検討する。

TNF 拮抗薬とアナキンラの併用投与

アナキンラと他の TNF 阻害剤であるエタネルセプトを併用した臨床試験において，重篤な感染症及び好中球減少症が見られ，臨床効果の増強は認められなかった。この併用投与で見られた有害事象の特性から，アナキンラと他の TNF 阻害剤との併用でも同様の毒性が生じる可能性がある。したがって，SIMPONI とアナキンラとの併用は推奨されない。

TNF 拮抗薬とアバタセプトとの併用投与

臨床試験では，TNF 拮抗薬とアバタセプトとを併用投与した場合，TNF 拮抗薬単独投与と比較して，感染症（重篤な感染症を含む）の危険性が高く，臨床効果の増強は認められなかった。SIMPONI とアバタセプトとの併用は推奨されない。

他の生物学的治療薬との併用投与

SIMPONI と同じ適応症の治療における SIMPONI と他の生物学的治療薬との併用に関しては，情報が不足している。SIMPONI とこれらの生物学的製剤との併用は，感染の危険性増加の可能性及び他の薬理学的相互作用の危険性の潜在的可能性のため，推奨されない。

生物学的 DMARD 間の薬剤変更

ある生物学的製剤から別の生物学的製剤に変更した際は，生物学的活性の重複により感染などの有害事象の危険性がさらに高まるおそれがあるため，注意を払い，患者を継続して観察すること。

ワクチン接種/治療用感染病原体

生ワクチンを除き，SIMPONI 投与患者へのワクチン併用は可能である（セクション 4.5 及び 4.6 参照）。抗 TNF 療法を受けている患者では，生ワクチン接種に対する反応又は生ワクチンによる感染の二次伝播に関するデータは限られている。生ワクチンの使用は，播種性感染症などの感染症を引き起こす可能性がある。

弱毒生菌などの治療用感染病原体の使用（癌治療のための BCG 膀胱内注入など）も播種性感染症などの感染症を引き起こす可能性がある。治療用感染病原体は SIMPONI と同時に投与しないことが推奨される。

アレルギー反応

市販後の経験では，SIMPONI 投与後の重篤な全身過敏症反応（アナフィラキシー反応を含む）が報告されている。このような反応のなかには，SIMPONI 初回投与後に発現したものもあった。アナフィラキシー反応や他の重篤なアレルギー反応が発現した場合，SIMPONI 投与を直ちに中止し，適切な治療を開始すること。

ラテックス過敏症

プレフィルドシリンジのニードルキャップは，ラテックスを含有する乾燥天然ゴムから製造されているため，ラテックスに対する過敏症を有する患者ではアレルギー反応の原因となる可能性がある。

特殊集団

高齢者（65 歳以上）

RA，PsA，AS，及び UC に関する第 III 相試験では，SIMPONI を投与された 65 歳以上の患者と若年患者との間で，有害事象（AE），重篤な有害事象（SAE），及び重篤な感染症に関して全般的な差は観察されなかった。しかし，高齢者に投与する場合は注意が必要であり，感染症の発現に関しては特に注意が必要である。nr-Axial SpA 試験には，45 歳以上の患者は含まれていなかった。

腎障害及び肝障害

腎機能不全又は肝機能不全患者における SIMPONI に関する特別な試験は実施されていない。肝機能不全患者に対しては慎重に SIMPONI を投与すること（セクション 4.2 参照）。

添加剤

SIMPONI はソルビトール（E420）を含有している。まれな遺伝疾患であるフルクトース不耐症を有する患者には SIMPONI を投与してはならない。

投薬過誤の可能性

SIMPONI は，皮下投与用として 50 mg 及び 100 mg の含量で登録されている。用量で示されたとおりに適切な含量を投与することが重要である（セクション 4.2 参照）。適切な用量を投与するよう注意し，患者への過少量投与又は過量投与を確実に避けること。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

相互作用に関する試験は実施されていない。

他の生物学的治療薬との併用

SIMPONI と，SIMPONI と適応症が同じアナキンラやアバタセプトなどの他の生物学的治療薬との併用投与は推奨されない（セクション 4.4 参照）。

生ワクチン/治療用感染病原体

生ワクチンは SIMPONI と同時に投与しないこと（セクション 4.4 及び 4.6 参照）。

治療用感染病原体は SIMPONI と同時に投与しないこと（セクション 4.4 参照）。

メトトレキサート

RA，PsA，AS 患者における MTX との併用により定常状態での SIMPONI のトラフ濃度が高値になったとしても，データでは SIMPONI 及び MTX のいずれの用量調整の必要性も示唆されていない（セクション 5.2 参照）。

4.6 受胎能，妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は妊娠を避けるために適切な避妊法を利用し，ゴリムマブの最終投与後 6 カ月以上は避妊を継続する必要がある。

妊婦

妊婦へのゴリムマブ投与に関する十分なデータはない。ゴリムマブは TNF を阻害するため，妊娠期間中にゴリムマブを投与すると新生児の正常な免疫応答が影響を受ける可能性がある。動物試験では，妊娠，胚・胎児の

発達，分娩又は生後発育に関して直接的又は間接的な有害作用は示されなかった（セクション 5.3 参照）。妊婦へのゴリムマブの投与は推奨されない。ゴリムマブの妊婦に対する投与は，明らかに必要な場合のみとすること。

ゴリムマブは胎盤を通過する。妊娠中に TNF 阻害モノクローナル抗体を投与した女性から出生した乳児では，最長で投与 6 カ月後まで血清中から抗体が検出されている。その結果，これらの乳児では感染の危険性が高まるおそれがある。妊娠中の母親へのゴリムマブ最終投与から 6 カ月間は，子宮内でゴリムマブに曝露された乳児に対する生ワクチンの投与は推奨されない（セクション 4.4 及び 4.5 参照）。

授乳婦

ゴリムマブのヒト母乳中への移行，又は経口摂取後の全身吸収は不明である。サルではゴリムマブは乳汁中に移行することが示されており，ヒト免疫グロブリンは母乳中に移行するため，ゴリムマブ投与期間中及び投与後少なくとも 6 カ月間は授乳してはならない。

受胎能

ゴリムマブでは，動物生殖発生試験は実施されていない。マウスを対象とし，マウス TNFα の機能活性を選択的に阻害する類似抗体を用いた生殖発生試験では，受胎能に関連する影響は認められなかった（セクション 5.3 参照）。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

SIMPONI は，運転及び機械操作能力に軽度の影響を及ぼす可能性がある。SIMPONI 投与により浮動性めまいが発現する可能性がある（セクション 4.8 参照）。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

RA，PsA，AS，nr-Axial SpA，及び UC を対象としたピボタル試験の比較対照期で最も高頻度に発現した副作用（ADR）は上気道感染で，ゴリムマブ投与患者の 12.6%で報告されたのに対し，対照患者では 11.0%であった。ゴリムマブに関して現在までに報告されている最も重篤な ADR は，重篤な感染症（敗血症，肺炎，結核，深在性真菌感染症，日和見感染症など），脱髄疾患，HBV 再活性化，CHF，自己免疫プロセス（ループス様症候群），血液学的反応，重篤な全身過敏症反応（アナフィラキシー反応を含む），脈管炎，リンパ腫及び白血病である（セクション 4.4 参照）。

副作用一覧表

ゴリムマブを用いた臨床試験で観察された副作用（ADR）及び世界各地での販売後使用で報告された ADR を表 1 に記載する。ADR は，器官別大分類の欄の頻度項目の後に記載されている。頻度の定義は，非常に多い（≥1/10），多い（≥1/100，<1/10），多くない（≥1/1,000，<1/100），まれ（≥1/10,000，<1/1,000），非常にまれ（<1/10,000），不明（得られたデータからは推定不能）とする。各頻度グループ内の副作用は重症度が高い順に示している。

表 1
ADR 一覧表

感染症および寄生虫症	
非常に多い：	上気道感染（鼻咽頭炎，咽頭炎，喉頭炎，鼻炎）
多い：	細菌感染（蜂巣炎など），下気道感染（肺炎など），ウイルス感染（インフルエンザ，ヘルペスなど），気管支炎，副鼻腔炎，表在性真菌感染，膿瘍 敗血症性ショックを含む敗血症，腎盂腎炎
多くない：	結核，日和見感染症（侵襲性真菌感染症［ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症，ニューモシスティス症］，細菌感染，非定型マイコバクテリア感染，原虫感染など），B 型肝炎ウイルスの再活性化，細菌性関節炎，感染性滑液包炎
まれ：	
良性，悪性および詳細不明の新生物	
多くない：	新生物（皮膚癌，扁平上皮癌，メラノサイト性母斑など）
まれ：	リンパ腫，白血病，黒色腫，メルケル細胞癌
不明：	肝脾Ｔ細胞リンパ腫*
血液およびリンパ系障害	
多い：	貧血
多くない：	白血球減少症，血小板減少症，汎血球減少症
まれ：	再生不良性貧血
免疫系障害	
多い：	アレルギー反応（気管支痙攣，過敏症，蕁麻疹），自己抗体陽性
まれ：	重篤な全身性過敏症反応（アナフィラキシー反応を含む），血管炎（全身性），サルコイドーシス
内分泌障害	
多くない：	甲状腺障害（甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，甲状腺腫など）
代謝および栄養障害	
多くない：	血中ブドウ糖増加，脂質増加
精神障害	
多い：	うつ病，不眠症
神経系障害	
多い：	浮動性めまい，頭痛，錯感覚
多くない：	平衡障害
まれ：	脱髄疾患（中枢神経系及び末梢神経系），味覚異常
眼障害	
多くない：	視覚障害（霧視，視力減退など），結膜炎，眼のアレルギー（そう痒症，刺激症状など）
心臓障害	
多くない：	不整脈，虚血性冠動脈障害
まれ：	うっ血性心不全（新規発症または悪化）

血管障害	
多い：	高血圧
多くない：	血栓症（深部静脈血栓症，大動脈血栓症など），潮紅
まれ：	レイノー現象
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
多い：	喘息および関連症状（喘鳴，気管支反応性亢進など）
多くない：	間質性肺疾患
胃腸障害	
多い：	消化不良，消化器痛，腹痛，悪心，消化管炎症性障害（胃炎，結腸炎など），口内炎
多くない：	便秘，胃食道逆流性疾患
肝胆道系障害	
多い：	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
多くない：	胆石症，肝障害
皮膚および皮下組織障害	
多い：	そう痒症，発疹，脱毛症，皮膚炎
多くない：	水疱性皮膚反応，乾癬（新規発症または既存乾癬の悪化，手掌/足底および膿疱性の乾癬），蕁麻疹
まれ：	皮膚剥脱，血管炎（皮膚）
筋骨格系および結合組織障害	
まれ：	ループス様症候群
腎および尿路障害	
まれ：	膀胱障害，腎障害
生殖系および乳房障害	
多くない：	乳房障害，月経障害
全身障害および投与局所様態	
多い：	発熱，無力症，注射部位反応（注射部位紅斑，蕁麻疹，硬結，疼痛，挫傷，そう痒症，刺激，錯感覚など），胸部不快感
まれ：	治癒不良
傷害，中毒および処置合併症	
多い：	骨折

*：他の TNF 阻害剤で認められている。

特定の副作用に関する説明

感染症

ピボタル試験の比較対照期で最も高頻度に発現した副作用は上気道感染で，ゴリムマブ投与患者の 12.6%（100 被験者・年あたりの発現率：60.8，95%CI：55.0～67.1）で報告されたのに対し，対照患者では 11.0%（100 被験者・年あたりの発現率：54.5，95%CI：46.1～64.0）であった。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，上気道感染の 100 被験者・年あたりの発現率は 36.0 事象，ゴリムマブ投与患者に対する 95%CI は 34.9～37.2 であった。

ピボタル試験の比較対照期において，感染は，ゴリムマブ投与患者の 23.0%（100 被験者・年あたりの発現率：132.0, 95%CI : 123.3～141.1）で観察されたのに対し，対照患者では 20.2%（100 被験者・年あたりの発現率 : 122.3, 95%CI：109.5～136.2）であった。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，上気道感染の 100 被験者・年あたりの発現率は 83.5 事象，ゴリムマブ投与患者に対する 95%CI は 81.8～85.3 であった。

RA，PsA，AS，及び nr-Axial SpA 試験の対照期間において，ゴリムマブ投与患者の 1.2%及び対照薬投与患者の 1.2%で重篤な感染症が観察された。RA，PsA，AS，及び nr-Axial SpA 試験における重篤な感染症の 100 被験者・年あたりの発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与群で 7.3（95%CI : 4.6～11.1），ゴリムマブ 50 mg 投与群で 2.9（95% CI: 1.2～6.0），及びプラセボ投与群で 3.6（95% CI: 1.5～7.0）であった。ゴリムマブによる寛解導入に関する UC 試験の対照期間において，重篤な感染症は，ゴリムマブ投与患者の 0.8%に観察されたのに対し，対照薬投与患者では 1.5%であった。ゴリムマブ投与患者で観察された重篤な感染症には，結核，敗血症や肺炎などの細菌感染症，深在性真菌感染症，及びその他の日和見感染があった。これらの感染症には致死性の感染症も含まれた。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらのピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，日和見感染や肺炎などの重篤な感染症の発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者の方がゴリムマブ 50 mg 投与患者よりも高かった。すべての重篤な感染症の 100 被験者・年あたりの発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者で 4.3（95% CI: 3.8～4.8），ゴリムマブ 50 mg 投与患者で 2.6（95% CI: 2.1～3.2）であった。

悪性腫瘍

リンパ腫

ピボタル試験期間中のゴリムマブ投与患者におけるリンパ腫発現率は，一般集団で予測される発現率よりも高かった。経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，リンパ腫の発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者の方がゴリムマブ 50 mg 投与患者よりも高かった。被験者 9 例（ゴリムマブ 50 mg 投与群 1 例，ゴリムマブ 100 mg 投与群 8 例）がリンパ腫と診断され，経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は，ゴリムマブ 50 mg 及び 100 mg がそれぞれ 0.03 事象（0.00～0.16）及び 0.12 事象（0.05, 0.24），プラセボが 0.00 事象（0.00～0.59）であった。リンパ腫の大半は，抗 TNF 薬曝露歴を有する罹病期間が長い難治性患者を組入れた GO-AFTER 試験で発現した（セクション 4.4 参照）。

リンパ腫以外の悪性腫瘍

ピボタル試験の比較対照期間及び約 2 年の経過観察における非リンパ腫悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，ゴリムマブ投与群と対照群の間で同様であった。約 2 年の経過観察における非リンパ腫悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，一般集団と同様であった。

経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，プラセボ投与群 5 例，ゴリムマブ 50 mg 投与群 10 例及びゴリムマブ 100 mg 投与群 29 例が非黒色腫皮膚癌と診断され，経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は全ゴリムマブで 0.38（0.27～0.52），プラセボで 0.90（0.29～2.10）であった。

経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，プラセボ投与群 5 例，ゴリムマブ 50 mg 投与群 19 例及びゴリムマブ 100 mg 投与群 30 例が悪性黒色腫，非黒色腫皮膚癌，及びリンパ腫と診断され，経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は全ゴリムマブで 0.47（0.35～0.63），プラセボで 0.90（0.29～2.10）であった（セクション 4.4 参照）。

臨床試験で報告された喘息に関する症例

探索的臨床試験では，重度持続性喘息患者に対し，0 週時に負荷用量（割付け投与量の 150%）のゴリムマブを皮下投与し，続いて，ゴリムマブ 200 mg，ゴリムマブ 100 mg，ゴリムマブ 50 mg のいずれかを 4 週毎に 52 週時まで皮下投与した。全ゴリムマブ投与群（n = 230）で 8 例の悪性腫瘍が発現したが，プラセボ投与群（n = 79）では発現がなかった。リンパ腫が 1 例，非黒色腫皮膚癌が 2 例，その他の悪性腫瘍が 5 例で報告された。発現率が特に高い悪性腫瘍の種類は認められなかった。

本試験のプラセボ対照試験期間中，経過観察 100 被験者・年あたりの全悪性腫瘍の発現率（95%CI）はゴリムマブ群で 3.19（1.38～6.28）であった。本試験では，ゴリムマブ投与被験者の経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は，リンパ腫が 0.40（0.01～2.20），非黒色腫皮膚癌が 0.79（0.10～2.86）で，その他の悪性腫瘍が 1.99（0.64～4.63）であった。プラセボ被験者については，これら悪性腫瘍の経過観察 100 被験者・年あたりの発現率（95%CI）は，0.00（0.00～2.94）であった。これらの結果の有意性は不明である。

神経性事象

経過観察の中央値が約 2 年であったこれらの試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，脱髄の発現率は，ゴリムマブ 100 mg 投与患者の方がゴリムマブ 50 mg 投与患者よりも高かった（セクション 4.4 参照）。

肝酵素上昇

RA 及び PsA ピボタル試験の比較対照期間では，軽度の ALT 上昇「正常上限値（ULN）の>1 倍～<3 倍」が認められた患者は，RA 及び PsA 試験におけるゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった（患者の 22.1%対 27.4%）。一方, AS 及び nr-Axial SpA 試験では, 軽度の ALT 上昇が認められた患者は, ゴリムマブ投与患者（26.9%）の方が対照患者（10.6%）よりも多かった。経過観察の中央値が約 5 年であった RA 及び PsA ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，軽度 ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった。ゴリムマブによる導入寛解に関する UC ピボタル試験の比較対照期間では，軽度の ALT 上昇「正常上限値（ULN）の>1 倍～<3 倍」が認められた患者は，RA 及び PsA 試験におけるゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった（それぞれ，患者の 8.0%対 6.9%）。経過観察の中央値が約 1 年であった UC ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において, 本 UC 試験の寛解維持療法期間中の軽度 ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者で 19.4%であった。

RA 及び AS ピボタル試験の比較対照期間では, ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇はまれで, また対照患者（0.0%）よりもゴリムマブ投与患者（0.4～0.9%）で高頻度に認められた。このような傾向は PsA 患者では観察されなかった。経過観察の中央値が約 5 年であった RA，PsA 及び AS ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった。全般的に，

これらの数値の上昇は症状を伴わず，ゴリムマブの投与を継続しても中止しても，あるいは併用薬を変更しても，異常値は低下又は解消した。ゴリムマブによる導入寛解に関する UC ピボタル試験の比較対照期間では，ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇が認められた患者は，RA 及び PsA 試験におけるゴリムマブ投与患者と対照患者で同程度であった（それぞれ，患者の 0.3%対 1.0%）。経過観察の中央値が約 1 年であった UC ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間において，本 UC 試験の寛解維持療法期間中の ULN の 5 倍以上となる ALT 上昇の発現率はゴリムマブ投与患者で 0.7%であった。

RA，PsA，AS，及び nr-Axial SpA ピボタル試験では，すでに肝機能異常値を示し，交絡因子となる医薬品とゴリムマブの併用投与を受けた RA 試験の患者 1 例が，黄疸を伴う非感染性の致死性肝炎を発現した。寄与因子又は増悪因子としてのゴリムマブの役割を排除することはできない。

注射部位反応

ピボタル試験の比較対照期間では，注射部位反応を発現したゴリムマブ投与患者は 5.4%であったのに対し，対照患者では 2.0%であった。ゴリムマブに対する抗体の存在が，注射部位反応の危険性を高めた可能性がある。注射部位反応の大半は軽度又は中等度であり，最も高頻度に発現した症状は注射部位紅斑であった。注射部位反応により，ゴリムマブ投与中止が必要とされることはなかった。

RA，PsA，AS，nr-Axial SpA，及び重度持続性喘息を対象とした第 IIb 相及び/又は第 III 相試験，ならびに UC を対象とした第 II/III 相試験では，アナフィラキシー反応を発現したゴリムマブ投与患者は認められなかった。

自己免疫抗体

ピボタル試験の比較対照期間及び非比較対照期間の経過観察 1 年間において，ゴリムマブ投与患者の 3.5%及び対照患者の 2.3%が，新たに ANA 陽性（1:160 以上の力価）となった。ベースラインで抗 dsDNA 陰性であった患者で，経過観察の 1 年間に陽性化した患者は低頻度であった。

副作用が疑われる場合の報告

医薬品承認後の副作用疑いの報告は重要である。このことにより，その医薬品の有益性と危険性のバランスのモニタリング継続が可能になる。医療専門家は，付属文書 V に記載の全国報告システム（national reporting system）を介して，あらゆる副作用疑いを報告することが求められている。

4.9 過量投与

用量規制毒性を設定しない臨床試験において，最大 10 mg/kg が単回静脈内投与された。過量投与の場合は，副作用の徴候，症状の有無について患者を観察し，適切な対症療法を直ちに実施することが推奨される。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：免疫抑制剤，腫瘍壊死因子 α（TNFα）阻害剤，ATC コード: L04AB06

作用機序

ゴリムマブはヒトモノクローナル抗体であり，生物学的活性型である可溶性ヒト TNF 及び膜型ヒト TNF と高親和性を有し，安定した複合体を形成して，TNF の受容体への結合を阻害する。

薬力学的作用

ヒト TNF にゴリムマブが結合すると，ヒト内皮細胞の接着分子 E-セレクチン，血管細胞接着分子（VCAM）-1，及び細胞間接着分子（ICAM）-1 の細胞表面における TNF-α誘発性の発現が中和されることが明らかになった。また，in vitro では，ゴリムマブにより，ヒト内皮細胞のインターロイキン（IL）-6，IL-8，顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）の TNF 誘発性の分泌も抑制された。

プラセボ群と比較して C 反応性タンパク質（CRP）濃度の改善が認められ，SIMPONI 投与により，プラセボと比較して，IL-6，ICAM-1，マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）-3，血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の血清中濃度がベースラインから有意に低下した。さらに，RA 患者及び AS 患者では TNF-α濃度が低下し，PsA 患者では IL-8 濃度が低下した。これらの変化は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められ，全般的に 24 週時まで持続した。

臨床効果

関節リウマチ

SIMPONI の有効性は，1500 例以上を対象とした 3 つの多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験において実証された。患者は，18 歳以上でスクリーニングの 3 カ月以上前に米国リウマチ学会（ACR）の基準に従い中等度～重症の活動性 RA と診断され，腫脹関節を 4 関節以上，疼痛関節を 4 関節以上有する者とされた。SIMPONI 又はプラセボは，4 週毎に皮下投与された。

GO-FORWARD 試験では，15 mg/週以上の MTX の安定用量投与にも関わらず活動性 RA を有し，抗 TNF 薬の投与歴がない患者 444 例が評価された。患者は，プラセボ+MTX，SIMPONI 50 mg+MTX，SIMPONI 100 mg+MTX，SIMPONI 100 mg+プラセボのいずれかを投与する群に無作為化された。プラセボ+MTX 投与患者は，24 週時後に SIMPONI 50 mg+ MTX 投与に切り替えられ，52 週時には非盲検長期継続投与期に移行した。

GO-AFTER 試験では，抗 TNF 薬アダリムマブ，エタネルセプト，インフリキシマブのうち，1 種類以上の投与歴を有する患者 445 例が評価された。患者は，プラセボ，SIMPONI 50 mg，SIMPONI 100 mg の投与群に無作為化された。試験期間中，MTX，サラゾスルファピリジン（SSZ），及び/又はヒドロキシクロロキン（HCQ）による DMARD 併用療法の継続は許容された。前治療の抗 TNF 療法中止の理由として報告されたのは，有効性の欠如（58%），忍容性不良（13%），及び/又は安全性又は有効性以外の理由（29%，主に経済的理由）であった。

GO-BEFORE 試験では，MTX 未投与で，抗 TNF 薬の投与歴がない活動性 RA 患者 637 例が評価された。患者は，プラセボ+MTX，SIMPONI 50mg+MTX，SIMPONI 100mg+MTX，SIMPONI 100mg+プラセボのいずれかを投与する群に無作為化された。52 週時に，プラセボ+MTX 投与の患者は非盲検長期継続投与期に移行し，疼痛関節又は腫脹関節を 1 関節以上有する者は，SIMPONI 50mg+MTX 投与に切り替えられた。

GO-FORWARD 試験の（共通）主要評価項目は，14 週時に ACR20 改善を達成した患者の割合及び 24 週時の健康評価質問票（HAQ: Health Assessment Questionnaire）のベースラインからの改善であった。GO-AFTER 試験の主要評価項目は，14 週時に ACR20 改善を達成した患者の割合であった。GO-BEFORE 試験の（共通）主要評価項目

は，24 週時に ACR50 改善を達成した患者の割合及び 52 週時の van der Heijde-modified Sharp（vdH-S）スコアのベースラインからの改善であった。この主要評価項目に加え，SIMPONI 投与が関節炎の徴候と症状，X 線画像上の改善（radiographic response），身体機能及び健康関連 QOL に与える影響を評価した。

全般的に，GO-FORWARD 試験及び GO-BEFORE 試験の 104 週時までの有効性指標ならびに GO-AFTER 試験の 24 週時までの有効性指標では，SIMPONI 50mg+MTX 投与レジメンと SIMPONI 100mg+MTX 投与レジメンとの間に臨床的に意義のある差は認められなかった。RA 試験のいずれにおいても，試験デザインに応じて，治験担当医師の判断で長期継続期の患者の SIMPONI の用量を 50 mg 又は 100 mg に変更することが許されていた。

徴候及び症状

GO-FORWARD 試験，GO-AFTER 試験及び GO-BEFORE 試験の 14，24 及び 52 週時における SIMPONI 50mg 投与に関する主要な ACR の結果を表 2 に示し，以下に記載する。改善は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められた。

GO-FORWARD 試験では, SIMPONI 50 mg+MTX 投与群に無作為化された被験者 89 例中 48 名が 104 週時も同一の治療を継続していた。このうち，104 週時に ACR20/50/70 改善を達成した患者は，それぞれ 40 例，33 例及び 24 例であった。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週から 256 週時までの ACR 20/50/70 達成率は同様であった。

GO-AFTER 試験では，1 種類以上の抗 TNF 療法による前治療に関して報告された投与中止理由に関わらず，ACR20 改善を達成した患者の割合は，プラセボ投与群に比較して SIMPONI 投与群の方が高かった。

表 2
GO-FORWARD 試験，GO-AFTER 試験及び GO-BEFORE 試験の比較対照期間における有効性に関する主要な結果結果

	GO-FORWARD 試験 MTX 投与後も活動性 RA を有する患者		GO-AFTER 試験 1 種類以上の抗 TNF 薬による前治療を行った，活動性 RA を有する患者		GO-BEFORE MTX 未投与の活動性 RA を有する患者	
	プラセボ + MTX	SIMPONI 50 mg + MTX	プラセボ	SIMPONI 50 mg	プラセボ + MTX	SIMPONI 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
改善率，%						
ACR 20						
14 週時	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
24 週時	28%	60%*	16%	31% p=0.002	49%	62%
52 週時	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14 週時	10%	35%*	7%	15% p=0.021	NA	NA
24 週時	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
52 週時	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14 週時	4%	14% p=0.008	2%	10% p=0.005	NA	NA

24 週時	5%	20%*	2%	9% p=0.009	16%	24%
52 週時	NA	NA	NA	NA	22%	28%

a n は無作為化された患者数。各評価項目に関して評価可能であった患者の実際の数は，時点によって異なる可能性がある。

* $p \leq 0.001$

NA：該当せず

GO-BEFORE 試験において，中等度から重度の関節リウマチ患者を対象とした主要解析では，24 週時に（ACR50 に関する SIMPONI 50 mg 又は 100 mg+MTX 投与群の統合群と MTX 単独投与群との比較で）統計学的な有意差は認められなかった（$p = 0.053$）。52 週時では，全集団のうち，SIMPONI 50 mg+MTX 投与群患者が ACR 改善達成率が概して高かったが，MTX 単独投与群との比較では統計学的有意様は認められなかった（表 2 参照）。重度の活動性及び進行性 RA 患者の対象集団をはじめとする患者サブセットに対して追加解析を実施した。全集団との比較では，解析対象集団において，SIMPONI 50 mg+MTX 投与群の方が MTX 単独投与群より高い効果が全般的に認められた。

GO-FORWARD 試験及び GO-AFTER 試験では，疾患活動性スコア（Disease ActivityScale：DAS）28 で臨床的に意義があり統計的に有意な改善が，事前に特定した各時点（14 週時及び 24 週時）で認められた（$p \leq 0.001$）。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，DAS28 の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの DAS28 の改善も同様であった。

GO-BEFORE 試験では，ACR70 改善の連続 6 カ月間の維持と定義して，主要な臨床的改善を測定した。52 週時では，SIMPONI 50 mg+MTX 投与群患者の 15%が臨床的改善を達成したのに対し，プラセボ+MTX 投与群では 7%であった（$p = 0.018$）。SIMPONI 50 mg+MTX 投与群に無作為化された被験者 159 例のうち，96 名が 104 週時も同一の治療を継続していた。このうち，104 週時に ACR20/50/70 改善を達成した患者は，それぞれ 85 例，66 例及び 53 例であった。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの ACR 20/50/70 達成率は同様であった。

X 線画像上の改善：

GO-BEFORE 試験では，vdH-S スコア，X 線画像で関節部びらんの個数及び大きさの X 線画像計測による構造損傷ならびに手/手首及び足の関節裂隙狭小化の程度からなる複合スコアのベースラインからの変化量を用いて構造損傷の程度を評価した。52 週時の SIMPONI 50 mg 投与に関する主要な結果を表 3 に示す。

新規のびらんが認められなかった患者又は vdH-S 総スコアのベースラインからの改善が 0 点以下であった患者の数は，SIMPONI 投与群の方が対照群よりも有意に高かった（$p = 0.003$）。X 線画像上の改善は 52 週時で認められ，104 週時まで持続した。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの X 線画像上の改善も同様であった。

表 3
GO-BEFORE 試験の全集団における 52 週時 vdH-S 総スコアのベースラインからの X 線画像上の改善の平均（標準偏差）

	プラセボ+MTX	SIMPONI 50 mg+MTX
n[a]	**160**	**159**
総スコア		
ベースライン	19.7（35.4）	18.7（32.4）
ベースラインからの改善	1.4（4.6）	0.7（5.2）*
Erosion（びらん）スコア		
ベースライン	11.3（18.6）	10.8（17.4）
ベースラインからの改善	0.7（2.8）	0.5（2.1）
JSN（関節裂隙狭小化）スコア		
ベースライン	8.4（17.8）	7.9（16.1）
ベースラインからの改善	0.6（2.3）	0.2（2.0）**

a n は無作為化された患者数
* p = 0.015
** p = 0.044

身体機能及び健康関連 QOL の改善

GO-FORWARD 試験及び GO-AFTER 試験で, 別々の評価項目として身体機能及び身体障害を HAQ DI の機能障害指数を用いて評価した。これらの試験では，SIMPONI は対照と比較して，ベースラインから 24 週時までに臨床的に意義があり統計的に有意な HAQ DI 改善が得られることが実証された。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，HAQ DI の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの HAQ DI 改善も同様であった。

GO-FORWARD 試験では，SIMPONI 投与患者はプラセボ投与患者と比較して，24 週時に SF-36 身体的健康度で測定した健康関連 QOL において，臨床的に意義があり統計的に有意な改善が示された。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，SF-36 の身体的健康度の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの SF-36 の身体的健康度の改善も同様であった。
GO-FORWARD 試験及び GO-AFTER 試験では, 慢性疾患の治療と疲労に関する機能的評価(FACIT-F)で測定した疲労において，統計的に有意な改善が認められた。

乾癬性関節炎

SIMPONI の安全性及び有効性は，非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）又は DMARD の投与にも関わらず，活動性 PsA（腫脹関節 3 関節，疼痛関節 3 関節）を有する成人患者 405 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（GO-REVEAL）において評価された。本試験の患者は 6 カ月以上前に PsA と診断され，軽度以上の乾癬疾患を有していた。乾癬性関節炎の各サブタイプを有する患者が登録された。サブタイプの内訳は，リウマトイド結節を伴わない多関節型関節炎（43%），非対称性の末梢関節炎（30%），遠位指節間（DIP）関節炎（15%），末梢関節炎を伴う脊椎炎（11%），破壊性関節炎（1%）であった。抗 TNF 薬投与による前治療は許容されなかった。SIMPONI 又はプラセボが 4 週毎に皮下投与された。患者はプラセボ，SIMPONI 50 mg，SIMPONI 100 mg のいずれかに無作為に割り付けられた。プラセボ投与患者は，24 週時後に SIMPONI 50 mg 投与に切り替

えられ，52 週時には非盲検長期継続投与期に移行した。患者の約 48%は，安定した用量（≤25mg/週）のメトトレキサートの投与が継続された。共通主要評価項目は，14 週時に ACR20 改善を達成した患者の割合及び 24 週時の PsA modified vdH-S 総スコアのベースラインからの改善であった。

全般的に，SIMPONI 50 mg 投与レジメンと SIMPONI 100mg 投与レジメンとの間に，有効性指標において臨床的に意義のある差は 104 週を通して認められなかった。試験デザインに応じて，治験担当医師の判断で長期継続期の患者の SIMPONI の用量を 50 mg 又は 100 mg に変更することが許されていた。

徴候及び症状

14 週及び 24 週時の 50 mg 投与に関する主要な結果を表 4 に示し，以下に記載する。

表 4
GO-REVEAL 試験の有効性に関する主要な結果

	プラセボ	SIMPONI 50 mg*
n[a]	113	146
改善率，%		
ACR 20		
14 週時	**9%**	**51%**
24 週時	12%	52%
ACR 50		
14 週時	2%	30%
24 週時	4%	32%
ACR 70		
14 週時	1%	12%
24 週時	1%	19%
PASI[b]75[c]		
14 週時	3%	40%
24 週時	1%	56%

* すべての比較に関して $p<0.05$

a n は無作為化された患者数。各評価項目に関して評価可能であった患者の実際の数は，時点によって異なる可能性がある。

b *乾癬面積重症度指数*

c ベースラインにおいて BSA 3%以上の病変を有していた患者サブセット，すなわちプラセボ群の 79 例（69.9%）及び SIMPONI 50mg 群の 109 例（74.3%）に基づく。

改善は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められた。同様に 14 週時に ACR20 の改善が，リウマトイド結節を伴わない多関節型関節炎及び非対称性の末梢関節炎といった PsA サブタイプを有する患者で認められた。他の PsA サブタイプを有する患者の数は少なく，意味のある評価は実施できなかった。SIMPONI 投与群で認められた改善は，MTX の併用投与の有無に関わらず同程度であった。SIMPONI 50 mg 投与群に無作為化された被験者 146 例のうち，70 例が 104 週時も同一の治療を継続していた。この 70 例のうち，104 週時に ACR20/50/70 改善を達成した患者は，それぞれ 64 例，46 例及び 31 例であった。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週から 256 週時までの ACR 20/50/70 達成率は同様であった。

14 週時及び 24 週時に統計的に有意な DAS28 の改善が認められた（p<0.05）。

24 週時には，乾癬性関節炎の末梢活動性特性パラメータ（腫脹関節数，有痛/圧痛関節数，指炎及び腱付着部炎など）の改善が，SIMPONI 投与患者で認められた。SIMPONI の投与により，HAQ DI 評価による身体機能が有意に改善するとともに，SF-36 の身体的健康度及び精神的健康度で測定した健康関連 QOL が有意に改善した。試験開始時の無作為化まで SIMPONI 投与を受けていた患者では，DAS28 及び HAQ DI の改善が 104 週時まで維持された。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 104 週時から 256 週時までの DAS28 及び HAQ DI の改善も同様であった。

X 線画像上の改善：

手と足の構造損傷は，手の遠位指骨間（DIP）関節を加えて PsA 用に改良した vdH-S スコアのベースラインからの改善について X 線画像で評価した。

改良 vdH-S 総スコアのベースラインからの改善で測定したとき，SIMPONI 50 mg 投与は，24 週時の末梢関節損傷進行度をプラセボ投与に比べて抑制した（プラセボ投与群におけるスコアの平均±標準偏差は 0.27 ± 1.3 あったのに対し，SIMPONI 50 mg 投与群では-0.16 ± 1.3 であった。［p = 0.011］）。SIMPONI 50mg に無作為化された患者 146 例のうち，126 例で 52 週時の X 線データが入手できたが，そのうちの 77%ではベースラインと比べて，進行は認められなかった。104 週時には，患者 114 例の X 線データが入手できたが，その 77%でベースラインからの進行は認められなかった。試験を継続した SIMPONI 投与患者において，ベースラインからの進行が認められなかった患者の割合も 104 週時から 256 週時まで同様であった。

軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎

SIMPONI の安全性及び有効性は，活動性強直性脊椎炎を有する成人患者 356 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（GO-RAISE）において評価された。活動性強直性脊椎炎の定義は，Bath 強直性脊椎炎疾患活動性指数（Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index:BASDAI）が 4 以上で，VAS の 0～10cm スケールで背部痛の合計が 4 以上とされた。本試験に登録された患者は，NSAID 又は DMARD による現治療又は前治療にも関わらず活動性疾患を有しており，前治療で抗 TNF 療法を受けていない患者とされた。SIMPONI 又はプラセボが 4 週毎に皮下投与された。患者は，プラセボ，SIMPONI 50 mg，SIMPONI 100 mg に無作為に割り付けられ，DMARD（MTX，SSZ 及び/又は HCQ）の併用投与の継続が許可された。主要評価項目は，14 週時における強直性脊椎炎評価試験グループ（Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group：ASAS）20 の改善であった。24 週時までのプラセボ対照による有効性データが収集，解析された。

50 mg 投与に関する主要な結果を表 5 に示し，以下に記載する。全般的に，SIMPONI 50mg 投与レジメンと SIMPONI 100mg 投与レジメンとの間に，有効性指標において臨床的に意義のある差は 24 週を通して認められなかった。試験デザインに応じて，治験担当医師の判断で長期継続期の患者の SIMPONI の用量を 50 mg 又は 100 mg に変更することが許されていた。

表 5
GO-RAISE 試験の有効性に関する主要な結果

	プラセボ	SIMPONI 50 mg*
n[a]	78	138
改善率，%		
ASAS 20		
14 週時	**22%**	**59%**
24 週時	23%	56%
ASAS 40		
14 週時	15%	45%
24 週時	15%	44%
ASAS 5/6		
14 週時	8%	50%
24 週時	13%	49%

* すべての比較に関して $p<0.001$

a n は無作為化された患者数。各評価項目に関して評価可能であった患者の実際の数は，時点によって異なる可能性がある。

試験を継続した SIMPONI 投与患者において，ASAS 20 改善及び ASAS 40 改善を達成した患者の割合も 24 週時から 256 週時まで同様であった。

BASDAI50，70，90 の統計的に有意（$p \leq 0.017$）な改善も，14 週時及び 24 週時に認められた。疾患活動性の主要な指標の改善が，SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められ，24 週時まで持続した。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 24 週時から 256 週時までの BASDAI のベースラインからの改善率も同様であった。14 週時の ASA20 改善で評価したところ，DMARD（MTX，サラゾスルファピリジン及び/又はヒドロキシクロロキン）投与の有無，HLA-B27 抗原の状態，又はベースラインの CRP 濃度に関係なく，患者に一貫した有効性が認められた。

ベースラインから 14 週時及び 24 週時までの BASFI の変化で評価したところ，SIMPONI の投与により身体機能が有意に改善した。14 週時及び 24 週時に，SF-36 身体的健康度で測定した健康関連 QOL も有意に改善した。試験を継続した SIMPONI 投与患者における 24 週時から 256 週時までの身体機能及び健康関連 QOL の改善も同様であった。

X 線所見が認められない軸性脊椎関節炎

SIMPONI の安全性及び有効性は，重度の活動性 nr-Axial SpA 成人患者 197 例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（GO-AHEAD 試験）で評価された。重度の活動性 nr-Axial SpA 患者の定義は，軸性脊椎関節炎の ASAS 分類基準を満たしているが AS のニューヨーク基準を満たしていない nr-Axial SpA 患者とされた。本試験に登録された患者は，NSAID による現治療又は前治療にも関わらず活動性疾患（いずれも 0～10 cm のスケールで，BASDAI 4 以上かつ全般背部痛のビジュアルアナログスケール［VAS］が 4 以上と定義）を有しており，前治療で抗 TNF 療法など生物学的治療薬の投与を受けていない患者とされた。患者は，プラセボ又は SIMPONI 50 mg の 4 週毎の皮下投与のいずれかに無作為に割り付けられた。16 週時に，患者は非盲検期に移行し，すべての患者に SIMPONI 50 mg が 4 週毎に 48 週時まで皮下投与された。全投与群（All Treated: AT, N = 197）

及び炎症他覚徴候群（Objective Signs of Inflammation: OSI，N = 158。ベースライン時の CRP 上昇及び又は MRI による仙腸骨炎の所見の存在と定義）の双方に対して解析が実施された。16 週時までのプラセボ対照期間の有効性データが収集，解析された。主要評価項目は，16 週時に ASAS 20 改善を達成した患者の割合であった。主要な結果を表 6 に示し，以下に記載する。

表 6
GO-AHEAD 試験の 16 週時における有効性に関する主要な結果

徴候及び症状の改善				
	前投与集団（AT）		炎症他覚徴候集団（OSI）	
	プラセボ	SIMPONI 50 mg	プラセボ	SIMPONI 50 mg
n[a]	100	97	80	78
改善率，%				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS 部分寛解	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C[b]<1.3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
MRI 測定による仙腸（SI）関節の炎症抑制				
	プラセボ	SIMPONI 50 mg	プラセボ	SIMPONI 50 mg
n[c]	87	74	69	61
SPARCC[d] MRI 仙腸関節スコアの平均改善度	-0.9	-5.3**	-1.2	-6.4**

a n は無作為化され，治療された患者数

b 強直性脊椎炎疾患活動性スコア　C 反応性タンパク質（AT-プラセボ群 : N = 90, AT-SIMPONI 50 mg 群 : N = 88，OSI-プラセボ群 : N = 71，OSI-SIMPONI 50 mg 群 : N = 71）

c n はベースライン時及び 16 週時の MRI データがある患者数

d SPARCC（カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム）

** SIMPONI とプラセボの比較に関して p<0.0001

* SIMPONI とプラセボの比較に関して p<0.05

16 週時に，プラセボ投与患者との比較で，重度の活動性 nr-Axial SpA の徴候及び症状の統計学的に有意な改善が SIMPONI 50 mg 投与患者に認められた（表 6）。改善は SIMPONI 投与開始後の初回評価（4 週時）で認められた。MRI 測定による SPARCC スコアでは，プラセボ投与群との比較で，SIMPONI 50 mg 投与群における 16 週時の仙腸関節炎症の統計学的に有意な減少が示された（表 6）。全般背部痛及び夜間背部痛の VAS で評価した疼痛及び ASDAS-C で測定した疾患活動性も，プラセボ投与群との比較で，SIMPONI 50 mg 投与群における 16 週時のベースラインからの統計学的に有意な改善を示した（p<0.0001）。

プラセボ投与患者との比較で，BASMI（Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index）で評価した脊椎可動域及び BASFI で評価した身体機能の統計学的に有意な改善が SIMPONI 50 mg 投与患者で認められた（p<0.0001）。
SIMPONI 投与患者では，プラセボ投与患者に比べて，ASQoL，EQ-5D，及び SF-36 の身体的健康度及び精神的健康度で評価した健康関連 QOL が有意に改善するとともに，WPAI 質問票で評価した全体的な作業生産性低下及び活動障害の減少に比例して生産性が有意に増加した。

上記のすべての評価項目について，OSI 集団でも統計学的に有意な結果が認められた。試験を継続した SIMPONI 50 mg 投与患者では，徴候及び症状，脊椎可動域，及び身体機能で同様の改善が 16 週時から 24 週時まで観察された。

潰瘍性大腸炎

SIMPONI の有効性は，成人患者を対象とした 2 件の無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験で評価された。

この寛解導入療法試験（PURSUIT-Induction 試験）では，前治療に忍容性がなかったか，又は効果不十分であった，又はコルチコステロイドに依存していた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者（Mayo スコア 6～12 点，内視鏡サブスコア 2 点以上）が評価された。本試験の用量確認期間に，患者 761 例が SIMPONI の 0 週時に 400 mg 及び 2 週時に 200 mg の皮下投与，SIMPONI の 0 週時に 200 mg 及び 2 週時に 100 mg の皮下投与，又はプラセボの 0 週時及び 2 週時の皮下投与のいずれかに無作為化された。安定用量の経口アミノサリチル酸製剤，コルチコステロイド，及び/又は免疫調節剤の併用が許されていた。本試験では，6 週時までの SIMPONI の有効性を評価された。

寛解導入療法試験（PURSUIT-Maintenance 試験）の結果は，SIMPONI による直前の寛解導入療法で臨床的改善を達成した患者 456 例に基づくものであった。患者は，SIMPONI 50mg，SIMPONI 100 mg 又はプラセボの 4 週毎の皮下投与のいずれかに無作為に割り付けられた。安定用量の経口アミノサリチル酸製剤及び/又は免疫調節剤の併用が許されていた。コルチコステロイドは，寛解維持療法試験開始時から用量漸減するとされていた。本試験では，54 週時までの SIMPONI の有効性を評価された。

表 7
PURSUIT-Induction 試験及び PURSUIT-Maintenance 試験の有効性に関する主要な結果

PURSUIT-Induction 試験			
	プラセボ N=251	**SIMPONI** **200/100 mg** N=253	
患者の割合			
6 週時に臨床的改善を達成していた患者 [a]	30%	51%**	
6 週時に臨床的寛解を達成していた患者 [b]	6%	18%**	
6 週時に粘膜治癒を達成していた患者 [c]	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance 試験			
	プラセボ [d] N=154	**SIMPONI** **50 mg** N=151	**SIMPONI** **100 mg** N=151
患者の割合			
改善の維持（54 週時まで臨床的改善が持続していた患者）[e]	31%	47%*	50%**

持続的寛解（30 週時及び 54 週時とも臨床的寛解であった患者）[f]	16%	23%g	28%*

N＝患者数
** p ≤0.001
* p ≤0.01

a Mayo スコアのベースラインからの減少が 30%以上及び 3 点以上であるとともに，直腸出血サブスコアの減少が 1 点以上もしくは直腸出血サブスコアが 0 点又は 1 点と定義。

b Mayo スコアが 2 点以下で，2 点以上のサブスコアなしと定義。

c Mayo スコアの内視鏡サブスコアが 0 点又は 1 点と定義。

d SIMPONI 寛解導入療法のみ。

e 患者は 4 週間毎に部分的 Mayo スコアで UC の疾患活動性を評価された（改善の消失は内視鏡検査で確認された）。したがって，改善を維持していた患者は，54 週時までの各評価時に連続して臨床的改善の状態にあったことになる。

f 30 週時及び 54 週時とも臨床的寛解であった（54 週までのどの評価時点でも改善の消失が確認されなかった）患者を長期寛解とした。

g 体重が 80 kg 未満の患者では，50 mg の寛解維持療法を受けた患者の大半で，プラセボ投与患者に比べ，臨床的寛解が持続した。

持続的な粘膜治癒（30 週時及び 54 週時とも粘膜治癒が認められた患者）は，SIMPONI 50 mg 投与群の患者（42%，nominal［未調整］p<0.05）及び 100mg 投与群の患者（42%，p<0.005）の方がプラセボ投与群の患者（27%）よりも多く認められた。

PURSUIT-Maintenance 試験開始時にコルチコステロイドを併用投与していた患者の 54%（247/456 例）のうち，54 週時まで臨床的改善を維持しつつ，54 週時にコルチコステロイドを併用投与していなかった患者の割合は，50 mg 投与群（38%，30/78 例）及び 100 mg 投与群（30%，25/82 例）の方がプラセボ群（21%，18/87 例）よりも高かった。54 週時までにコルチコステロイドを中止した患者の割合は，50 mg 投与群（41%，32/78 例）及び 100 mg 投与群（33%，27/82 例）の方がプラセボ投与群（22%，19/87 例）よりも高かった。

6 週時に，SIMPONI は，UC に特化した評価法である IBDQ（炎症性腸疾患質問票）におけるベースラインからの変化で測定した QOL も有意に改善させた。SIMPONI 寛解維持療法を受けた患者では，IBDQ で測定した QOL の改善が 54 週時まで維持された。

<u>免疫原性</u>

RA，PsA 及び AS を対象とした全第 III 相試験において，52 週時までにゴリムマブ投与患者の 5%（105/2115 例）でゴリムマブに対する抗体が検出され，検査したところ，そのほぼすべてが in vitro で中和抗体であった。すべてのリウマチ性適応症において，同程度の検出率が見られた。MTX を併用投与した場合，SIMPONI 抗体を有する患者の割合は，MTX 非併用下でゴリムマブを投与した患者より低かった（それぞれ，約 3%［41/1262 例］対 8%［64/853 例］）。

nr-Axial SpA では，16 週時までにゴリムマブ投与患者の 4%（4/93 例）でゴリムマブに対する抗体が検出された。

UC を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では，54 週時までにゴリムマブ投与患者の 3%（26/946 例）でゴリムマブに対する抗体が検出された。抗体陽性患者の 68%（21/31 例）が *in vitro* での中和抗体を有していた。免疫調節薬（アザチオプリン，6-メルカプトプリン又は MTX）を併用投与した場合，ゴリムマブに対する抗体を有する

患者の割合は，免疫調節薬非併用下でゴリムマブを投与した患者よりも低かった（それぞれ，1%［4/308 例］対 3%［22/638 例］）。

ゴリムマブに対する抗体が存在すると，注射部位反応の危険性が高まる可能性がある（セクション 4.4 参照）。ゴリムマブに対する抗体が陽性となった患者は少数であったため，ゴリムマブに対する抗体と臨床的な有効性又は安全性の指標との関係に関して明確な結論を導く能力には限界がある。

免疫原性分析は，医薬品及びアッセイに特異的であるため，上記薬剤と他の医薬品との抗体率の比較は適当ではない。

小児集団

欧州医薬品庁は，潰瘍性大腸炎の小児集団を対象とした SIMPONI の試験結果の提出義務を猶予した（小児への投与に関する情報は，セクション 4.2 を参照）。

5.2 薬物動態特性

吸収

健常被験者又は RA 患者にゴリムマブを単回皮下投与した場合の最高血清中濃度到達時間（Tmax）は，2～6 日であった。健常被験者にゴリムマブ 50 mg を皮下投与した場合の最高血清中濃度（Cmax）の平均値±標準偏差は，3.1±1.4 μg/mL であった。

ゴリムマブ 100 mg の単回皮下投与後の吸収は，上腕部，腹部，大腿部で同程度であり，絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 51%であった。皮下投与後のゴリムマブは概ね用量比例性の薬物動態を示したことから，ゴリムマブ 50 mg 又は 200 mg の絶対的バイオアベイラビリティは同程度であると考えられる。

分布

単回静脈内投与後の平均分布容積は 115 ±19 mL/kg であった。

排泄

ゴリムマブの全身クリアランスは，6.9 ±2.0 mL/day/kg と推定された。健常被験者における消失半減期は 12 ±3 日と推定され，また RA，PsA，AS，UC 患者においても同程度の半減期が観察された。

RA，PsA，AS 患者に対しゴリムマブ 50 mg を 4 週毎に皮下投与した場合，血清中濃度は 12 週時までに定常状態に達した。MTX を併用した場合，4 週毎のゴリムマブ 50mg 皮下投与による定常状態での血清中トラフ濃度中央値（±標準偏差値）は，MTX 投与にも関わらず活動性の RA を有する患者で約 0.6 ±0.4 μg/mL，活動性 PsA 患者で約 0.5 ±0.4 μg/mL，AS 患者で約 0.8 ±0.4 μg/mL であった。ゴリムマブ 50 mg を 4 週間毎に皮下投与した場合の nr-Axial SpA 患者における定常状態でのゴリムマブの平均血清中トラフ濃度は，AS 患者で観察された濃度と同様であった。

MTX を併用しなかった RA，PsA，AS 患者における定常状態でのゴリムマブのトラフ濃度は，ゴリムマブを MTX と併用した患者と比較して，約 30%低下した。ゴリムマブを 6 カ月皮下投与した限られた数の RA 患者では，MTX の併用によりゴリムマブの見かけのクリアランスが約 36%低下した。一方，母集団薬物動態解析では，NSAID，

経口コルチコステロイド又はスルファサラジンの併用がゴリムマブの見かけのクリアランスに影響を与えないことが示された。

UC 患者に寛解導入療法でゴリムマブを 0 週時に 200 mg，2 週時に 100 mg，その後，寛解維持療法でゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を 4 週毎に皮下投与した場合，血清中ゴリムマブ濃度は投与開始後約 14 週間で定常状態に達した。寛解維持療法時にゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を 4 週毎に皮下投与した場合，定常状態でのゴリムマブの平均血清中トラフ濃度は，それぞれ，約 0.9 ± 0.5 μg/mL 及び 1.8 ± 1.1 μg/mL であった。

ゴリムマブ 50 mg 又は 100 mg を 4 週毎に皮下投与した UC 患者において，免疫調節薬の併用は定常状態でのゴリムマブのトラフ値に実質的な影響を与えなかった。

全般的に，抗ゴリムマブ抗体を発現した患者における定常状態でのゴリムマブの血清中トラフ濃度は低下した（セクション 5.1 を参照）。

線形性

RA 患者にゴリムマブを単回静脈内投与した場合，0.1～10.0 mg/kg の用量範囲における薬物動態は，概ね用量比例性を示した。健常被験者に単回皮下投与した場合も，50 mg～400 mg の用量範囲における薬物動態は，概ね用量比例性を示した。

薬物動態に対する体重の影響

体重増加に伴い，ゴリムマブの見かけのクリアランスが上昇する傾向が示された（セクション 4.2 を参照）。

5.3 前臨床の安全性データ

従来の安全性薬理試験，反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験に基づけば，非臨床データから，ヒトに対する特別な危険性は明らかになっていない。

変異原性試験，動物生殖発生試験，長期がん原性試験は，いずれもゴリムマブでは実施されていない。

マウスを対象とし，マウス TNF α の機能活性を選択的に阻害する類似抗体を用いた生殖発生及び一般生殖機能試験では，妊娠マウスの数が減少した。この結果が，雄及び/又は雌に対する影響に起因するものかどうかは不明である。同一の類似抗体を投与したマウス及びゴリムマブを投与したカニクイザルで実施した生殖発生毒性試験では，母体毒性，胎仔毒性，催奇形性はいずれも認められなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

ソルビトール（E420）

L-ヒスチジン

L-ヒスチジン塩酸塩水和物

ポリソルベート 80

注射用水

6.2 配合禁忌

配合性試験が実施されていない場合は，本剤と他の医薬品を混合してはならない。

6.3 有効期間

18 カ月間

6.4 貯法

冷蔵保存（2℃～8℃）。

凍結を避ける。

遮光するためにプレフィルドシリンジを外箱内で保存する。

6.5 容器の材質

プレフィルドシリンジ（1 型ガラス製）内の溶液は 1 mL で，プレフィルドシリンジ内に固定式注射針（ステンレス鋼）及びニードルキャップ（ラテックス含有ゴム製）を備える。SIMPONI には，プレフィルドシリンジ 1 本入りパック及びプレフィルドシリンジ 3 本入りマルチパック（1 本入りが 3 パック）がある。

全サイズのパックが市販されているとは限らない。

6.6 廃棄及び他の取扱いに関する注意

SIMPONI は単回使用プレフィルドシリンジ内に入っている。各 SIMPONI パックには，シリンジの使用について詳細に説明している使用説明書が同封されている。プレフィルドシリンジを冷蔵庫から取り出した後，30 分間放置し，プレフィルドシリンジを室温に戻してから SIMPONI を注射する。シリンジを振盪しないこと。

溶液は，透明～僅かに白濁，無色～淡黄色であり，半透明又は白色のタンパク質粒子が僅かに混入している場合もある。溶液にはタンパク質が含まれているため，この外観は異常ではない。溶液に変色，混濁，又は異物混入が認められる場合は，SIMPONI を使用してはならない。

プレフィルドシリンジ内の SIMPONI の調製及び投与に関する総合説明は，添付文書に記載されている。

未使用の医薬品や廃棄物は各地域の要件に従って廃棄すること。

7. 市販承認取得者

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

The Netherlands

8. 市販承認番号

EU/1/09/546/007 プレフィルドシリンジ 1 本入り

EU/1/09/546/008 プレフィルドシリンジ 3 本入り

9. 初回承認日/承認の更新

初回承認日：2009 年 10 月 1 日

最新の更新日：2014 年 6 月 19 日

10. 本文書の改訂日

本剤の詳細については，欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）のウェブサイト http://www.ema.europa.eu を参照のこと。

1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤ゴリムマブ（遺伝子組換え）の一覧表を表 1.7-1 に示す。また，現在国内で使用されている主な同種同効品の一覧表を,アダリムマブ（遺伝子組換え）表 1.7-2，インフリキシマブ（遺伝子組換え）表 1.7-3 に示す。

表 1.7-1 申請する薬剤

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	シンポニー皮下注 50 mg シリンジ シンポニー皮下注 100 mg シリンジ
会社名	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日等	シンポニー皮下注 50 mg シリンジ：2011 年 7 月 1 日
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	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、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（γ1 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。
剤型･含量	注射剤（プレフィルドシリンジ） ゴリムマブ（遺伝子組換え）50mg（1 シリンジ中） ゴリムマブ（遺伝子組換え）100mg（1 シリンジ中）
効能･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） ≪効能・効果に関連する使用上の注意≫ 関節リウマチ 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。 2. 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。（「重要な基本的注意」の項参照） 潰瘍性大腸炎 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。
用法･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。
用法･用量に関連する使用上の注意	関節リウマチ 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。（「その他の注意」の項参照） 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。

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	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。（「臨床成績」の項参照） 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。（「臨床成績」の項参照） 潰瘍性大腸炎 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。
使用上の注意	【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。 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レントゲン検査に加え、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。 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。 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すること。 5. 潰瘍性大腸炎患者では、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。

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	【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 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ので、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） 結核の既往歴を有する患者［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症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。］ 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。］（「重大な副作用」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節する TNFα（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。 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（「臨床成績」の項参照）。 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レントゲン検査に加え、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。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すること。

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	（1）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 （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 また、本剤投与中も、胸部レントゲン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、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照） 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、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。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。また、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は、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。 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。 6）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、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。 7）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、投与を中止すること。 8）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）を含むため、ラテックス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。 9）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。 10）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 関節リウマチ 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における安全性評価対象症例 581 例中 449 例（77.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、鼻咽頭炎 131 例（22.5%）、上気道感染 66 例（11.4%）、注射部位紅斑 54 例（9.3%）、注射部位反応 32 例（5.5%）、咽頭炎 32 例（5.5%）であった。（承認時）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	潰瘍性大腸炎 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における安全性評価対象症例 1357 例中 453 例(33.4%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、注射部位反応 40 例（2.9%）、発疹 36 例（2.7%）、鼻咽頭炎 35 例（2.6%）、上気道感染 30 例（2.2%）、細菌感染 23 例（1.7%）であった。日本人では 212 例中 66 例（31.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、注射部位反応 11 例（5.2%）、細菌感染 6 例（2.8%）、帯状疱疹 4 例（1.9%）、鼻咽頭炎 4 例（1.9%）、発疹 4 例（1.9%）であった。（効能追加申請時） 1）重大な副作用 （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。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の適切な処置を行い、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。 （2） 間質性肺炎（0.5%）：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注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、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。 （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の適切な処置を行うこと。 （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の適切な処置を行うこと。 （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の適切な処置を行うこと。 （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の適切な処置を行うこと。 （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り、本剤初回投与後に発現した症例もある。観察を十分に行い、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。 （8） ループス様症候群（頻度不明）：ループス様症候群があらわれることがあるので、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。

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）

2）その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注)]
感染症および寄生虫症	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、ヒストプラスマ症、コクシジオイデス症
血液およびリンパ系障害			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（GPT）上昇	AST（GOT）上昇	
皮膚および皮下組織障害		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
全身障害および投与局所様態	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。
注) 外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

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女性には、使用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。］
2）本剤投与中は授乳を避けさせること。［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)]

6. 小児等への投与
小児等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
臨床試験において、10mg/kg までの用量の単回静脈内投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	8. 適用上の注意 1）投与経路：皮下のみに投与すること。 2）投与方法 皮下注射にあたっては、次の点に注意すること。 （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。 （2）投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。 9. その他の注意 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。 2）本剤の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。 4）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。 （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及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。
添付文書の作成年月	－

表 1.7-2 同種同効品 1

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL
会社名	アッヴィ合同会社
承認年月日等	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL：2011 年 7 月 1 日 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2008 年 4 月 16 日 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL：2016 年 6 月 17 日 ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL：2016 年 6 月 17 日
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品
化学構造式	ヒト抗ヒト TNFαモノクローナル抗体である IgG_1 の重鎖（γ1 鎖）及び軽鎖（k 鎖）をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 451 個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95，C 末端のリジン残基が欠落しているもの $C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78 を含む）からなる重鎖 2 分子と 214 個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖 2 分子からなる糖たん白質
剤型･含量	注射剤（プレフィルドシリンジ） ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL：アダリムマブ（遺伝子組換え）20mg（1 シリンジ中） ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：アダリムマブ（遺伝子組換え）40mg（1 シリンジ中） ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL：アダリムマブ（遺伝子組換え）40mg（1 シリンジ中） ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL：アダリムマブ（遺伝子組換え）80mg（1 シリンジ中）
効能･効果	**ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL** **ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL** **ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL** 既存治療で効果不十分な下記疾患 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 **ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL** **ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL** **ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL** 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，関節症性乾癬 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ **関節リウマチ** ⑴ 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が早いと予想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

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	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． ⑵ 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（「重要な基本的注意」の項参照）． **尋常性乾癬及び関節症性乾癬** ⑴ 少なくとも 1 種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず，皮疹が体表面積（BSA）の 10%以上に及ぶ場合に投与すること． ⑵ 難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること． **強直性脊椎炎** 過去の治療において，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること． **多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎** 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臨床症状が残る場合に投与すること．全身型若年性特発性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の場合に投与すること． **腸管型ベーチェット病** 過去の治療において，既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること． **クローン病** 過去の治療において，栄養療法，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）等による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投与すること．なお，寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと． **潰瘍性大腸炎** ⑴過去の治療において，他の薬物療法（ステロイド，アザチオプリン等）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臨床症状が残る場合に投与すること．ただし，本剤よりも先に他の抗 TNF 製剤による治療を考慮すること［国内臨床試験において主要評価項目の 1 つである投与 8 週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）］． ⑵寛解維持効果は確認されていないため，漫然と投与しないこと． **非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎** 過去の治療において，既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．
用法･用量	**ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL** **ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL** **ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL** **多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎** 通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として，体重 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg を，体重 30kg 以上の場合は 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． **ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL** **ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL** **ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL**

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	関節リウマチ 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1 回 80mg まで増量できる． **尋常性乾癬及び関節症性乾癬** 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を皮下注射し，以後 2 週に 1 回，40mg を皮下注射する．なお，効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる． **強直性脊椎炎** 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1 回 80mg まで増量できる． **腸管型ベーチェット病** 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． **クローン病** 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる． **潰瘍性大腸炎** 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． **非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎** 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を，初回投与 1 週間後に 40mg を皮下注射する．初回投与 3 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．
用法･用量に関連する使用上の注意	⑴ 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）． ⑵ 投与毎に注射部位を変えること．また，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（傷，発疹，発赤，硬結等の部位），乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）． ⑶ 関節リウマチ及び強直性脊椎炎において，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．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること． ⑷ 尋常性乾癬及び関節症性乾癬において，本剤による治療反応は，通常投与開始から 16 週以内に得られる．16 週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること． ⑸ 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において，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．

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	⑹ 腸管型ベーチェット病において，12 週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること． ⑺クローン病において，本剤による治療反応は，通常投与開始から 4 週以内に得られる．4 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を検討し，他の治療法への切替えを考慮すること．また，80mg への増量は，40mg による治療で効果は認められたものの，維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと．80mg に増量しても効果が得られない場合，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること． ⑻ 潰瘍性大腸炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から 8 週以内に得られる．8 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は，本剤の投与を中止すること． ⑼ 本剤は 1 回に全量を使用すること．
使用上の注意	■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及び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 ⑴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． ⑵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，死亡例も認められている．結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え，インターフェロン-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，結核の既感染者には，抗結核薬の投与をした上で，本剤を投与すること．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． 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．

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	5. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では，本剤の治療を行う前に，既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること．乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること．自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること． 6. 強直性脊椎炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）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強直性脊椎炎の診断及び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． 7. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では，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若年性特発性関節炎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（「小児等への投与」の項参照）． 8. 腸管型ベーチェット病では，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腸管型ベーチェット病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． 9. クローン病では，本剤の治療を行う前に，栄養療法，ステロイド，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クローン病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． 10. 潰瘍性大腸炎では，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． 11. 非感染性ぶどう膜炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）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非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤について十分な知識をもつ内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用し，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．］ **■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）** ⑴ 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ので，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）．］ ⑵ 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）［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）．］

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	⑶ 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）．］ ⑷ 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）．］ ⑸ 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）．］ ⑹ 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） ⑺ 小児等（「小児等への投与」の項参照） **2.重要な基本的注意** ⑴ 本剤は，細胞性免疫反応を調節する TNFα（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，投与中に重篤な感染症を発現した場合は，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替えの際も注意すること．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． ⑵ 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で，悪性リンパ腫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等のリスクが高まることが報告されている．また，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）．本剤投与に先立って全ての患者（特に，免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において，非黒色腫皮膚癌の有無を検査し，投与中も監視を継続すること． ⑶ 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤の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）胸部画像検査で陳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ので注意すること．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，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．

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	⑷ 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 型肝炎ウイルスの再活性化が認められ，致命的な例も報告されている．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．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．なお，これらの報告の多くは，他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）． ⑸ 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．小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい． ⑹ 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． ⑺ 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，出血等が多数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）． ⑻ 本剤を含む抗 TNF 療法において，新たな自己抗体（抗核抗体）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，投与を中止すること（本剤投与により，まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある．）（「その他の注意」の項参照）． ⑼ 本剤を含む抗 TNF 療法において，既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている．これらの多くは，他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている．多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが，他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある．症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること． ⑽ 本剤において，サルコイドーシスの悪化（皮膚，肺又は眼症状）が報告されている．サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には，十分な観察を行い，サルコイドーシスの悪化に注意すること．サルコイドーシス症状が悪化した場合には，適切な処置を行うこと． ⑾ メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は，80mg 隔週投与への増量は行わないこと． ⑿ 本剤の投与により，本剤に対する抗体が産生されることがある．臨床試験における日本人での産生率は，関節リウマチ 44.0%（メトトレキサート併用下では 19.3%），尋常性乾癬 11.6%，強直性脊椎炎 16.0%，若年性特発性関節炎 20.0%（メトトレキサート併用下では 15.0%），腸管型ベーチェット病 5.0%，クローン病 6.1%，潰瘍性大腸炎 7.8%及び非感染性ぶどう膜炎 12.5%であった．臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては，本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた．血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある．

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）

⒀1） 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．

2） シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に，使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること．

⒁ 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，本剤を含む抗 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本剤を含む抗 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，有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること．

⒂ 本剤の生産培養工程には，ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが，本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に，ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている．この成分は，米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり，伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している．なお，本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している．この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で，培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが，これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない．本剤の製造工程には，これら成分を洗い流す工程を含んでおり，TSE 伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している．従って，本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが，理論的にリスクは完全には否定し得ないため，その旨を患者へ説明することを考慮すること．なお，本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない．

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある．	機序不明

4.副作用

本剤の臨床試験における副作用の発現状況は，以下のとおりである．

＜国内臨床試験＞

関節リウマチ，尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，腸管型ベーチェット病，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，日本人安全性評価対象 1,298 例中 1,076 例（82.9%）に副作用が認められ，その主なものは，鼻咽頭炎 389 例（30.0%），注射部位紅斑 126 例（9.7%），注射部位反応 111 例（8.6%），発疹 98 例（7.6%），上気道感染 83 例（6.4%）等であった．

＜海外臨床試験＞

海外における関節リウマチ（本剤単独投与），尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，本剤総症例数 6,594 例中 3,403 例（51.6%）に認められた主な副作用は，鼻咽頭炎 361 例（5.5%），頭痛 347 例（5.3%），注射部位反応 316 例（4.8%），

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	注射部位疼痛 247 例（3.7%），上気道感染 231 例（3.5%）等であった． ⑴**重大な副作用** 1）**敗血症**（0.3%），**肺炎**（2.8%）**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），ウイルス等の日和見感染によるもの）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**（0.3%）：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，投与開始前に，結核菌感染の診断を行い，抗結核薬を投与すること．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）もあらわれることがあることから，その可能性も十分考慮した観察を行うこと．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）**ループス様症候群**（0.1%）：ループス様症候群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． 4）**脱髄疾患**（頻度不明[注)]）：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）**重篤なアレルギー反応**（頻度不明[注)]）：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． 6）**重篤な血液障害（汎血球減少症，血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症）**（頻度不明[注)]）：再生不良性貧血を含む汎血球減少症，血球減少症（血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症等）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． 7）**間質性肺炎**（0.7%）：肺線維症を含む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，本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（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． 8）**劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全**（頻度不明[注)]）：劇症肝炎，著しい AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，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，これらの中には B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた． [注)] 海外又は自発報告で認められた副作用のため，頻度は不明． ⑵ **その他の副作用** 次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注 1)]
精神神経系	頭痛	不眠症，回転性めまい，浮動性めまい，感覚減退	脳出血，脳梗塞，味覚異常，ラクナ梗塞，神経痛，健忘，筋萎縮性側索硬化症，脳虚血，頚髄症，頭蓋内動脈瘤，頭蓋内圧上昇，片頭痛，腓骨神経麻痺，神経根障害，傾眠，くも膜下出血，振戦，三叉神経痛，迷走神経障害，不安障害，譫妄，摂食障害，神経症，良性神経鞘腫，意識消失，脳炎，錯覚，末梢性ニューロパチー，気分変化，体位性めまい，うつ病，感情障害，構音障害	気分障害，神経過敏，激越，落ち着きのなさ，神経感覚障害（錯感覚を含む），睡眠障害
血液・リンパ	自己抗体陽性（抗 DNA 抗体陽性，抗核抗体陽性）（16.5%）	貧血，リンパ球数減少，好酸球数増加，白血球百分率数異常（白血球数増加を含む）	リンパ球形態異常，血小板数増加，リンパ節症，リンパ節炎，脾臓出血，脾臓梗塞，リンパ管炎，リウマトイド因子（RF）増加，血中β-D-グルカン増加，リンパ球百分率異常（百分率増加を含む），単球数異常（百分率増加及び減少を含む），大小不同赤血球陽性，赤血球連銭形成，赤血球数増加，好中球数増加，血中免疫グロブリン E 増加，リンパ球数増加，トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加，血中アミラーゼ増加，血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病（ITP），APTT 延長
代謝・栄養		血中トリグリセリド上昇，血中尿酸増加，血中コレステロール上昇，乳酸脱水素酵素（LDH）上昇，体重増加，高血糖，CK（CPK）上昇，CRP 上昇，体重減少，高脂血症，糖尿病	血中リン減少，食欲不振，血中アルブミン減少，総蛋白増加，血中カリウム減少，血中カルシウム減少，血中カルシウム増加，血中クロール減少，血中コレステロール減少，血中ナトリウム減少，血中トリグリセリド減少，CK（CPK）減少，総蛋白減少，脱水，高カリウム血症，痛風，食欲亢進，肥満，低血糖，血中マグネシウム増加，血中リン増加，グリコヘモグロビン増加	

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
感覚器		結膜炎，眼の異常感，麦粒腫，	難聴，中耳炎，耳鳴，眼瞼浮腫，外耳炎，白内障，耳不快感，耳出血，結膜出血，眼脂，乾性角結膜炎，乱視，眼瞼炎，霰粒腫，複視，角膜炎，角膜症，高眼圧症，光視症，網膜変性，網膜静脈閉塞，高血圧性網膜症，強膜出血，強膜炎，真珠腫，緑内障，耳痛，角膜損傷，耳垢栓塞，角膜びらん，眼出血，硝子体浮遊物，耳感染，聴覚刺激検査異常，流涙増加，霧視，一過性視力低下，網膜出血，眼圧上昇	眼の刺激又は炎症，視覚障害，眼球感覚障害，全眼球炎，虹彩炎，耳介腫脹，耳そう痒症
循環器		高血圧	動悸，期外収縮，低血圧，心房細動，狭心症，心弁膜疾患，不整脈，心房頻脈，心不全，心タンポナーデ，心血管障害，冠動脈疾患，心室拡張，左房拡張，フィブリンDダイマー増加，頻脈，血栓性静脈炎，動脈硬化症，出血，ほてり，不安定血圧，末梢動脈瘤，静脈炎，壊死性血管炎，血管拡張，急性心筋梗塞，心電図異常，レイノー現象	心停止，冠動脈不全，心嚢液貯留，血腫，血管閉塞，大動脈狭窄，大動脈瘤
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）（55.5%），咳嗽	インフルエンザ，鼻炎，鼻漏，鼻閉	慢性気管支炎，喘息，気管支肺炎，喉頭気管気管支炎，インフルエンザ性肺炎，鼻出血，特発性器質化肺炎，発声障害，呼吸困難，中葉症候群，咽頭紅斑，くしゃみ，気管支狭窄，過換気，胸水，胸膜線維症，胸膜炎，気胸，喘鳴，声帯ポリープ，百日咳，喀血，下気道の炎症，肺塞栓症，扁桃肥大	肺水腫，咽頭浮腫
消化器	下痢	腹痛，歯周病，便秘，悪心，口内炎，腸炎，齲歯，嘔吐，胃炎，口唇炎，腹部膨満，口腔ヘルペス，イレウス	胃不快感，ウイルス性胃腸炎，痔核，食道炎，歯痛（歯知覚過敏を含む），胃潰瘍，口腔カンジダ症，口内乾燥，消化不良，歯肉腫脹，腹部不快感，腹部腫瘤，痔瘻，結腸ポリープ，腸憩室，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，心窩部不快感，胃ポリープ，消化管アミロイドーシス，胃腸出血，歯肉形成不全，歯肉痛，舌痛，口の感覚鈍	憩室炎，口腔内潰瘍形成，直腸出血，大腸炎，小腸炎

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
消化器			麻，過敏性腸症候群，食道潰瘍，腹膜炎，肛門周囲痛，顎下腺腫大，舌苔，歯の脱落，食道静脈瘤，腹部膿瘍，胃腸感染，ヘリコバクター感染，耳下腺炎，歯膿瘍，歯感染，血便，便通不規則，歯不快感，口唇乾燥，耳下腺腫大，舌腫脹，歯の障害，カンピロバクター腸感染，肛門周囲膿瘍，歯髄炎，膵臓の良性新生物，腸管穿孔，肛門性器疣贅，肛門狭窄，横隔膜下膿瘍，瘢痕ヘルニア，鼠径ヘルニア，胃酸過多，膵腫大，急性膵炎，直腸腺腫，胃腸異形成，口唇痛，唾液腺炎	
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝，血中ビリルビン増加	胆石症，アルコール性肝疾患，原発性胆汁性肝硬変，胆嚢ポリープ，肝臓うっ血，肝機能検査値異常，ALP減少，胆嚢炎，胆管炎	肝壊死，肝炎，B型肝炎の再燃
皮膚	発疹，そう痒症，湿疹，白癬感染	紅斑，蕁麻疹，毛包炎，皮膚炎（接触性皮膚炎，アレルギー性皮膚炎を含む），皮膚真菌感染，皮膚乳頭腫，帯状疱疹，ざ瘡	皮下出血，脱毛症，爪囲炎，皮膚潰瘍，皮膚乾燥，過角化，皮下組織膿瘍，紫斑，感染性表皮嚢胞，伝染性軟属腫，皮膚細菌感染，手足口病，膿痂疹，膿皮症，挫傷，結核菌皮膚テスト陽性，メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，脂肪腫，黄色腫，紅色汗疹，ヘノッホ・シェンライン紫斑病，膿疱性乾癬，多汗症，嵌入爪，乾癬，水疱，褥瘡性潰瘍，皮膚嚢腫，発汗障害，皮膚疼痛，光線過敏性反応，脂漏，皮膚びらん，皮膚剥脱，皮膚硬結，顔面腫脹，乾皮症，黄色爪症候群，せつ，冷汗，面皰，皮膚エリテマトーデス，痂皮，皮膚小結節，肉芽腫，肥厚性瘢痕，多形紅斑，爪の障害，口唇色素沈着，禿瘡	血管浮腫，斑状出血，脂肪織炎，血管神経性浮腫，皮膚血管炎
筋骨格系		背部痛，関節痛	骨折，四肢痛，筋痛，骨粗鬆症，滑液嚢腫，腱断裂，骨密度減少，筋骨格硬直，変形性脊椎炎，関節破壊，筋骨格系胸痛，筋骨格痛，環軸椎不安定，鼠径部	横紋筋融解症

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注 1)]
筋骨格系			腫瘤，椎間板突出，関節腫脹，四肢不快感，腰部脊椎管狭窄，筋痙縮，筋力低下，頚部痛，骨関節炎，肩回旋筋腱板症候群，筋肉減少症，関節炎，関節障害，四肢の結節，脊椎すべり症，臀部痛，椎間板変性症，関節周囲炎，肩痛，椎間板炎，関節捻挫，頚部腫瘤，筋炎，手根管症候群，滑液包炎，ミオパチー，骨壊死	
内分泌系			甲状腺腫，甲状腺機能亢進症，血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加，甲状腺機能低下症，副腎腺腫，クッシング様症状	甲状腺障害
泌尿器・生殖器		血尿，膀胱炎，女性生殖器系感染，蛋白尿，尿沈渣陽性	血中尿素増加，尿中白血球エステラーゼ陽性，尿中ブドウ糖陽性，尿中ケトン体陽性，尿中細菌検出，夜間頻尿，不正子宮出血，腎・尿路結石，腎膿瘍，血中クレアチニン増加，子宮平滑筋腫，腎機能障害，頻尿，慢性腎不全，水腎症，腎梗塞，腺筋症，性器出血，月経過多，前立腺炎，陰部そう痒症，腟分泌物，尿 pH 上昇，陰嚢水瘤，尖圭コンジローマ，淋疾，尿道炎，尿中結晶陽性，排尿困難，尿意切迫，腎血管障害，良性前立腺肥大症，精巣上体炎，膣腫脹，前立腺特異性抗原増加，緊張性膀胱，無月経，不規則月経，閉経期症状	膀胱及び尿道症状，腎臓痛，月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感，浮腫，胸痛，季節性アレルギー，単純ヘルペス感染	異常感，胸部不快感，ウイルス感染，悪寒，冷感，化膿，口渇，疲労，腫瘤，顔面浮腫，熱感，低体温，治癒不良，異物感，潰瘍，食物アレルギー，抗酸性桿菌感染，クリプトコッカス症，感染，転倒，背部損傷，創腐敗，CT 異常，胸部 X 線異常，免疫学的検査異常，全身性エリテマトーデス，線維腺腫，乳房の良性新生物，乳房痛，乳頭痛，側腹部痛，真菌感染，腋窩痛，細菌感染，疼痛，	インフルエンザ様疾患，サルコイドーシス

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
全身症状			圧迫感，腫脹，金属アレルギー，大腸菌感染，無力症，成長遅延	
投与部位	注射部位反応[注2)]（紅斑，そう痒感，発疹，出血，腫脹，硬結等）（25.6%）			

（頻度は国内の臨床試験の集計結果による）
注 1） 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている．
注 2） 注射部位反応は投与開始から 1 ヵ月の間に高頻度で発現し，その後減少している．

5.高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている．また，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，十分な観察を行い，感染症等の副作用の発現に留意すること．

6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与

⑴ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，使用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］．

⑵ 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある．従って，本剤の投与を受けた患者からの出生児においては，感染のリスクが高まる可能性があるため，生ワクチンを投与する際には注意が必要である．

⑶ 授乳中の投与に関する安全性は確立していない．授乳中の婦人に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］．

7.小児等への投与

⑴若年性特発性関節炎

4 歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない．（使用経験がない.）

⑵若年性特発性関節炎以外

小児等に対する安全性は確立していない．（使用経験がない.）

8.過量投与

ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない．臨床試験において，関節リウマチ患者に本剤を最大 10mg/kg まで反復投与した検討では，用量制限毒性は認められていない．過量投与の場合は，有害事象の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと．

9.適用上の注意

⑴ 投与経路：皮下にのみ投与すること．

⑵ 投与時：

1） 注射部位は大腿部，腹部又は上腕部を選び，順番に場所を変更し，短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと．新たな注射部位は，前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと．

2） 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（傷，発疹，発赤，硬結等の部位）には注射しないこと．

3）他の薬剤と混合しないこと．

4）本剤は 1 回使用の製剤であり，再使用しないこと．

10.その他の注意

⑴ 本剤の臨床試験は，国内で 299 週間まで，海外では 13 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されていない．

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）
	⑵ 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において，本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について，有効性及び安全性は確立されていない． ⑶ 海外の臨床試験において，抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は，プラセボ群と比較して増加した．これらの患者においてまれに，新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが，投与中止後に改善した． ⑷ 本剤は，マウス及びラット等げっ歯類に投与すると，中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ，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． ⑸ 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．
添付文書の作成年月	2016 年 11 月改訂

表 1.7-3 同種同効品 2

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
販売名	レミケード点滴静注用 100
会社名	田辺三菱製薬株式会社
承認年月日等	2002 年 1 月 17 日
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	ヒト IgG1 定常領域及び TNFα 特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328 個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。
剤型･含量	注射剤 100mg（1 バイアル中）
効能･効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病 川崎病の急性期 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 ＜関節リウマチ＞ 1）過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）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臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は、通常投与開始から 14 週以内に得られることが確認されている。14 週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 2）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。 〔「重要な基本的注意」の項 13）参照〕 ＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞ 過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）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。 ＜乾癬＞ 過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の 10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。 ＜強直性脊椎炎＞ 過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）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。 ＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	過去の治療において、他の薬物療法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。 ＜川崎病の急性期＞ 過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、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。 ＜クローン病＞ 過去の治療において、栄養療法、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。 なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。 ＜潰瘍性大腸炎＞ 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。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。
用法･用量	＜関節リウマチ＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。 ＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。 ＜乾癬＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。 ＜強直性脊椎炎＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。 ＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。 ＜川崎病の急性期＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを単回点滴静注する。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	＜クローン病＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重１kg 当たり５mg を１回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、２週、６週に投与し、以後８週間の間隔で投与を行うこと。なお、６週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重１kg 当たり 10mg を１回の投与量とすることができる。 ＜潰瘍性大腸炎＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重１kg 当たり５mg を１回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、２週、６週に投与し、以後８週間の間隔で投与を行うこと。 なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
用法･用量に関連する使用上の注意	1）溶解及び希釈方法 本剤１バイアル当たり 10mL の日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を成人は約 250mL、体重が 25kg 未満の小児は約 50mL、25kg 以上の小児は約 100mL の日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。体重が 100kg を超える患者に投与する場合には、希釈後のインフリキシマブ濃度が４mg/mL を超えないよう、日局生理食塩液の量を調整すること。〔「適用上の注意」の項参照〕 2）投与方法 本剤は独立した点滴ラインにより、原則、２時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用上の注意」の項参照〕 3）メトトレキサート製剤の併用（関節リウマチ） 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、６mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。 4）関節リウマチにおいて、初回、２週、６週投与までは 10mg/kg 等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。〔10mg/kg 等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある「その他の注意」の項４）参照〕 5）乾癬において、初回、２週、６週投与までは 10mg/kg 等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること〔関節リウマチ患者において、10mg/kg 等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある。「その他の注意」の項４）参照〕。本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 6）腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病において、初回、２週、６週投与までは 10mg/kg への増量投与は行わないこと。増量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 7）クローン病において、本剤を初回投与後、２週、６週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kg への

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	増量は、５mg/kg による治療により効果は認められたものの、８週間隔投与による維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量８週後に効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。 8）潰瘍性大腸炎において、本剤を初回投与後、２週、６週と投与した後、８週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。
使用上の注意	【警告】 1）本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、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まわ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、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、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、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、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（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、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。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。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。 3）本剤投与に関連する反応 ①Infusion reaction 本剤投与中あるいは投与終了後２時間以内に発現する infusion reaction のうち、重篤なアナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項８）参照〕 ②遅発性過敏症（再投与の場合） 本剤投与後３日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項８）参照〕 4）脱髄疾患の臨床症状及び／又は画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF 抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。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。 5）関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他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。 6）ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスポリン等）の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。 7）乾癬では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。 8）強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）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強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。 9）腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬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腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。 10）川崎病患者では、本剤の治療を行う前に、免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。 11）クローン病患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬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クローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。 12）潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬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。 【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）本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する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２）参照〕

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	【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ので、適切な処置と十分な観察が必要である。〕 2）結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン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。〕 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。〕 4）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。「重大な副作用」の項参照〕 5）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。「重大な副作用」の項参照〕 6）本剤投与経験のある患者〔「警告」の項３）参照〕 7）高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 8）小児等〔「小児等への投与」の項参照〕 **2．重要な基本的注意** 1）本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（５mg/kg 投与時は少なくとも８～12 週間）、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。 2）本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、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。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。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、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。 (1) 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 (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などの検査により、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 また、本剤投与中も、胸部レントゲン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、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。 3）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 抗体または HBs 抗体陽性）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。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。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。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	4）間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部 CT 検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。 5）メトトレキサート製剤と併用する場合、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。 6）本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること（生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない）。 7）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。 8）本剤投与により infusion reaction が発現する可能性があるため、適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症（３日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。 9）臨床試験における投与後３年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗 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。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項９参照〕 10）本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある〔「薬物動態」の項１参照〕。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reaction の発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。なお、本剤の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の産生率は低かった。 11）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）。 12）本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。 13）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、本剤を含む抗

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	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本剤を含む抗 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。 14）本剤は、培養工程においてウシ由来成分[注)]を培地に添加している。マスターセルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE 伝播の原因であるプリオン蛋白を除去し得る工程として、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）に_対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス不活化／陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。 注）：血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物：分子量 1,000 以下のアミノ酸及びペプチド等に加水分解した成分） **3．副作用** ＜承認時までの試験＞ 国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病を含む臨床試験で、本剤が投与された 1,080 例中、副作用が報告されたのは 935 例（86.6%）であり、その主なものは咽喉頭炎（22.8%）、発熱（10.2%）、発疹（8.3%）、ウイルス感染（5.1%）、頭痛（5.0%）等であった。また、主な臨床検査値異常変動は ALT（GPT）増加（9.1%）、AST（GOT）増加（6.9%）、LDH 増加（6.2%）、血尿（尿潜血）（5.3%）、白血球数増加（5.0%）等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された 5,780 例中、副作用が報告されたのは 3,128 例（54.1%）であり、その主なものは、頭痛（9.2%）、気道感染（9.1%）、発疹（5.6%）、悪心（5.6%）等であった。（乾癬用法・用量追加時） なお、国内で実施された川崎病に対する臨床試験で、本剤が投与された 16 例中、副作用が報告されたのは 11 例（68.8%）であり、神経痛（6.3%）、発疹（6.3%）等であった。（川崎病の急性期効能・効果追加時） ＜承認後の調査＞ **関節リウマチ**：使用成績調査において、7,522 例中 1,850 例（24.6%）に副作用が報告された。主なものは発熱（3.6%）、発疹（2.5%）、頭痛（2.5%）、ほてり（1.7%）、肺炎（1.6%）等であった。（再審査終了

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	時） **乾癬**：特定使用成績調査において、764 例中 172 例（22.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（3.9%）、発熱（2.5%）、関節痛（1.7%）、肝機能異常（1.4%）、帯状疱疹（1.2%）であった。（再審査終了時） **クローン病**：使用成績調査及び特定使用成績調査において、3,762 例中 901 例（24.0%）に副作用が報告された。主なものは発熱（2.8%）、頭痛（2.2%）、白血球数減少（1.7%）、発疹（1.5%）、呼吸困難（1.3%）であった。（調査終了時） **潰瘍性大腸炎**： 特定使用成績調査において、557 例中 103 例（18.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（6.3%）、発疹（1.1%）であった。（調査終了時） **（1）重大な副作用** 1）**感染症**（頻度不明[注1)]）：敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。 2）**結核**（頻度不明[注1)]）：本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後２ヵ月間は可能な限り１ヵ月に１回、以降は適宜必要に応じて）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（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。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 infusion reaction**（頻度不明[注1)]）：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与の際には、infusion reaction の発現に備えて適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。 4）**脱髄疾患**（頻度不明[注1)]）：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。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。 5）**間質性肺炎**（頻度不明[注1)]）：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、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製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。〔「重要な基本的注意」の項４）参照〕 6）**肝機能障害**（頻度不明[注1)]）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH 等の著しい上昇を伴う肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）

7）**遅発性過敏症**（頻度不明[注1)]）：遅発性過敏症（３日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。

8）**抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群**（頻度不明[注1)]）：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。

9）**重篤な血液障害**（頻度不明[注1)]）：汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病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し、適切な処置を行うこと。

10）**横紋筋融解症**（頻度不明[注1)]）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用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。

種類＼頻度	５％以上	１％以上～５％未満	１％未満	頻度不明[注1)]
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠（眠気）、ニューロパシー[注2)]、てんかん発作[注2)]	多発性神経障害
血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP 増加、ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病
循環器		ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上昇	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加、血管炎（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病）[注2)]	
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎	発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部 X 線（CT）異常、PaO_2 低下、KL-６増加	間質性肺線維症
肝臓		ALP 増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）				
	泌尿器	血尿（尿潜血）、尿沈渣	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN 増加、尿沈渣	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、膀胱炎	
	消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便	
			口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齲歯、唾液腺炎、口渇、舌炎	
	皮膚	発疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部粃糠疹、丘疹、血管炎性皮疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚小結節、多毛症、アトピー性皮膚炎	
	投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	
	眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
	耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
	筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頚部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CPK 増加、筋骨格痛、多発性筋炎[注 2)]	皮膚筋炎
	抵抗機構	自己抗体陽性（抗 DNA 抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）、ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、イ	膿瘍、蜂巣炎	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）[注 2)]、クリプトコッカス症[注 2)]	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）

	ンフルエンザ様疾患、インフルエンザ)			
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫）	腟感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、腟出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹	

副作用の頻度は承認時までの臨床試験に基づき算出した。

注 1）国内、海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。

注 2）承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果に基づき頻度を算出した。

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まわると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒト TNFα 特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウス TNFα を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。〕

2）本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。

3）授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6．小児等への投与

1）川崎病の急性期

国内臨床試験において、１歳未満の乳児に対する使用経験が得られていないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

2）川崎病の急性期以外

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7．適用上の注意

1）投与器具：本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ 1.2 ミクロン以下）を用いて投与すること。

2）投与経路及び投与速度：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、原則、２時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。

なお、６週の投与以後、それまでの投与で infusion reaction が認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は１時間当たり５mg/kg を投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。また、点滴時間

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	を短縮した際に infusion reaction が認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。〔「重要な基本的注意」の項８）、「重大な副作用」の項３）参照〕 **3）溶解方法**：本剤は用時溶解とすること。（溶解後３時間以内に投与開始をすること。） ・ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、１バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。（その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。） ・バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は５分間静置すること。（抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。） ・蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。（変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。） ・溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。 **4）希釈方法**：患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約 250mL、体重が 25kg 未満の小児は約 50mL、25kg 以上の小児は約 100mL の日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4 ～ 4 mg/mL とすること。 **８．その他の注意** 1）本剤の臨床試験は、国内では 62 週間（１年）まで、海外では 102 週間（２年）までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は２年間までの期間で実施されている。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）150 例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率 35%以下で、NYHA 心機能分類Ⅲ/Ⅳ度）に、プラセボ及び本剤５、10mg/kg を初回、２週後、６週後に３回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に 10mg/kg 群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後 28 週時点において、10mg/kg 群で３例、５mg/kg 群で１例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg 群 51 例中 11 例、５mg/kg 群 50 例中３例、プラセボ群 49 例中５例であった。さらに、１年後の評価における死亡例は、10mg/kg 群で８例であったのに対し、５mg/kg 群及びプラセボ群ではそれぞれ４例であった。 3）本剤はヒト及びチンパンジーの TNF α のみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種の TNFα と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。 4）海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、初回から 10mg/kg を投与された患者では、３mg/kg を投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある[1)]。 5）乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。
添付文書の作成年月	2016 年 5 月改訂
再審査年月日	2015 年 3 月 30 日 （潰瘍性大腸炎に対する再審査）

貯　　法：遮光し、凍結を避け２～８℃で保存すること
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒト TNFα モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品*

シンポニー®皮下注 50 mg シリンジ
シンポニー®皮下注 100 mg シリンジ

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

	50mg	100mg
承認番号	22300AMX00596000	XXXXXXXXX
薬価収載	2011 年 9 月	YYYY 年 MM 月
販売開始	2011 年 9 月	YYYY 年 MM 月
国際誕生	2009 年 4 月	
効能追加	YYYY 年 MM 月	

＊　**注意**－医師等の処方箋により使用すること

【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。

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レントゲン検査に加え、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。

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。

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すること。

5.潰瘍性大腸炎患者では、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。

【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。］

【組 成 ・ 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 100mg シリンジ
成分・分量（1 シリンジ ~~0.5mL~~ 中）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）50mg 含有	ゴリムマブ（遺伝子組換え）100mg 含有
容量（mL）	0.5mL	1.0mL
添加物（1 シリンジ ~~0.5mL~~ 中）	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	D-ソルビトール 41.0mg、L-ヒスチジン 0.87mg、ポリソルベート 80 0.15mg
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	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）	

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。

【効 能 ・ 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）

≪効能・効果に関連する使用上の注意≫

関節リウマチ

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。
2. 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。（「重要な基本的注意」の項参照）

潰瘍性大腸炎

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。

【用 法 ・ 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。

≪用法・用量に関連する使用上の注意≫

関節リウマチ

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。（「その他の注意」の項参照）
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。
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。（「臨床成績」の項参照）
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。（「臨床成績」の項参照）

潰瘍性大腸炎

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。

【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ので、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） 結核の既往歴を有する患者［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症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。］
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。］（「重大な副作用」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節する TNFα（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。
2）本剤を含む抗 TNF 製剤で、悪性リンパ腫、白血病等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（「臨床成績」の項参照）。
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レントゲン検査に加え、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。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すること。
（1）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
（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
また、本剤投与中も、胸部レントゲン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、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照）
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、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。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。また、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は、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。
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。
6）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、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。
7）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、投与を中止すること。
8）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）を含むため、ラテックス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。
9）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。
10）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

関節リウマチ

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における安全性評価対象症例 581 例中 449 例（77.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、鼻咽頭炎 131 例（22.5%）、上気道感染 66 例（11.4%）、注射部位紅斑 54 例（9.3%）、注射部位反応 32 例（5.5%）、咽頭炎 32 例（5.5%）であった。（承認時）

潰瘍性大腸炎

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における安全性評価対象症例 1357 例中 453 例(33.4%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、注射部位反応 40 例（2.9%）、発疹 36 例(2.7%)、鼻咽頭炎 35 例(2.6%)、上気道感染 30 例(2.2%)、細菌感染 23 例(1.7%)であった。日本人では 212 例中 66 例(31.1%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、注射部位反応 11 例（5.2%）、細菌感染 6 例（2.8%）、帯状疱疹 4 例（1.9%）、鼻咽頭炎 4 例（1.9%）、発疹 4 例（1.9%）であった。（効能追加申請時）

1）重大な副作用

（1） **敗血症性ショック、敗血症（頻度不明）、肺炎（~~0.7~~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。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の適切な処置を行い、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。

（2） **間質性肺炎（~~0.7~~0.5%）**：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注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、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。

（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の適切な処置を行うこと。

（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の適切な処置を行うこと。

（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の適切な処置を行うこと。

（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の適切な処置を行うこと。

（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り、本剤初回投与後に発現した症例もある。観察を十分に行い、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。

（8） **ループス様症候群（頻度不明）**：ループス様症候群があらわれることがあるので、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。

2）その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注)]
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎、上気道感染、~~咽頭炎~~	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~~	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	扁桃炎、爪囲炎、インフルエンザ、~~ウイルス感染、~~蜂巣炎、膿瘍、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、ヒストプラスマ症、コクシジオイデス症
血液およびリンパ系障害		~~貧血~~	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（GPT）上昇	AST（GOT）上昇	
皮膚および皮下組織障害		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
全身障害および投与局所様態	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。

注）外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

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~~女性には、使用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。]

2）本剤投与中は授乳を避けさせること。[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)]

6.小児等への投与

小児等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

臨床試験において、10mg/kg までの用量の単回静脈内投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には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：皮下のみに投与すること。

2) 投与方法

皮下注射にあたっては、次の点に注意すること。

(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。

(2) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

9. その他の注意

1）~~本剤は、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。~~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。

2）本剤の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。

4）~~海外臨床試験における 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。~~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。

（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。

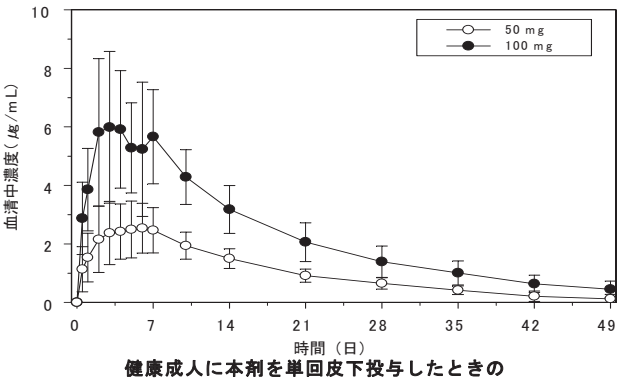
【薬 物 動 態】

1. 血清中濃度

1）単回投与

（日本人における成績）[2)、3)]

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。



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	50 mg (N=12)	100 mg (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）

（外国人における成績）[4)]

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。

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。

2. 代謝・排泄

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[5)]に代謝されると推察される。

【臨 床 成 績】

1. 関節リウマチ

1) 国内臨床試験

（1）第 II/III 相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用試験）[6)、7)]

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。

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 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 50 mg＋MTX	本剤 100 mg＋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 50 mg＋MTX	本剤 100 mg＋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

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。

（2）第 II/III 相二重盲検比較試験（単剤投与試験）[8)、9)]

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。

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 50 mg	本剤 100 mg
例数	105	101	102
ACR20%改善	19.0%	50.5%	58.8%
p 値[注)]		<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 50 mg 群で 1.85、本剤 100 mg 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 50 mg	本剤 100 mg [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

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。

2) 海外臨床試験（第Ⅲ相二重盲検比較試験：GO-FORWARD 試験）[10)]

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）。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。

投与 14 週での ACR20%改善（GO-FORWARD 試験）

	MTX [注 1)] 単独	本剤 100 mg 単独	本剤 50 mg＋MTX	本剤 100 mg＋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

2. 潰瘍性大腸炎

1) 国際共同試験

(1) 活動期試験（導入療法）[11)]

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）。

[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。

(2) 維持期試験（維持療法）[12)]

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 50 mg 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）。

2) 国内臨床試験（導入療法及び維持療法）[13)]

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。

3) 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。

3. 悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験）[14)]

海外における関節リウマチ、~~乾癬性関節炎~~関節症性乾癬、~~強直性脊椎炎~~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、~~0.10~~0.09/100 人年であった（曝露期間の中央値：~~4.94~~4.2 年、被験者数：~~2228~~3666 例、延べ投与：~~8718~~11663 人年）。この発現率は、一般集団での推定値の ~~3.85~~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。

【薬 効 薬 理】

1. 本剤は *in vitro* 試験において、可溶性及び膜結合型 TNFα に対して選択的に結合し、以下の作用を示した[15), 16)]。
   （1）TNFα の TNF 受容体への結合を阻害した。
   （2）TNFα 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。
2. 本剤は、ヒト TNFα 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)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ゴリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Golimumab（Genetical Recombination）（JAN）

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（γ1 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。

分子式：H鎖　$C_{2222}H_{3427}N_{595}O_{680}S_{17}$
L鎖　$C_{1043}H_{1608}N_{280}O_{333}S_5$

分子量：149,802～151,064

【取扱い上の注意】

開封後は直ちに使用すること。
激しく振盪しないこと。

【承認条件】

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。

【包　　装】

シンポニー皮下注 50mg シリンジ：50mg×1 シリンジ
シンポニー皮下注 100mg シリンジ：100mg×1 シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1） 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（社内資料）
2） Ling, J., et al.：J Clin Pharmacol, **50**, 792, 2010
3) 第 I 相臨床試験成績（CNTO148NAP1001）（社内資料）
4） Xu, Z., et al.：J Clin Pharmacol, **50**, 276, 2010
5） Tabrizi, MA., et al.：Drug Discov Today, **11**, 81, 2006
6） 本川英範, 他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績 24 週（JNS012-JPN-03）（社内資料）
7） 本川英範, 他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績 52 週（JNS012-JPN-03）（社内資料）
8） 本川英範, 他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績 16 週（JNS012-JPN-04）（社内資料）
9） 本川英範, 他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績 52 週（JNS012-JPN-04）（社内資料）
10） Keystone, EC., et al.：Ann Rheum Dis, **68**, 789, 2009
11） 第 II/III 相臨床試験成績（C0524T17）（社内資料）
12） 第 III 相臨床試験成績 54 週（C0524T18）（社内資料）
13） 国内第 III 相臨床試験成績（CNTO148UCO3001）（社内資料）
14） 海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度（社内資料）
15） ゴリムマブの TNFα への結合（社内資料）
16） ゴリムマブの TNFα 結合を介した作用（社内資料）
17） TNFα 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（社内資料）

〈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。

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター
〒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
FAX　0120-275-831
受付時間9:00～17:40（土・日・祝日および会社休日を除く）

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

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

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 7

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果（案）

承認効能･効果 （2015 年 4 月改訂，第 7 版）	申請効能・効果（案） （下線部追加）
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）	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）

(2) 設定根拠

今回追加する効能・効果（案）は，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎（UC）患者を対象とした寛解導入試験（C0524T17 試験），寛解維持試験（C0524T18 試験）及び CNTO148UCO3001 試験（寛解導入期及び寛解維持期）の結果に基づいて設定した。いずれの試験でも，寛解導入時の Mayo スコアが 6～12 点かつ内視鏡検査サブスコアが 2 点以上で，生検により UC と確定診断された外来患者であり，経口 5-ASA，経口コルチコステロイド，AZA 若しくは 6-MP の効果が不十分であった患者，又はこれらの薬剤に対する忍容性が不良であった患者を対象とした。また，コルチコステロイドを漸減すると UC の症状が再燃する患者も対象とした。いずれの試験でも良好な有効性が認められ，忍容性はおおむね良好であった。

1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

(1) 用法・用量（案）

用法・用量 （2015 年 4 月改訂，第 7 版）	用法・用量（案） （下線部追加）
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。	**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 200 mg，初回投与 2 週後に 100 mg を皮下注射する。初回投与 6 週目以降は 100 mg を 4 週に 1 回，皮下注射する。

(2) 設定根拠

海外では，中等症から重症の活動期 UC 患者を対象とした C0524T16，C0524T17 及び C0524T18 試験（T16，T17 及び T18 試験）の結果に基づいて，「寛解導入療法として 0 週に 200 mg 及び 2 週に 100 mg を皮下投与し，その後，寛解維持療法として 4 週ごとに 100 mg を皮下投与する」との用法・用量が既に承認されている。

国内の用法・用量（案）は，上記の試験結果，並びに健康被験者を対象とした CNTO148NAP1001 試験（NAP1001 試験）及び中等症から重症の活動期 UC 患者を対象とした国内臨床試験である CNTO148UCO3001 試験（UCO3001 試験）の結果に基づいて設定した。

1) 寛解導入期の用法・用量の検討

a) 海外での寛解導入期の用法・用量

寛解導入期の投与量探索パートである T16 試験 Part 1 及び T17 試験 Part 1 において，ゴリムマブ群の Mayo スコアのベースラインからの変化量が，T16 試験 Part 1 と比べて，T17 試験 Part 1 でより大きかった。また，単回静脈内投与では，6 週での効果を得るために必要な血清中濃度が十分得られないと考えられた。そのため，0 週に単回静脈内投与する T16 試験 Part 2 への被験者の登録を中止し，0 週及び 2 週に皮下投与する T17 試験を継続して，寛解導入期の用法・用量を検討した。T16 試験 Part 1 及び T17 試験 Part 1 の結果を以下に示す（【2.7.3.2.1 (1)】【2.7.3.2.1 (2)】及び【2.7.3.2.2 (1)】）。

- ゴリムマブ又はプラセボを 0 週に単回静脈内投与した T16 試験 Part 1 では，6 週の Mayo スコアのベースラインからの変化量（中央値）は，1 mg/kg 群：−2.0，2 mg/kg 群：−2.0，4 mg/kg 群：−1.5 及びプラセボ群：−1.0 であり，ゴリムマブ群の減少量はいずれも小さく，同程度であった。6 週の Mayo スコアのベースラインからの変化量（平均値）は，1 mg/kg 群：−2.0，2 mg/kg 群：−2.3，4 mg/kg 群：−1.8 及びプラセボ群：−1.3 であった。また，単回静脈内投与では，6 週での効果を得るために必要な血清中濃度が十分に得られないと考えられた。
- ゴリムマブ又はプラセボを 0 週及び 2 週に皮下投与した T17 試験 Part 1 では，6 週の Mayo スコアのベースラインからの変化量（中央値）は，100→50 mg 群：−3.0，200→100 mg 群：−2.0，400→200 mg 群：−3.0 及びプラセボ群：−1.0 であった。6 週の Mayo スコアのベースラインからの変化量（平均値）は，100→50 mg 群：−2.7，200→100 mg 群：−2.6，400→200 mg 群：−3.1 及びプラセボ群：−1.8 であり，400→200 mg 群はプラセボ群と比べて統計学的に有意な差が認められた。

その後，200→100 mg，400→200 mg 及びプラセボを皮下投与した T17 試験 Part 2（投与量選択後）にて，以下の良好な有効性が示された【2.7.3.2.2 (2)】。

- 主要評価項目である 6 週に clinical response が認められた被験者の割合は，200→100 mg 群 51.0%（129/253 例）及び 400→200 mg 群 54.9%（141/257 例）であり，プラセボ群 30.3%（76/251 例）と比べて，いずれも統計学的に有意な差が認められた。

- 6 週に clinical remission が認められた被験者の割合は，200→100 mg 群 17.8%（45/253 例），400→200 mg 群 17.9%（46/257 例）であり，プラセボ群 6.4%（16/251 例）と比べて，いずれも統計学的に有意な差が認められた。
- 6 週に mucosal healing が認められた被験者の割合は，200→100 mg 群 42.3%（107/253 例），400→200 mg 群 45.1%（116/257 例）であり，プラセボ群 28.7%（72/251 例）と比べて，いずれも統計学的に有意な差が認められた。
- 6 週の IBDQ のベースラインからの平均変化量（SD）は，200→100 mg 群 27.0（33.72），400→200 mg 群 26.9（34.28）であり，プラセボ群 14.8（31.25）と比べて，いずれも統計学的に有意な差が認められた。
- 6 週の IBDQ がベースラインより 21 以上改善した被験者の割合は，200→100 mg 群 50.6%（128/253 例），400→200 mg 群 51.0%（131/257 例）であり，プラセボ群 35.5%（89/251 例）と比べて，いずれも統計学的に有意な差が認められた。

200→100 mg 又は 400→200 mg を皮下投与したときの忍容性はおおむね良好であり，200→100 mg 群及び 400→200 mg 群の有効性は同程度であったことから，海外の寛解導入期の推奨用法・用量は，『0 週に 200 mg 及び 2 週に 100 mg を皮下投与する』と設定した。

b) 国内での寛解導入期の用法・用量の検討

T17 試験 Part 2（投与量選択後）の日本人集団の有効性は，6 週の IBDQ のベースラインからの変化量を除いて，プラセボ群と比較してゴリムマブ群で高く，ゴリムマブ群のプラセボ群に対するオッズ比は，試験全体のオッズ比と同様であった。以下に，T17 試験 Part 2（投与量選択後）の主な有効性の結果を示す【2.7.3.3.3.1 (1)】。

- 6 週に clinical response が認められた日本人の割合は，プラセボ群 13.3%（4/30 例），200→100 mg 群 26.1%（6/23 例）及び 400→200 mg 群 31.6%（6/19 例）であり，試験全体では，プラセボ群 30.3%（76/251 例），200→100 mg 群 51.0%（129/253 例）及び 400→200 mg 群 54.9%（141/257 例）であった。日本人集団におけるゴリムマブ群のプラセボ群に対するオッズ比は，200→100 mg 群 2.3 及び 400→200 mg 群 3.0 であり，試験全体のオッズ比（200→100 mg 群 2.4 及び 400→200 mg 群 2.8）と同様であった。
- 6 週に clinical remission が認められた日本人の割合は，プラセボ群 0%（0/30 例），200→100 mg 群 8.7%（2/23 例）及び 400→200 mg 群 15.8%（3/19 例）であり，試験全体では，プラセボ群 6.4%（16/251 例），200→100 mg 群 17.8%（45/253 例）及び 400→200 mg 群 17.9%（46/257 例）であった。
- 6 週に mucosal healing が認められた日本人の割合は，プラセボ群 6.7%（2/30 例），200→100 mg 群 34.8%（8/23 例）及び 400→200 mg 群 26.3%（5/19 例）であり，試験全体では，プラセボ群 28.7%（72/251 例），200→100 mg 群 42.3%（107/253 例）及び 400→200 mg 群 45.1%（116/257 例）であった。
- 6 週の IBDQ のベースラインからの平均変化量（SD）は，日本人集団では，プラセボ群 10.9（19.46），200→100 mg 群 12.9（27.34）及び 400→200 mg 群 6.5（24.97）であり，試

験全体では，プラセボ群 14.8（31.25），200→100 mg 群 27.0（33.72）及び 400→200 mg 群 26.9（34.28）であった。

・ 有効性の主な評価項目のゴリムマブ併合群とプラセボ群の差についての日本人集団（D_{Japan}）と試験全体（D_{all}）の比（D_{Japan}/D_{all}）は，6 週の IBDQ のベースラインからの変化量を除いて，いずれも 0.5 を上回っていた。

200→100 mg 群と比べて 400→200 mg 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，T17 試験全体と同様に，日本人集団でも 200→100 mg 群及び 400→200 mg 群の有効性に明らかな差はないと考えられた。また，200→100 mg 又は 400→200 mg 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。

T17 試験において，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→200 mg 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【2.7.2.3.1.5 (1) 1)】。寛解導入期に 200→100 mg を非盲検下で皮下投与した UCO3001 試験での 6 週に clinical response が認められた被験者の割合は，T17 試験の結果とおおむね同様であった【2.7.3.3.2.1】。また，健康成人に 200 mg 又は 400 mg 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（NAP1001 試験）【2.7.2.2.4.1】。

以上より，日本の寛解導入期の推奨用法・用量は，『初回投与時に 200 mg，初回投与 2 週後に 100 mg を皮下注射する』と設定した。

2) 寛解維持期の用法・用量の検討

a) 海外での寛解維持期の用法・用量

海外では，T16 及び T17 試験の 6 週に clinical response が認められた被験者を有効性の主要解析集団とした T18 試験の結果に基づいて，寛解維持期の用法・用量を検討した。T18 試験の主な有効性の結果を以下に示す【2.7.3.2.3 (1) 1)】。

・ 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，50 mg 群 47.0%（71/151 例）及び 100 mg 群 49.7%（75/151 例）であり，プラセボ群 31.2%（48/154 例）と比べて，いずれも統計学的に有意な差が認められた。

・ 30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合は，50 mg 群 23.2%（35/151 例）及び 100 mg 群 27.8%（42/151 例）であり，100 mg 群では，プラセボ群 15.6%（24/154 例）と比べて統計学的に有意な差が認められた。

・ 30 及び 54 週ともに mucosal healing が認められた被験者の割合は，50 mg 群 41.7%（63/151 例）及び 100 mg 群 42.4%（64/151 例）であり，100 mg 群では，プラセボ群 26.6%（41/154 例）と比べて，統計学的に有意な差が認められた。

・ 維持期 0 週に clinical remission が認められていた被験者のうち，30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合は，50 mg 群 36.5%（19/52 例）及び 100 mg 群 38.9%（21/54 例）であり，プラセボ群 24.1%（13/54 例）と比べて高かった。

・ 維持期 0 週にコルチコステロイドを併用していた被験者のうち，54 週に clinical remission が認められ，かつコルチコステロイドを併用していなかった被験者の割合は，50 mg 群 28.2%（22/78 例）及び 100 mg 群 23.2%（19/82 例）であり，50 mg 群では，プラセボ群 18.4%（16/87 例）と比べて高かった。

・ 導入期 0 週と比べて，維持期 0 週に IBDQ が 21 以上改善した被験者のうち，54 週の IBDQ も 21 以上改善していた被験者の割合は，50 mg 群 44.5%（57/128 例）及び 100 mg 群 40.0%（46/115 例）であり，プラセボ群 27.8%（30/108 例）と比べて高かった。

主要評価項目では，プラセボ群と比べて，50 mg 群及び 100 mg 群のいずれも統計学的に有意な差が認められたが，30 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 及び 54 週ともに mucosal healing が認められた被験者の割合では，100 mg 群のみに統計学的に有意な差が認められた。また，50 mg 又は 100 mg を皮下投与したときの忍容性はおおむね良好であった。以上より，海外の寛解維持期の推奨用法・用量は，寛解導入 2 週時の投与後，『4 週ごとに 100 mg を皮下投与する』と設定した。

b) 国内での寛解維持期の用法・用量の検討

T18 試験に組み入れられ，維持期 0 週にランダム化された日本人被験者は 12 例と少なく，試験全体との類似性について考察することはできなかった。そのため，UCO3001 試験にて寛解導入 6 週に clinical response が認められた被験者に 100 mg 又はプラセボを二重盲検下で皮下投与し，日本人における寛解維持期の用法・用量を検討した。以下に，主な有効性の結果を示す【2.7.3.2.4 (2) 1)】。

・ 主要評価項目である維持期 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合は，100 mg 群 56.3%（18/32 例）及びプラセボ群 19.4%（6/31 例）であった。その差は 36.9%（95%信頼区間：14.8;59.0）であり，T18 試験で 54 週まで clinical response が維持された被験者の割合の 100 mg 群及びプラセボ群の差 19.2%の 95%信頼区間（8.5;29.9）の下限値 8.5%を大きく上回った。

・ 維持期 30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合は，100 mg 群 50.0%（16/32 例）であり，プラセボ群 6.5%（2/31 例）と比べて高かった。

・ 維持期 30 及び 54 週ともに mucosal healing が認められた被験者の割合は，100 mg 群 59.4%（19/32 例）であり，プラセボ群 16.1%（5/31 例）と比べて高かった。

・ 維持期 0 週に clinical remission が認められていた被験者のうち，維持期 30 及び 54 週ともに clinical remission が認められた被験者の割合は，100 mg 群 64.3%（9/14 例）であり，プラセボ群 15.4%（2/13 例）と比べて高かった。

・ 維持期 0 週にコルチコステロイドを併用していた被験者のうち，維持期 54 週に clinical remission が認められ，かつコルチコステロイドを併用していなかった被験者の割合は，100 mg 群 55.6%（5/9 例）であり，プラセボ群 11.1%（1/9 例）と比べて高かった。

・ 導入期 0 週と比べて，維持期 0 週に IBDQ が 21 以上改善した被験者のうち，54 週の IBDQ も 21 以上改善していた被験者の割合は，100 mg 群 55.0%（11/20 例）であり，プラセボ群 22.2%（6/27 例）と比べて高かった。

なお，T18 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，100 mg 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【2.7.2.3.1.5 (1) 1)】。また，健康成人に 50 mg 又は 100 mg 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ることも既に確認している【初回申請時資料 2.7.2.3.7 (1) 1)】。

T18 試験及び UCO3001 試験の寛解維持期の有効性の結果は類似していると考えられる【2.7.3.3.2.2】こと，日本人の活動期 UC 患者に 100 mg を皮下投与したときの忍容性はおおむね良好であった【2.5.5.5.3.2】ことから，日本の寛解維持期の推奨用法・用量は，『初回投与 6 週目以降は 100 mg を 4 週に 1 回，皮下注射する』と設定した。

1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠

現行の使用上の注意 （2015 年 4 月改訂，第 7 版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所，取り消し線：削除個所）	設定根拠
【警告】	**【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。 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	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。 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	本剤の薬剤プロファイル，類薬の添付文書の記載に基づき設定した。

現行の使用上の注意 （2015年4月改訂，第7版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所，取り消し線：削除個所）	設定根拠
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レントゲン検査に加え、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。 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。 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すること。	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レントゲン検査に加え、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。 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。 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すること。 5. 潰瘍性大腸炎患者では、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。	
【効能・効果に関連する使用上の注意】	**【効能・効果に関連する使用上の注意】**	
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。 2. 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。 （「重要な基本的注意」の項参照）	関節リウマチ 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。 2. 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。 （「重要な基本的注意」の項参	類薬の添付文書の記載状況及び，実施した試験の被験者組入れ基準等を基に設定した。

現行の使用上の注意 （2015 年 4 月改訂，第 7 版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所，取り消し線：削除個所）	設定根拠
	照） 潰瘍性大腸炎 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。	
【用法・用量に関連する使用上の注意】	**【用法・用量に関連する使用上の注意】**	
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。（「その他の注意」の項参照） 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。 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。（「臨床成績」の項参照） 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。（「臨床成績」の項参照）	関節リウマチ 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。（「その他の注意」の項参照） 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。 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。（「臨床成績」の項参照） 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。（「臨床成績」の項参照） 潰瘍性大腸炎 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。	本剤の臨床試験の成績に基づき，本剤の投与継続に関して設定した。
【使用上の注意】	**【使用上の注意】**	
2. 重要な基本的注意 1）本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNFα（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。	**2. 重要な基本的注意** 1）本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNFα（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。	記載整備 2016 年 8 月に市販後における添付文書改訂を実施し、7)の記載変更を行った。

現行の使用上の注意 （2015年4月改訂，第7版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所，取り消し線：削除個所）	設定根拠
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。 2）本剤を含む抗TNF製剤で、悪性リンパ腫、白血病等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（「臨床成績」の項参照）。 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レントゲン検査に加え、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。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すること。 (1) 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 (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	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。 2）本剤を含む抗TNF製剤で、悪性リンパ腫、白血病~~等~~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（「臨床成績」の項参照）。 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レントゲン検査に加え、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。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すること。 (1) 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 (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	

現行の使用上の注意 （2015年4月改訂，第7版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所，取り消し線：削除個所）	設定根拠
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 また、本剤投与中も、胸部レントゲン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、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照） 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、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。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。また、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は、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。 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。 6）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、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	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 また、本剤投与中も、胸部レントゲン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、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照） 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、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。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。また、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は、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。 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。 6）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、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	

現行の使用上の注意 （2015 年 4 月改訂，第 7 版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所，取り消し線：削除個所）	設定根拠
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）本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）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、投与を中止すること。 8）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）を含むため、ラテックス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。 9）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。 10）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。	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、投与を中止すること。 8）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）を含むため、ラテックス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。 9）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。 10）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 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における安全性評価対象症例 581 例中 449 例（77.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、鼻咽頭炎 131 例（22.5%）、上気道感染 66 例（11.4%）、注射部位紅斑 54 例（9.3%）、注射部位反応 32 例（5.5%）、咽頭炎 32 例（5.5%）であった。（承認時）	**3. 副作用** 関節リウマチ 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における安全性評価対象症例 581 例中 449 例（77.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、鼻咽頭炎 131 例（22.5%）、上気道感染 66 例（11.4%）、注射部位紅斑 54 例（9.3%）、注射部位反応 32 例（5.5%）、咽頭炎 32 例（5.5%）であった。（承認時） 潰瘍性大腸炎 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	潰瘍性大腸炎の臨床試験の概要における発現頻度は T17，T18 試験及び UCO3001 試験において，ゴリムマブ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。

現行の使用上の注意 （2015 年 4 月改訂，第 7 版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所，取り消し線：削除個所）	設定根拠
	に実施した国際共同試験及び国内臨床試験における安全性評価対象症例 1357 例中 453 例(33.4%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、注射部位反応 40 例（2.9%）、発疹 36 例（2.7%）、鼻咽頭炎 35 例（2.6%）、上気道感染 30 例（2.2%）、細菌感染 23 例（1.7%）であった。日本人では 212 例中 66 例（31.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、注射部位反応 11 例（5.2%）、細菌感染 6 例（2.8%）、帯状疱疹 4 例（1.9%）、鼻咽頭炎 4 例（1.9%）、発疹 4 例（1.9%）であった。（効能追加申請時）	
1）重大な副作用 （1）**敗血症性ショック、敗血症（頻度不明）、肺炎（0.7%）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。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の適切な処置を行い、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。 （2）**間質性肺炎（0.7%）**：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注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、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。 （3）**結核（頻度不明）**：結核（播種性結核、肺外結核を含む）	**1）重大な副作用** （1）**敗血症性ショック、敗血症（頻度不明）、肺炎（~~0.7~~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。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の適切な処置を行い、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。 （2）**間質性肺炎（~~0.7~~0.5%）**：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注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、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。 （3）**結核（頻度不明）**：結核（播種性結核、肺外結核を含む）	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を対象とした T17, T18 試験の日本人データ及び UCO3001 試験においてゴリムマブ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。

現行の使用上の注意 （2015年4月改訂，第7版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所，取り消し線：削除個所）	設定根拠
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の適切な処置を行うこと。 (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の適切な処置を行うこと。 (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の適切な処置を行うこと。 (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の適切な処置を行うこと。 (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り、本剤初回投与後に発現した症例もある。観察を十分に行い、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。 (8) **ループス様症候群（頻度不明）**：ループス様症候群があらわれることがあるので、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。	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の適切な処置を行うこと。 (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の適切な処置を行うこと。 (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の適切な処置を行うこと。 (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の適切な処置を行うこと。 (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り、本剤初回投与後に発現した症例もある。観察を十分に行い、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。 (8) **ループス様症候群（頻度不明）**：ループス様症候群があらわれることがあるので、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。	

現行の使用上の注意 （2015年4月改訂，第7版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所，取り消し線：削除個所）	設定根拠

2）その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明注)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎、上気道感染、咽頭炎	細菌感染、気管支炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、口腔ヘルペス、膀胱炎、副鼻腔炎、扁桃炎、爪囲炎	インフルエンザ、ウイルス感染、蜂巣炎、膿瘍、喉頭炎、髄膜炎、侵襲性真菌感染、鼻炎、腎盂腎炎、ニューモシスティス症	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、ヒストプラスマ症、コクシジオイデス症
血液およびリンパ系障害		貧血		
免疫系障害		アレルギー反応		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（GPT）上昇	AST（GOT）上昇	
皮膚および皮下組織障害		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
全身障害および投与局所様態	注射部位反応(紅斑、硬結、そう痒感、蕁麻疹等)	発熱		

注）外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

2）その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明注)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎、上気道感染、~~咽頭炎~~	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~~	扁桃炎、爪囲炎、インフルエンザ、~~ウイルス感染、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、ヒストプラスマ症、コクシジオイデス症
血液およびリンパ系障害		~~貧血~~	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（GPT）上昇	AST（GOT）上昇	
皮膚および皮下組織障害		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
全身障害および投与局所様態	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

その他の副作用の頻度は、関節リウマチ承認時の集計及び潰瘍性大腸炎を対象としたT17, T18試験の日本人のデータ及びUCO3001試験においてゴリムマブ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。
2016年8月に市販後における添付文書改訂を実施し、その他の副作用にサルコイドーシスを追記した。

現行の使用上の注意 （2015 年 4 月改訂，第 7 版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所，取り消し線：削除個所）	設定根拠
	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。 注）外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用	
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、使用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。］	**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~~女性には、使用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。］	記載整備
9.その他の注意 1）本剤は、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。 2）本剤の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。 4）海外臨床試験における 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）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	**9.その他の注意** 1）~~本剤は、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。~~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。 2）本剤の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。 4) ~~海外臨床試験における 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。~~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。 （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	記載整備

現行の使用上の注意 （2015 年 4 月改訂，第 7 版）	使用上の注意（案） （下線：追記箇所，取り消し線：削除個所）	設定根拠
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 0.3（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。	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。	
【使用上の注意】上記以外の項目は 変更なし		

1.9　一般的名称に係る文書

初回承認申請資料【M1.13 CTD M1.9】参照。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，本申請に係る内容を次ページより示す。

【現行】

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ゴリムマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>別紙</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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 50 mg 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 100 mg 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 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>市販名：シンポニー皮下注 50 mg シリンジ（1 シリンジ 0.5 mL 中 50 mg 含有）
有効成分：ゴリムマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>毒　性</td><td>単回投与毒性
<table><tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量 1)
（mg/ kg）</th></tr><tr><td rowspan="2">サル</td><td>皮下</td><td>♂♀：>50</td></tr><tr><td>静脈内</td><td>♂♀：>50</td></tr></table>1)：単回投与毒性試験を実施していないため，6 カ月間反復投与毒性試験の初回投与時の結果から求めた。

反復投与毒性
<table><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>性別</th><th>投与量
（mg/ kg）</th><th>無毒性量
（mg/ kg）</th><th>主な所見</th></tr><tr><td rowspan="2">サル</td><td>6 カ月間，
週 2 回投与</td><td>皮下</td><td>♂♀</td><td>0, 25, 50</td><td>50</td><td>特記すべき所見なし</td></tr><tr><td>6 カ月間，
週 1 回投与</td><td>静脈内</td><td>♂♀</td><td>0, 25, 50</td><td>50</td><td>特記すべき所見なし</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）　449／581 例＝77.3%
［国内第 I 相試験（JNS012-JPN-01 試験及び JNS012-JPN-02 試験）及び国内第 II/III 相試験（JNS012-JPN-03 試験及び JNS012-JPN-04 試験の 52 週までの報告）］

<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>臨床検査値異常の種類</th><th>例数</th></tr><tr><td>鼻咽頭炎</td><td>131 例</td><td>肝機能検査異常</td><td>24 例</td></tr><tr><td>上気道の炎症</td><td>56 例</td><td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>17 例</td></tr><tr><td>注射部位紅斑</td><td>54 例</td><td>白血球数減少</td><td>13 例</td></tr><tr><td>咽頭炎</td><td>31 例</td><td>尿中血陽性</td><td>10 例</td></tr><tr><td>湿疹</td><td>23 例</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>9 例</td></tr><tr><td></td><td>等</td><td></td><td>等</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ヤンセンファーマ株式会社　製剤：製造</td></tr>
</table>

別紙

ゴリムマブ（遺伝子組換え）の重鎖（Heavy Chain）及び軽鎖（Light Chain）のアミノ酸配列

Heavy Chain

```
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFIFS SYAMHWVRQA PGNGLEWVAF MSYDGSNKKY  60
                          22-96
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDR GIAAGGNYYY YGMDVWGQGT 120

TVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP 180
                          153-209
AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA 240
                                                    LC      HC  HC
PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP 300
  N-Glycan                270-330
REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 360

PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT 420
               376-434
VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK                          456
```

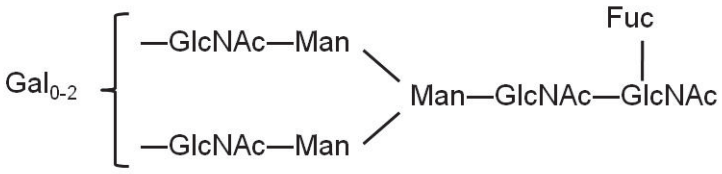
Light Chain

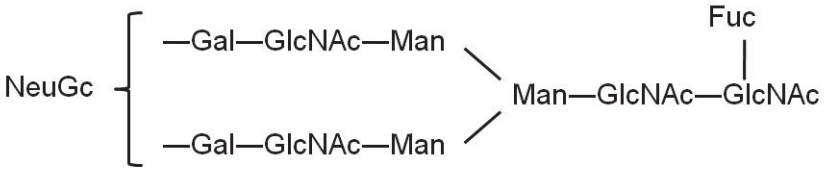
```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVY SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA  60
                          23-88
RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPPFTFG PGTKVDIKRT VAAPSVFIFP 120

PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL 180
               135-195
TLSKADYEKH KVYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC                           215
                                    HC
```

下線部：相補性決定部；H 鎖 N 末端：ピログルタミン酸；H 鎖 N306：糖鎖付加；H 鎖 K456：部分的欠落

主な糖鎖構造





【追加】

化学名・別名	
構造式	
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	市販名：シンポニー皮下注 100 mg シリンジ（1 シリンジ 1 mL 中 100 mg 含有） 有効成分：ゴリムマブ（遺伝子組換え）
毒　性	
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）453 例/1357 例＝33.4%（日本人集団：66 例/212 例＝31.1%） ［国際共同第 II/III 相臨床試験（C0524T17, C0524T18 試験），国内第 III 相臨床試験（CNTO148UCO3001 試験）］ 全体集団： 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類　例数 注射部位反応　40 例 発疹　36 例 鼻咽頭炎　35 例 上気道感染　30 例 細菌感染　23 例 等 日本人集団： 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類　例数 注射部位反応　11 例 細菌感染　6 例 帯状疱疹　4 例 鼻咽頭炎　4 例 発疹　4 例 等
会社	

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2 データ又は報告書			
3.2.P	m3-2-p-drug-product	社内資料	評価資料
3.2.A	m3-2-a-appendices	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.2 全臨床試験一覧表			
5.3 臨床試験報告書			
5.3.1 生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書			
5.3.1.4.1	Validation of a Method to Detect Antibodies to Golimumab (CNTO 148) in Human Serum Samples	Janssen Research & Development, LLC 社内資料	評価資料
5.3.1.4.2	Cross-Validation of a Method to Detect Antibodies to Golimumab (CNTO 148) in Serum Samples from Humans	Janssen Research & Development, LLC 社内資料	評価資料
5.3.1.4.3	A study to reanalyze banked serum samples from the C0524T16, C0524T17 and C0524T18 studies of ulcerative colitis to determine the presence of antibodies to golimumab using an improved assay format that is tolerant to product interference	Janssen Research & Development, LLC 社内資料	評価資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書			
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書			
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.3.1	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Golimumab following a Single Subcutaneous Administration of 200 or 400 mg Golimumab to Healthy Japanese and Caucasian Subjects	Janssen Research & Development, LLC 社内資料 試験番号：CNTO148NAP1001	評価資料
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書			
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic Report of Golimumab in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (C0524T16, C0524T17 and C0524T18)	Janssen Research & Development, LLC 社内資料	評価資料
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書			
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.1.1	A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Golimumab Induction Therapy, Administered Intravenously, in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Centocor Research & Development, Inc. 社内資料 試験番号：C0524T16	参考資料
5.3.5.1.2	A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Golimumab Induction Therapy, Administered Subcutaneously, in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Janssen Research & Development 社内資料 試験番号：C0524T17	評価資料
5.3.5.1.3-1	54-Week Clinical Study Report: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Golimumab Maintenance Therapy, Administered Subcutaneously, in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Janssen Research & Development, LLC 社内資料 試験番号：C0524T18	評価資料
5.3.5.1.3-2	End of Study (228-Week) Clinical Study Report: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Golimumab Maintenance Therapy, Administered Subcutaneously, in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Janssen Research & Development, LLC 社内資料 試験番号：C0524T18	評価資料
5.3.5.1.4	Re-analysis report for C0524T17 and C0524T18 54-Week	Janssen Pharmaceutical K.K. 社内資料 試験番号：C0524T17, C0524T18	評価資料
5.3.5.1.5-1	A Phase 3 Multicenter, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized-withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Golimumab Maintenance Therapy, Administered Subcutaneously, in Japanese Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Janssen Pharmaceutical K.K. 社内資料 試験番号：CNTO148UC03001	評価資料
5.3.5.1.5-2	End of Study (68-Week) Clinical Study Report: A Phase 3 Multicenter, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized-withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Golimumab Maintenance Therapy, Administered Subcutaneously, in Japanese Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Janssen Pharmaceutical K.K. 社内資料 試験番号：CNTO148UC03001	評価資料
5.3.5.2 非対照試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Safety: Treatment of Adult Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Janssen Research & Development, LLC 社内資料	参考資料
5.3.5.4 その他の試験報告書			
5.3.5.4.1	Serum Protein Expression in Ulcerative Colitis following Induction Treatment with Golimumab (C0524T16)	Janssen Research & Development, LLC 社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.4.2	A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Golimumab Induction Therapy, Administered Subcutaneously, in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Janssen Research & Development, LLC 社内資料	参考資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書			
5.3.6.1	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料
5.3.6.2	安全性定期報告書	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料
5.3.6.3	市販後に報告された重篤な有害事象一覧	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録			
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表			
5.3.7.1.1	5.3.3.3.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CNT0148NAP1001	評価資料
5.3.7.1.2	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：C0524T17	評価資料
5.3.7.1.3	5.3.5.1.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：C0524T18	評価資料
5.3.7.1.4	5.3.5.1.5に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CNT0148UC03001	評価資料
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表			
5.3.7.2.1	5.3.3.3.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CNT0148NAP1001	評価資料
5.3.7.2.2	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：C0524T17	評価資料
5.3.7.2.3	5.3.5.1.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：C0524T18	評価資料
5.3.7.2.4	5.3.5.1.5に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CNT0148UC03001	評価資料
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表			
5.3.7.3.1	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：C0524T17	評価資料
5.3.7.3.2	5.3.5.1.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：C0524T18	評価資料
5.3.7.3.3	5.3.5.1.5に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CNT0148UC03001	評価資料
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表			
5.3.7.4.1	5.3.3.3.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：CNT0148NAP1001	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.7.4.2	5.3.5.1.2に関する患者データー覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：C0524T17	評価資料
5.3.7.4.3	5.3.5.1.3に関する患者データー覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：C0524T18	評価資料
5.3.7.4.4	5.3.5.1.5に関する患者データー覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： CNT0148UC03001	評価資料
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図			
	該当資料なし		
5.4 参考文献			
5.4.1	参考文献	参考文献一覧表及び参考文献を添付	参考資料