

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

完全ヒト型可溶性TNF $\alpha$ /LT $\alpha$  レセプター製剤

エタネルセプト BS 皮下注 10mg シリンジ 1.0mL 「日医工」

エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「日医工」

エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「日医工」

エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「日医工」

Etanercept BS 10mg Syringe 1.0mL for S.C. Inj. "Nichiiko"

Etanercept BS 25mg Syringe 0.5mL for S.C. Inj. "Nichiiko"

Etanercept BS 50mg Syringe 1.0mL for S.C. Inj. "Nichiiko"

Etanercept BS 50mg PEN 1.0mL for S.C. Inj. "Nichiiko"

エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続2] 注射液

剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）			
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量			エタネルセプト（遺伝子組換え） [エタネルセプト後続2]	
	エタネルセプト BS 皮下注 10mg シリンジ 1.0mL 「日医工」	10mg/1.0mL		
	エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「日医工」	25mg/0.5mL		
	エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「日医工」	50mg/1.0mL		
	エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「日医工」	50mg/1.0mL		
一般名	和名：エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続2] 洋名：Etanercept (Genetical Recombination) [Etanercept Biosimilar 2]			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造販売 承認年月日	薬価基準 収載年月日	発売年月日
	エタネルセプト BS 皮下注 10mg シリンジ 1.0mL 「日医工」	2019年 3月26日	2019年 11月27日	2019年 11月27日
	エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「日医工」	2019年 3月26日	2019年 11月27日	2019年 11月27日
	エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「日医工」	2019年 3月26日	2019年 11月27日	2019年 11月27日
	エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「日医工」	2019年 3月26日	2019年 11月27日	2019年 11月27日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-215-071 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>			

本IFは2020年2月改訂（第2版，承認に伴う改訂）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は，医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

# IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

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

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

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

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

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

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### 〔IFの様式〕

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。  
ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

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

#### [IFの発行]

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

### 3. IFの利用にあたって

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

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013年4月改訂・一部改変)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	33
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	33
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	2	2. 薬理作用.....	33
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	38
1. 販売名.....	3	1. 血中濃度の推移・測定法.....	38
2. 一般名.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ.....	40
3. 構造式又は示性式.....	4	3. 吸収.....	40
4. 分子式及び分子量.....	5	4. 分布.....	40
5. 化学名（命名法）.....	5	5. 代謝.....	41
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号.....	5	6. 排泄.....	41
7. CAS 登録番号.....	5	7. トランスポーターに関する情報.....	41
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	6	8. 透析等による除去率.....	41
1. 物理化学的性質.....	6	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..	42
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	1. 警告内容とその理由.....	42
3. 有効成分の確認試験法.....	6	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	43
4. 有効成分の定量法.....	6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	43
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	7	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	43
1. 剤形.....	7	5. 慎重投与内容とその理由.....	43
2. 製剤の組成.....	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	44
3. 注射剤の調製法.....	8	7. 相互作用.....	46
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意.....	8	8. 副作用.....	46
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	9	9. 高齢者への投与.....	51
6. 溶解後の安定性.....	12	10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与.....	51
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	12	11. 小児等への投与.....	51
8. 生物学的試験法.....	12	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	52
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	12	13. 過量投与.....	52
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	13	14. 適用上の注意.....	52
11. 力価.....	13	15. その他の注意.....	52
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	13	16. その他.....	53
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	13	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	54
14. その他.....	13	1. 薬理試験.....	54
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	14	2. 毒性試験.....	54
1. 効能又は効果.....	14		
2. 用法及び用量.....	15		
3. 臨床成績.....	16		

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>56</b>	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容 .....	58
1. 規制区分 .....	56	14. 再審査期間 .....	58
2. 有効期間又は使用期限 .....	56	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ...	58
3. 貯法・保存条件 .....	56	16. 各種コード .....	58
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	56	17. 保険給付上の注意 .....	59
5. 承認条件等 .....	56	<b>XI. 文献</b> .....	<b>60</b>
6. 包装 .....	56	1. 引用文献 .....	60
7. 容器の材質 .....	57	2. その他の参考文献 .....	60
8. 同一成分・同効薬 .....	57	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>60</b>
9. 国際誕生年月日 .....	57	1. 主な外国での発売状況 .....	60
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ...	58	2. 海外における臨床支援情報 .....	60
11. 薬価基準収載年月日 .....	58	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>60</b>
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容 .....	58	その他の関連資料 .....	60

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エタネルセプトは、ヒト免疫グロブリンG1のFc領域にヒト腫瘍壊死因子II型受容体(TNFR II)の細胞外ドメインのサブユニット2個を遺伝子組換え技術で結合させた融合タンパク質であり、完全ヒト型可溶性TNF $\alpha$ /LT $\alpha$ (TNF $\beta$ ともいわれる)レセプター製剤である。

エタネルセプトのTNFR II部分が、TNF $\alpha$ 及びLT $\alpha$ に結合することで、細胞表面のTNFRとの結合を阻害して、抗リウマチ作用、抗炎症作用を発揮すると考えられている。

エタネルセプトは米国で初めて開発され、日本におけるエタネルセプト(遺伝子組換え)製剤としては、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)及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の治療薬として発売されている。

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」他3品目(以下、本剤)は、エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤のバイオ後続品として、YLバイオロジクス株式会社及び共和薬品工業株式会社が共同で開発を行った。

本剤は、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>と比較し、品質試験及び非臨床試験において同等/同質であること、日本人の健康成人男性を対象とした国内第I相試験において薬物動態の同等性が確認されたこと、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第III相試験において、同等の有効性と同様な安全性プロファイルを有していることが示されたことから、2018年3月に共和薬品工業株式会社が製造販売承認申請を行った。その後、2018年6月に、日医工株式会社は本剤の販売権を取得した。

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」・25mgシリンジ0.5mL「日医工」においては「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)及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」を、エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」・50mgペン1.0mL「日医工」においては「既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)」を効能・効果とするバイオ後続品として、2019年3月26日に承認を取得し、2019年11月27日に販売を開始した。

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」、エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「日医工」、エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」及びエタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「日医工」は共和薬品工業株式会社によって製造販売されていたが、2020年2月29日に日医工株式会社に製造販売承認が承継された。

Fc : Fragment crystallizable, TNFR : Tumor Necrosis Factor Receptor, TNF : Tumor Necrosis Factor, LT : Lymphotoxin  
注)「先行バイオ医薬品」はエタネルセプト(遺伝子組換え)製剤を指す(以降、特別な注記がない場合についても同様)。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、先行バイオ医薬品であるエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤のバイオ後続品である。
- (2) エタネルセプトBS皮下注「日医工」は、シリンジ製剤として10mgシリンジ1.0mL・25mgシリンジ0.5mL・50mgシリンジ1.0mLの3規格を用意している。
- (3) エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」及び25mgシリンジ0.5mL「日医工」はシリンジに目盛を付けることで、投与量の調整が可能で、かつ全量投与も可能な製剤とした。
- (4) エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「日医工」は、2ステップで自己注射可能なオートインジェクター製剤である。
- (5) 本剤は、先行バイオ医薬品とアミノ酸配列（一次構造）及びジスルフィド結合の位置が同一である。（4ページ参照）
- (6) *In vitro*試験において、本剤は先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>と同様に、ヒトTNF $\alpha$ 及びLT $\alpha$ に特異的に結合し、TNF $\alpha$ 及びLT $\alpha$ の生物活性を抑制することが確認された。（32～33ページ参照）
- (7) 健康成人男性を対象とした国内第I相試験において、本剤は先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>と同等の単回投与時の薬物動態を示すことが確認された。（15～17, 36～37ページ参照）
- (8) 関節リウマチ患者を対象とした国際共同第III相試験において、本剤は先行バイオ医薬品<sup>注3)</sup>と同等の有効性と同等な安全性プロファイルを示すことが確認された。（18～28ページ参照）
- (9) 本剤50mgを週1回投与された関節リウマチ患者を対象とした国際共同第III相試験において、安全性解析対象症例263例中68例（25.9%）に副作用及び臨床検査値異常が認められ、その主なものは、感染症<sup>注4)</sup> 36例（13.7%）、注射部位反応<sup>注5)</sup> 21例（8.0%）、白血球減少症4例（1.5%）、好中球減少症4例（1.5%）、発熱3例（1.1%）、上気道の炎症2例（0.8%）等であった。（承認時）

重大な副作用として、敗血症（頻度不明）<sup>注6)</sup>、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）（1.1%）、真菌感染症（0.4%）等の日和見感染症（0.4%）、結核（頻度不明）<sup>注6)</sup>、重篤なアレルギー反応（頻度不明）<sup>注6)</sup>、重篤な血液障害（頻度不明）<sup>注6)</sup>、脱髄疾患（頻度不明）<sup>注6)</sup>、間質性肺炎（0.4%）、抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明）<sup>注6)</sup>、肝機能障害（頻度不明）<sup>注6)</sup>、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）<sup>注6)</sup>、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）<sup>注6)</sup>、多形紅斑（頻度不明）<sup>注6)</sup>、抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎（頻度不明）<sup>注6)</sup>、急性腎障害（頻度不明）<sup>注6)</sup>、ネフローゼ症候群（頻度不明）<sup>注6)</sup>、心不全（頻度不明）<sup>注6)</sup>が報告されている。（44～48ページ参照）

TNF : Tumor Necrosis Factor, LT : Lymphotoxin, dsDNA : double strand DNA, ANCA : Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody

注1) 先行バイオ医薬品 : エンブレル®/Enbrel®（国内/米国, 欧州, インドで承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤）を指す。

注2) 先行バイオ医薬品 : エンブレル®（国内で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤）を指す。

注3) 先行バイオ医薬品 : Enbrel®（欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤）を指す。

注4) 鼻咽頭炎, 咽頭炎, 気管支炎, ニューモシスティス・イロベチイ肺炎, 副鼻腔炎, 尿路感染等

注5) 注射部位反応, 紅斑, 内出血, そう痒感

注6) 本剤の承認時の臨床試験で認められていないため頻度不明であるが、先行バイオ医薬品で認められているもの。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「日医工」

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「日医工」

#### (2) 洋名

Etanercept BS 10mg Syringe 1.0mL for S.C. Inj. “Nichiko”

Etanercept BS 25mg Syringe 0.5mL for S.C. Inj. “Nichiko”

Etanercept BS 50mg Syringe 1.0mL for S.C. Inj. “Nichiko”

Etanercept BS 50mg PEN 1.0mL for S.C. Inj. “Nichiko”

#### (3) 名称の由来

「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて（薬食審査発0214第1号，平成25年2月14日付）」に準拠

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続2]（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Etanercept（Genetical Recombination）[Etanercept Biosimilar 2]（JAN）

etanercept（INN）

#### (3) ステム

TNF拮抗剤：-nercept

TNF：Tumor Necrosis Factor

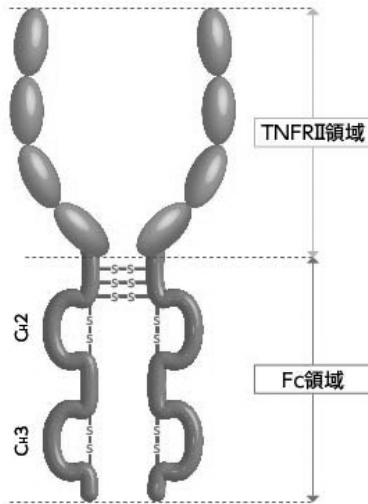


### 3. 構造式又は示性式

Fc領域のC<sub>H</sub>2領域にヒト免疫グロブリンG1特異的N結合糖鎖修飾部位を, 可溶性TNFR II 領域には2カ所のN結合糖鎖修飾部位と数カ所のO結合糖鎖修飾部位をもつタンパク質

#### アミノ酸配列及びジスルフィド結合

<構造>



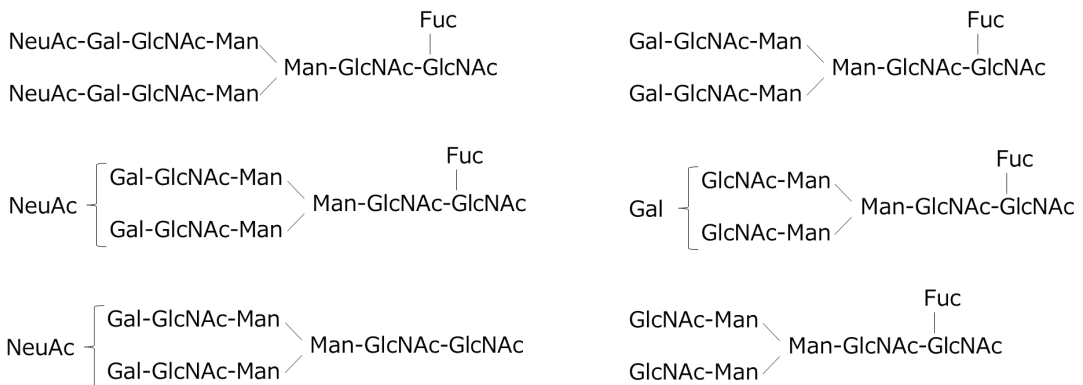
<アミノ酸配列・ジスルフィド結合>

LPAQVAFTPY	APEPGSTCRL	REYYDQTAQM	CCSKCSPGQH	AKVFCTKTS
TVCDSCEDST	YTQLWNWVPE	CLSCGSRCSS	DQVETQACTR	EQNRICTRP
GWYCALSKQE	GCRLCAPLRK	CRPGFGVARP	GTETSDVVK	PCAPGTFST
TSSTDICRPH	QICNVVAIPG	NASMDAVCTS	TSPTRSMAPG	AVHLPQPVST
RSQHTQPTPE	PSTAPSTSFL	LPMGPSPPAE	GSTGDEPKSC	DKTHTCPFCP
APELLGGPSV	FLFPPKPKDT	LMISRPEVT	CVVVDVSHED	PEVKFNWYVD
GVEVHNAKTK	PREEQYNSTY	RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA
PIEKTISKAK	GQPREPQVYT	LPPSREEMTK	NOVSLTCLVK	GFYPSDIAVE
WESNGQPENN	YKTPPVLDL	DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NVFSQCSVMHE
ALHNHYTQKS	LSLSPGK			

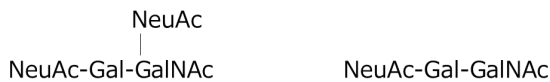
2

#### 主な糖鎖構造

##### N-結合型糖鎖



##### O-結合型糖鎖



Fc : Fragment crystallizable, TNFR : Tumor Necrosis Factor Receptor, NeuAc : N-Acetylneuraminic acid, Gal : Galactose, GlcNAc : N-Acetylglucosamine, Man : Mannose, GalNAc : N-Acetylgalactosamine, Fuc : Fucose

#### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>2224</sub>H<sub>3472</sub>N<sub>618</sub>O<sub>701</sub>S<sub>36</sub>

分子量：約150,000

総アミノ酸数：934個

#### 5. 化学名（命名法）

1-235-Tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236-467-immunoglobulin G1 (human  $\gamma$  1-chain Fc fragment) , dimer (INN)

#### 6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験番号：YLB113

#### 7. CAS 登録番号

185243-69-0（先行バイオ医薬品のCAS登録番号）

Fc：Fragment crystallizable

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

無色～淡黄色澄明の液である。

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当しない

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

pH : 6.1～6.5

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	製造方法	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	500L工程	36ヵ月間	変化なし
		1,000L工程	36ヵ月間	変化なし
加速試験	25±2℃ 60±5%RH	500L工程	6ヵ月間	不純物の増加
		1,000L工程	6ヵ月間	不純物の増加
苛酷試験	40±2℃	1,000L工程	28日間	不純物の増加

【試験項目】性状, pH, 純度試験, エンドトキシン, バイオバーデン, 生物活性, 定量法 【保存形態】ガラス容器

#### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動
- (2) ペプチドマップ
- (3) 液体クロマトグラフィー

#### 4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法（280nmにおけるタンパク質含量を測定）

SDS : Sodium Dodecyl Sulfate

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	エタネルセプトBS皮下注			
	10mgシリンジ 「日医工」	25mgシリンジ 「日医工」	50mgシリンジ 「日医工」	50mgペン 「日医工」
	1.0mL	0.5mL	1.0mL	1.0mL
剤型	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）			
性状	無色～淡黄色澄明の液			

###### (2) 溶液及び溶解時のpH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定なpH域等

販売名	エタネルセプトBS皮下注			
	10mgシリンジ 「日医工」	25mgシリンジ 「日医工」	50mgシリンジ 「日医工」	50mgペン 「日医工」
	1.0mL	0.5mL	1.0mL	1.0mL
pH	6.1～6.5			
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）			

###### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分（活性成分）の含量

販売名	エタネルセプトBS皮下注			
	10mgシリンジ 「日医工」	25mgシリンジ 「日医工」	50mgシリンジ 「日医工」	50mgペン 「日医工」
	1.0mL	0.5mL	1.0mL	1.0mL
有効成分 ・含量	エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続2]			
	10mg	25mg	50mg	50mg

1シリンジ又はペン中

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

## (2) 添加物

販売名	エタネルセプトBS皮下注			
	10mgシリンジ 「日医工」	25mgシリンジ 「日医工」	50mgシリンジ 「日医工」	50mgペン 「日医工」
	1.0mL	0.5mL	1.0mL	1.0mL
精製白糖	10mg	5mg	10mg	
グリシン	5.62mg	2.81mg	5.62mg	
クエン酸ナトリウム水和物	4.5mg	2.25mg	4.5mg	
塩化ナトリウム	3.8mg	1.9mg	3.8mg	
リン酸二水素ナトリウム	2.6mg	1.3mg	2.6mg	
塩酸	適量	適量	適量	
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	

1 シリンジ又はペン中

## (3) 電解質の濃度

該当資料なし

## (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## (5) その他

該当資料なし

## 3. 注射剤の調製法

該当しない

## 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」、25mgシリンジ0.5mL「日医工」、50mgシリンジ1.0mL「日医工」<sup>1)</sup>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	10mgシリンジ 1.0mLの結果	25mgシリンジ 0.5mLの結果	50mgシリンジ 1.0mLの結果
長期保存試験	5℃	シリンジ包装 (最終包装形態)	36ヵ月間	36ヵ月まで規格の範囲内		
加速試験	25℃ /60% RH	シリンジ包装 (最終包装形態)	6ヵ月間	3ヵ月まで規格の範囲内。6ヵ月の時点で、生物活性が規格を逸脱。	規格の範囲内	
苛酷試験	40℃ /75% RH	シリンジ包装 (最終包装形態)	28日間	規格の範囲内	14日間まで規格の範囲内。 28日目の時点で、純度試験において規格を逸脱。	
	紫外 /可視光を照射	シリンジ (曝光品)	200W・hr/m <sup>2</sup> 及び 120万lx・hr	純度試験において規格を逸脱。		
	最終包装形態 (遮光品)	規格の範囲内				

### 【試験項目】

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」、25mgシリンジ0.5mL「日医工」:

性状, 確認試験, pH, 浸透圧, 純度試験, エンドトキシン, 採取容量, 不溶性異物, 不溶性微粒子, 無菌試験#, 定量法, 生物活性 (# : 苛酷試験では実施せず)

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」:

性状, 確認試験, pH, 浸透圧, 純度試験, エンドトキシン, 採取容量#, 不溶性異物, 不溶性微粒子, 無菌試験##, 定量法, 生物活性 (# : 苛酷試験(温度)では実施せず, ## : 苛酷試験(光)では実施せず)

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「日医工」<sup>1)</sup>

(1) 加速試験 (25°C±2°C, 60%RH±5%RH) [最終包装形態：ペン包装] —：実施せず

測定項目		ロット 番号	保存期間				
			開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	RP-HPLC	Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合
	SDS-PAGE	Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合
pH		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	6.34 6.32 6.33	6.34 6.31 6.33	6.35 6.33 6.34	6.36 6.35 6.36	6.38 6.37 6.37
浸透圧		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	SE-HPLC	Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合
	HI-HPLC	Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	—	—	—	適合
採取容量		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合 規格外 適合
不溶性異物		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	—	—	—	適合
無菌		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	—	—	—	適合
定量法		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合
生物活性		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合
投与開始確認		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合
投与完了確認		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合 規格外 適合
ニードルシールド性		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合
排出時間		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合 規格外 適合

## (2) 長期保存試験 (5°C±3°C) [最終包装形態：ペン包装]

—：実施せず

測定項目		ロット 番号	保存期間							
			開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	RP-HPLC	Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SDS-PAGE	Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	6.34 6.32 6.33	6.35 6.34 6.34	6.39 6.37 6.38	6.36 6.35 6.37	6.38 6.37 6.37	6.38 6.35 6.36	6.38 6.38 6.38	6.35 6.34 6.34
浸透圧		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	SE-HPLC	Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	HI-HPLC	Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	—	—	—	—	適合	—	適合
採取容量		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性異物		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	—	—	—	適合	適合	適合	適合
無菌		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	—	—	—	—	適合	—	適合
定量法		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
生物活性		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
投与開始確認		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
投与完了確認		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
ニードルシールド性		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	—
排出時間		Y6M-1 Y6M-2 Y6M-3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合



## 6. 溶解後の安定性

該当資料なし

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

## 8. 生物学的試験法

比活性（マウス線維芽細胞株WEHI-13VAR細胞）

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 液体クロマトグラフィー

(2) SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動

SDS : Sodium Dodecyl Sulfate

**10. 製剤中の有効成分の定量法**

紫外可視吸光度測定法（280nmにおけるタンパク質含量を測定）

**11. 力価**

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

目的物質由来不純物：

エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続2] の切断体及び凝集体

工程由来不純物：

工程由来不純物	由来
宿主細胞由来タンパク質	チャイニーズハムスター卵巣細胞
宿主細胞由来DNA	チャイニーズハムスター卵巣細胞
残存プロテインA	精製工程におけるプロテインAアフィニティーカラム

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

該当資料なし

**14. その他**

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「日医工」

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）

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「日医工」

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

##### 効能共通

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

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。

##### 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

メトトレキサートの少量パルス療法を中核とする併用療法を行っても効果不十分あるいは治療不応の場合、本剤適応の可否を判断すること。

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は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合のみに本剤を投与すること。

#### 【解説】

本剤は、品質特性において先行バイオ医薬品と同質/同等であることが示され、健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験（YLB113-001）<sup>2)</sup>において生物学的同等性が確認され、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>においても臨床的同等性が検証された。したがって、先行バイオ医薬品の効能・効果（既存治療で効果不十分な関節リウマチにおける関節の構造的損傷の防止、及び既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）は本剤に外挿可能と考えた。

## 2. 用法及び用量

### 関節リウマチ

本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続2]として10～25mgを1日1回、週に2回、又は25～50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。

### 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

本剤を、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続2]として0.2～0.4mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射する。（小児の1回投与量は成人の標準用量（1回25mg）を上限とすること）

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 50mgシリンジ及び50mgペンは1回の投与量が50mgの患者にのみ投与すること。なお、1回に本剤の全量を使用すること。
2. 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]
3. 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。
4. 本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3～4日間隔とすること。

#### 【解説】

本剤は、品質特性において先行バイオ医薬品と同質/同等であることが示され、健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験（YLB113-001）<sup>2)</sup>において生物学的同等性が確認でき、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>においても臨床的同等性が検証された。したがって、先行バイオ医薬品の用法・用量は本剤に外挿可能と考えた。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

試験名	試験デザイン	目的	対象	概要	分類
国内第 I 相試験 [YLB113-001]	無作為化, 二重盲検, クロスオーバー	本剤25mgと先行バイオ医薬品 <sup>注1)</sup> 25mgを単回皮下投与した際の薬物動態及び安全性の検討	健康成人 男性60例	本剤25mgシリンジ又は先行バイオ医薬品 <sup>注1)</sup> (25mgシリンジ0.5mL) を単回皮下投与した。なお、休薬期間は28日間とした。	評価資料
国内第 I 相試験 [YLB113-004]	無作為化, 非盲検, クロスオーバー	本剤20mgと先行バイオ医薬品 <sup>注1)</sup> 20mgを単回皮下投与した際の薬物動態における同等性の検討	健康成人 男性60例	本剤10mgシリンジを2本又は先行バイオ医薬品 <sup>注1)</sup> (10mgバイアルを2本) を単回皮下投与した。なお、休薬期間は21日間とした。	評価資料
国内第 I 相試験 [YLB113-005]	無作為化, 非盲検, クロスオーバー	本剤10mg (2.5本) と本剤25mgを単回皮下投与した際の薬物動態における同等性の検討	健康成人 男性30例	本剤10mgシリンジを2.5本又は本剤25mgシリンジを1本, 単回皮下投与した。なお、休薬期間は28日間とした。	評価資料
国際共同 第III相試験 [YLB113-002] (海外データ 含む <sup>注2)</sup> )	多施設, 二重盲検, 無作為化, 並行群間 比較試験	メトトレキサート併用時の本剤50mg又は先行バイオ医薬品 <sup>注3)</sup> 50mgの投与24週における有効性及び安全性の比較, ならびに本剤の長期安全性及び免疫原性の評価を行う。	メトトレキサート治療で効果不十分な関節リウマチ患者500例	本剤50mgシリンジ又は先行バイオ医薬品 <sup>注3)</sup> (50mgシリンジ) を週1回, 24週間皮下投与した (ステージA)。ステージA終了後, 投与している薬剤を継続するステージB又は, 切替えるステージCに移行し, 両ステージ28週間皮下投与した。	評価資料
海外第 I 相試験 [LBC-P-020-13] (海外データ <sup>注4)</sup> )	無作為化, 非盲検, クロスオーバー	本剤50mgと先行バイオ医薬品 <sup>注5)</sup> 50mgを単回皮下投与した際の薬物動態, 薬力学及び安全性の検討	健康成人 男性58例	本剤50mgシリンジ又は先行バイオ医薬品 <sup>注5)</sup> (25mgシリンジ0.5mL) を単回皮下投与した。なお、休薬期間は28日間以上とした。	参考資料
国内第III相試験 [YLB113-003]	非盲検	本剤50mgの8週間皮下投与した際の安全性及びペン製剤のユーザビリティの検討	YLB113-002試験を完了した関節リウマチ患者35例	YLB113-002試験終了後に, 本剤50mgシリンジ又は50mgペンを週1回, 8週間皮下投与した。	参考資料

注1) 先行バイオ医薬品: エンブレル<sup>®</sup> (国内で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

注2) 試験実施国: 日本, スペイン, ハンガリー, ブルガリア, チェコ共和国, インド, ルーマニア, ラトビア, ウクライナ

注3) 先行バイオ医薬品: Enbrel<sup>®</sup> (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

注4) 試験実施国: インド

注5) 先行バイオ医薬品: Enbrel<sup>®</sup> (インドで承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

## (2) 臨床効果

### 国際共同第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>

一定用量のメトトレキサート療法を受けているにもかかわらず活動性を有する関節リウマチ患者を対象とした本剤（エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」）及び先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>（皮下注50mgシリンジ1.0mL）週1回投与の二重盲検比較試験（有効性解析対象例数517例）における投与24週のACR 20改善率を示す。

MH検定により地域間の調整を行った全地域における投与24週のACR 20改善率は、本剤群が83.3%（219/263例）、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>群が88.2%（224/254例）であり、ACR 20改善率の差は-4.8%、95%信頼区間は-10.81%～1.12%であった。ACR 20改善率の差の95%信頼区間が、あらかじめ設定した同等性許容域（±15%）の範囲内であったことから、本剤の有効性は先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>と同等であることが確認された。

投与24週におけるACR20改善率

	本剤群 (263例)	先行バイオ医薬品 <sup>注1)</sup> 群 (254例)
ACR 20改善率	83.3% (219/263例)	88.2% (224/254例)
ACR 20改善率の差 <sup>*</sup> [95%信頼区間]	-4.8 [-10.81～1.12]	

※：地域を層別因子としたMH検定により算出

## (3) 臨床薬理試験

### 1) 国内第Ⅰ相試験（YLB113-001）<sup>2)</sup>

試験デザイン	無作為化，二重盲検，クロスオーバー
目的	健康成人男性を対象に，本剤又は先行バイオ医薬品 <sup>注2)</sup> 25mg を単回皮下投与したときの薬物動態及び安全性を検討する。
対象	日本人健康成人男性 60 例
主な 選択基準	1) 20 歳以上 45 歳未満の健康成人男性 2) BMI が 18.5 以上，25.0 未満
主な 除外基準	1) スクリーニング検査時に HIV 抗体，HBs 抗原，HBc 抗体，HCV 抗体又は梅毒検査が陽性であった者 2) 感染症又は感染症が疑われる者 3) 結核の既往を有する者あるいは結核感染が疑われる者 4) 易感染性の状態にある者 5) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する者及び家族歴のある者 6) 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を有する者 7) 間質性肺炎の既往歴のある者 8) ラテックスにアレルギーの既往歴のある者 等

ACR：American College of Rheumatology, MH：Mantel-Haenszel, HIV：Human Immunodeficiency Virus, HBs：Hepatitis B Surface, HBc：Hepatitis B Core, HCV：Hepatitis C Virus

注1) 先行バイオ医薬品：Enbrel<sup>®</sup>（欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤）を指す。

注2) 先行バイオ医薬品：エンブレル<sup>®</sup>（国内で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤）を指す。

試験方法	スクリーニング期間の後、第Ⅰ期として、本剤（エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL「日医工」）又は先行バイオ医薬品 <sup>注1)</sup> （皮下注 25mg シリンジ 0.5mL）を単回皮下注射した。28 日間の休薬期間の後、第Ⅱ期として、本剤又は先行バイオ医薬品 <sup>注1)</sup> のうち、第Ⅰ期に投与していない薬剤を単回皮下注射した。
主な評価項目	主要評価項目：血清中エタネルセプトの $C_{max}$ 及び $AUC_t$ の生物学的同等性 副次評価項目：血清中エタネルセプトの $AUC_{inf}$ , $t_{max}$ , $t_{1/2}$ , $k_{el}$ , $V_d$ , $CL/F$ 安全性評価：有害事象、生理学的検査、心電図、臨床検査、抗薬物抗体
安全性	有害事象 <sup>注2)</sup> は、本剤群で10.2% (6/59例)、先行バイオ医薬品 <sup>注1)</sup> 群で20.0% (12/60例) に認められた。 副作用は、本剤群で8.5% (5/59例)、先行バイオ医薬品 <sup>注1)</sup> 群で15.0% (9/60例) に認められたが、いずれも先行バイオ医薬品の「使用上の注意」に記載されている副作用と同様なものであった。 また重篤な有害事象は、いずれにおいても認められなかった。

## 2) 国内第Ⅰ相試験 (YLB113-005) <sup>4)</sup>

試験デザイン	無作為化、非盲検、クロスオーバー
目的	健康成人男性を対象に、本剤 10mg (2.5 本) 又は本剤 25mg (1 本) を単回皮下投与したときの薬物動態を検討する。
対象	日本人健康成人男性 30 例
主な選択基準	20 歳以上 45 歳未満の健康成人男性
主な除外基準	1) スクリーニング検査時に HBs 抗原, HBc 抗体, HBs 抗体, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体又は梅毒検査が陽性であった者 2) 感染症又は感染症が疑われる者 3) 結核の既往を有する者あるいは結核感染が疑われる者 4) 易感染性の状態にある者 5) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する者及び家族歴のある者 6) 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を有する者 7) 間質性肺炎の既往歴のある者 8) ラテックスにアレルギーの既往歴のある者 等
試験方法	スクリーニング期間の後、第Ⅰ期として、本剤 10mg (エタネルセプト BS 皮下注 10mg シリンジ 1.0mL「日医工」) を 2.5 本、又は本剤 25mg (エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL「日医工」) を 1 本、単回皮下注射した。28 日間の休薬期間の後、第Ⅱ期として、本剤 10mg (2.5 本)、又は本剤 25mg (1 本) のうち、第Ⅰ期に投与していない薬剤を単回皮下注射した。

HBs : Hepatitis B Surface, HBc : Hepatitis B Core, HCV : Hepatitis C Virus, HIV : Human Immunodeficiency Virus

注1) 先行バイオ医薬品：Enbrel<sup>®</sup>（欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤）を指す。

注2) 有害事象のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与した後に、新規に発現した事象又は既存の状態の重症度が悪化したもの。

主な評価項目	主要評価項目：血清中エタネルセプトの $C_{max}$ 及び $AUC_t$ 副次評価項目：血清中エタネルセプトの $AUC_{inf}$ , $t_{max}$ , $t_{1/2}$ , $k_{el}$ , $CL/F$ 安全性評価：有害事象, 臨床検査, 生理学的検査, 心電図, 胸部 X 線
安全性	有害事象 <sup>注1)</sup> は, 本剤10mg (2.5本) 群で17.9% (5/28例), 本剤25mg (1本) 群で13.3% (4/30例) に認められた。 副作用は, 本剤10mg (2.5本) 群で3.6% (1/28例), 本剤25mg (1本) 群では認められなかった。本剤10mg (2.5本) 群の副作用は, 「使用上の注意」に記載されている既知の事象であった。 本治験で発現したすべての有害事象は非重篤であり, 適切な処置等を行い回復又は軽快が確認された。 また, 重篤な有害事象は認められなかった。

### 3) 免疫原性試験

健康成人男性58例を対象とした国内第 I 相試験 (YLB113-001)<sup>2)</sup> では, 本剤 (エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「日医工」) 及び先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup> (皮下注25mgシリンジ0.5mL) 投与後, 両製剤ともに抗薬物抗体の産生は認められなかった。

関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験<sup>3)</sup> では, 本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注3)</sup> を24週間投与したステージA (517例), ステージAから本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注3)</sup> を継続して28週間 (ステージA開始から52週間) 投与したステージB (464例) 及び, ステージAから本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注3)</sup> を切り替えて28週間 (ステージA開始から52週間) 投与したステージC (18例) においても, 本剤投与中における抗薬物抗体の発現率は1%未満であり, 中和抗体の発現は認められなかった。

### (4) 探索的試験

該当資料なし

注 1) 有害事象のうち, 治験薬を少なくとも 1 回投与した後に, 新規に発現した事象又は既存の状態の重症度が悪化したもの。

注 2) 先行バイオ医薬品: エンブレル® (国内で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

注 3) 先行バイオ医薬品: Enbrel® (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。



## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

### 2) 比較試験

#### 国際共同第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>

試験デザイン	多施設，二重盲検，無作為化，並行群間比較試験
目的	<p>メトトレキサートに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象に，メトトレキサートと併用して本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> 50mg を週 1 回皮下投与したときの投与 24 週における有効性及び安全性を検討する。</p> <p>[ステージ A]</p> <p>本剤と先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> の有効性，安全性，免疫原性を検討する。</p> <p>[ステージ B]</p> <p>本剤と先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> の長期安全性，免疫原性を検討する。</p> <p>[ステージ C]</p> <p>本剤と先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> の切替後の有効性，安全性，免疫原性を検討する。</p>
対象	<p>[ステージ A]</p> <p>米国リウマチ学会及び欧州リウマチ学会の RA 分類基準 (ACR/EULAR 2010) で関節リウマチと診断され，かつメトトレキサート (最適用量 6~25mg/週<sup>注2)</sup>，各国内の承認用量以下) が 3 ヶ月以上投与され，スクリーニング前 6 週間以上において用量が安定している 18~75 歳の患者 528 例</p> <p>[ステージ B]</p> <p>ステージ A の投与 24 週の評価を完遂し，重篤又は Grade3 以上の有害事象がなく，本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> に忍容性がある患者 471 例</p> <p>[ステージ C]</p> <p>ステージ A の投与 24 週の評価を完遂し，投与 12 週又は 24 週の DAS28 が 0.6 以上の減少があり，重篤又は Grade3 以上の有害事象がなく，本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup> に忍容性がある患者 18 例 (FAS)</p>

RA : Rheumatoid Arthritis, ACR : American College of Rheumatology, EULAR : European League Against Rheumatism, FAS : Full Analysis Set, DAS : Disease Activity Score

注 1) 先行バイオ医薬品 : Enbrel<sup>®</sup> (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

注 2) 本邦におけるメトトレキサートの「関節リウマチ」に関する用法・用量は，「通常，1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とし，1 週間単位の投与量を 1 回又は 2~3 回に分割して経口投与する。分割して投与する場合，初日から 2 日目にかけて 12 時間間隔で投与する。1 回又は 2 回分割投与の場合は残りの 6 日間，3 回分割投与の場合は残りの 5 日間は休薬する。これを 1 週間ごとに繰り返す。なお，患者の年齢，症状，忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが，1 週間単位の投与量として 16mg を超えないようにする。」である。

<p style="text-align: center;">主な 選択基準</p>	<p>[ステージ A]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18 歳以上 75 歳以下の成人男女</li> <li>2) 米国リウマチ学会及び欧州リウマチ学会の RA 分類基準 (ACR/EULAR 2010) で関節リウマチと診断された患者</li> <li>3) 圧痛関節が 6 以上、腫脹関節が 6 以上 (68 関節の圧痛関節数と 66 関節の腫脹関節数に基づく) 及び DAS28 スコア 3.2 以上の患者</li> <li>4) 改訂 ACR 基準に基づき Class I, II, III に分類される患者</li> <li>5) メトトレキサート (最適用量 6~25mg/週<sup>注1)</sup>, 各国内の承認用量以下) を 3 ヶ月以上投与され、スクリーニング前 6 週間以上用量が安定している患者</li> <li>6) メトトレキサート以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) の投与を中止しており、試験開始 2 週間前以上又は 5 半減期前以上 (いずれか長い方) の休薬期間を完了している患者</li> </ol> <p>[ステージ B]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ステージ A の投与 24 週の評価を完遂し、ステージ B を継続する意思のある患者</li> <li>2) 治験薬に関連した重篤な有害事象又は未回復の Grade 3 以上の有害事象がなく、ステージ A で本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup> に忍容性がある患者</li> </ol> <p>[ステージ C]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ステージ A の投与 24 週の評価を完遂し、投与 12 週又は 24 週の DAS28 が 0.6 以上減少した患者</li> <li>2) 治験薬に関連した重篤な有害事象又は未回復の Grade 3 以上の有害事象がなく、ステージ A で本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup> に忍容性がある患者</li> </ol>
<p style="text-align: center;">主な 除外基準</p>	<p>[ステージ A]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ラテックスにアレルギーのある患者 (シリンジの針用のキャップはラテックスを含むため)</li> <li>2) スクリーニング前 3 ヶ月以内に急性又は慢性の局所性又は播種性感染症又は敗血症を起こした患者、又は反復感染歴のある患者、あるいは感染症や敗血症の発症のリスクが上昇している患者 (及び日本のみでは、<math>\beta</math>-D-グルカン検査陽性の患者)</li> <li>3) 活動性結核、治療不十分な活動性結核の既往、潜在性活動性結核の患者、又は活動性結核発症リスクのある患者及び活動性結核検査が陰性でない患者</li> <li>4) スクリーニング前 12 ヶ月以内に生来の関節の化膿性関節炎を起こした患者、又は人工関節の化膿性関節炎の既往のある患者</li> </ol>

RA : Rheumatoid Arthritis, ACR : American College of Rheumatology, EULAR : European League Against Rheumatism, DAS : Disease Activity Score, DMARD : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug

注 1) 本邦におけるメトトレキサートの「関節リウマチ」に関する用法・用量は、「通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とし、1 週間単位の投与量を 1 回又は 2~3 回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から 2 日目にかけて 12 時間間隔で投与する。1 回又は 2 回分割投与の場合は残りの 6 日間、3 回分割投与の場合は残りの 5 日間は休薬する。これを 1 週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1 週間単位の投与量として 16mg を超えないようにする。」である。

注 2) 先行バイオ医薬品 : Enbrel<sup>®</sup> (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

<p>主な除外基準</p>	<p>5) 他のリウマチ性疾患, 自己免疫疾患, 結合組織疾患又は免疫不全症と診断された患者</p> <p>6) スクリーニング前の5年以内に活動性の悪性腫瘍のある患者又は悪性腫瘍の既往のある患者</p> <p>7) 血液疾患の既往のある患者</p> <p>8) 何らかの自己免疫疾患に対して他の生物学的製剤の投与を受けた患者</p> <p>9) 重篤な全身感染症の患者</p> <p>10) クラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全 (NYHA 基準の定義による) の患者</p> <p>11) 心電図所見に臨床的に有意な異常のある患者</p> <p>12) ヘモグロビン<math>\leq</math>8g/dL, 血小板数<math>\leq</math>125,000/mm<sup>3</sup>, 白血球数<math>\leq</math>3,500/mm<sup>3</sup>, リンパ球数<math>\leq</math>1,000 個/mm<sup>3</sup>, AST/ALT/ALP<math>\geq</math>3<math>\times</math>正常値上限, 又は血清総ビリルビン<math>\geq</math>2<math>\times</math>正常値上限, 血清クレアチニン<math>\geq</math>2mg/dL と, スクリーニング臨床検査値が異常な患者 等</p> <p>[ステージ C] DAS28 が改善しないか, ステージ B への組み入れを希望している患者</p>
<p>試験方法</p>	<p>スクリーニング期間の後, 本剤(エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「日工工」) 又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> (皮下注 50mg シリンジ 1.0mL) を下記の方法にて皮下注射により投与した。</p> <p>The flowchart illustrates the trial design over a 52-week period. It begins with a -6 week screening period where 517 patients were randomized. At week 0, patients are assigned to Stage A, receiving either the study drug (263 patients) or a lead-in biologic (254 patients). At week 24, a primary evaluation period occurs. Patients in the study drug group are further divided into Stage B (continued treatment, 235 patients) or Stage C (switch to lead-in biologic, 8 patients). Patients in the lead-in biologic group are divided into Stage B (continued treatment, 229 patients) or Stage C (switch to study drug, 10 patients). All patients receive MTX6~25mg/week throughout the trial.</p>

NYHA : New York Heart Association, DAS : Disease Activity Score, FAS : Full Analysis Set, MTX : Methotrexate

注) 先行バイオ医薬品 : Enbrel<sup>®</sup> (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

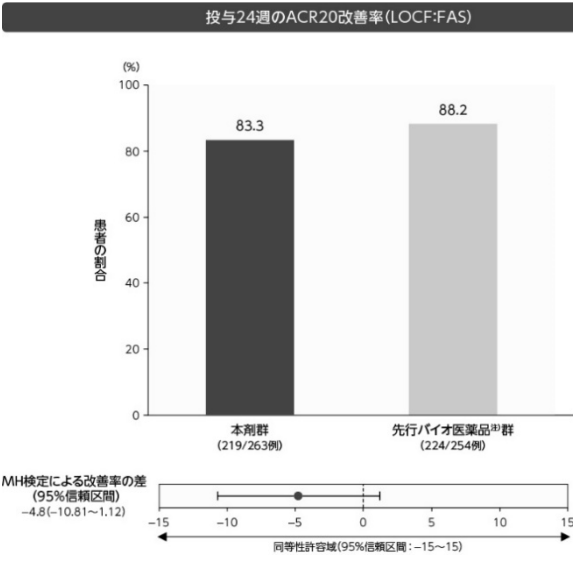
[ステージ A (FAS)]			
		本剤群 (n=263)	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> 群 (n=254)
年齢 [歳] <sup>※1</sup>		52.0±12.5	52.6±11.5
性別 <sup>※2</sup>	男性	63 (24.0)	51 (20.1)
	女性	200 (76.0)	203 (79.9)
地域 <sup>※2</sup>	日本	131 (49.8)	129 (50.8)
	欧州	116 (44.1)	109 (42.9)
	インド	16 (6.1)	16 (6.3)
体重 [kg] <sup>※1</sup>		66.0±16.7	66.1±16.0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] <sup>※1</sup>		24.8±5.24	25.0±5.14
ACR 機能分類 <sup>※2</sup>	クラス I	38 (14.4)	40 (15.7)
	クラス II	180 (68.4)	173 (68.1)
	クラス III	45 (17.1)	41 (16.1)
DAS28 <sup>※2</sup>	5.1 以下	86 (32.7)	80 (31.5)
	5.1 超	177 (67.3)	174 (68.5)
68 関節における圧痛関節数 <sup>※1,3</sup>		18.1±10.0	18.9±10.4 <sup>※4</sup>
66 関節における腫脹関節数 <sup>※1,3</sup>		13.3±7.1	14.2±7.2 <sup>※4</sup>
患者による疼痛評価 (VAS) <sup>※1,3</sup>		60.6±22.3 <sup>※5</sup>	63.1±21.8 <sup>※4</sup>
患者による疾患活動性の 全般的評価 (VAS) <sup>※1,3</sup>		61.3±21.5	63.4±21.6 <sup>※4</sup>
医師による疾患活動性の 全般的評価 (VAS) <sup>※1,3</sup>		59.8±19.1	60.6±19.7 <sup>※4</sup>
HAQ-DI <sup>※1,3</sup>		1.06±0.71	1.13±0.68 <sup>※4</sup>
CRP [mg/dL] <sup>※1,3</sup>		1.30±2.08 <sup>※6</sup>	1.02±1.46 <sup>※7</sup>
ESR [mm/hr] <sup>※1,3</sup>		35.5±21.4 <sup>※8</sup>	32.8±20.6 <sup>※9</sup>
[ステージ B (FAS)]			
		本剤継続群 (n=235)	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> 継続群 (n=229)
年齢 [歳] <sup>※1</sup>		51.6±12.4	52.4±11.5
性別 <sup>※2</sup>	男性	58 (24.7)	45 (19.7)
	女性	177 (75.3)	184 (80.3)
地域 <sup>※2</sup>	日本	124 (52.8)	123 (53.7)
	欧州	97 (41.3)	93 (40.6)
	インド	14 (6.0)	13 (5.7)
体重 [kg] <sup>※1</sup>		65.3±16.2	65.9±16.0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] <sup>※1</sup>		24.7±5.14	25.0±5.22
ACR 機能分類 <sup>※2</sup>	クラス I	36 (15.3)	37 (16.2)
	クラス II	161 (68.5)	157 (68.6)
	クラス III	38 (16.2)	35 (15.3)
DAS28 <sup>※2</sup>	5.1 以下	80 (34.0)	73 (31.9)
	5.1 超	155 (66.0)	156 (68.1)
68 関節における圧痛関節数 <sup>※1,3</sup>		17.8±10.0	18.5±10.2 <sup>※10</sup>
66 関節における腫脹関節数 <sup>※1,3</sup>		13.3±6.8	14.2±7.1 <sup>※10</sup>
患者による疼痛評価 (VAS) <sup>※1,3</sup>		60.8±22.1 <sup>※11</sup>	63.1±22.1 <sup>※10</sup>
患者による疾患活動性の 全般的評価 (VAS) <sup>※1,3</sup>		61.3±21.4	63.4±22.0 <sup>※10</sup>
医師による疾患活動性の 全般的評価 (VAS) <sup>※1,3</sup>		59.7±19.6	60.9±20.1 <sup>※10</sup>
HAQ-DI <sup>※1,3</sup>		1.04±0.71	1.10±0.68 <sup>※10</sup>
CRP [mg/dL] <sup>※1,3</sup>		1.16±1.82 <sup>※12</sup>	0.992±1.47 <sup>※13</sup>
ESR [mm/hr] <sup>※1,3</sup>		35.1±21.6 <sup>※14</sup>	32.3±19.5 <sup>※15</sup>

患者背景

※1：平均値±標準偏差，※2：n (%)，※3：初回投与日，※4：n=253，※5：n=262，  
 ※6：n=258，※7：n=249，※8：n=161，※9：n=164，※10：n=228，※11：n=234，  
 ※12：n=231，※13：n=224，※14：n=144，※15：n=149

FAS：Full Analysis Set，BMI：Body Mass Index，ACR：American College of Rheumatology，VAS：Visual Analogue Scale，DAS：Disease Activity Score，HAQ-DI：Health Assessment Questionnaire Disability Index，CRP：C-Reactive Protein，ESR：Erythrocyte Sedimentation Rate

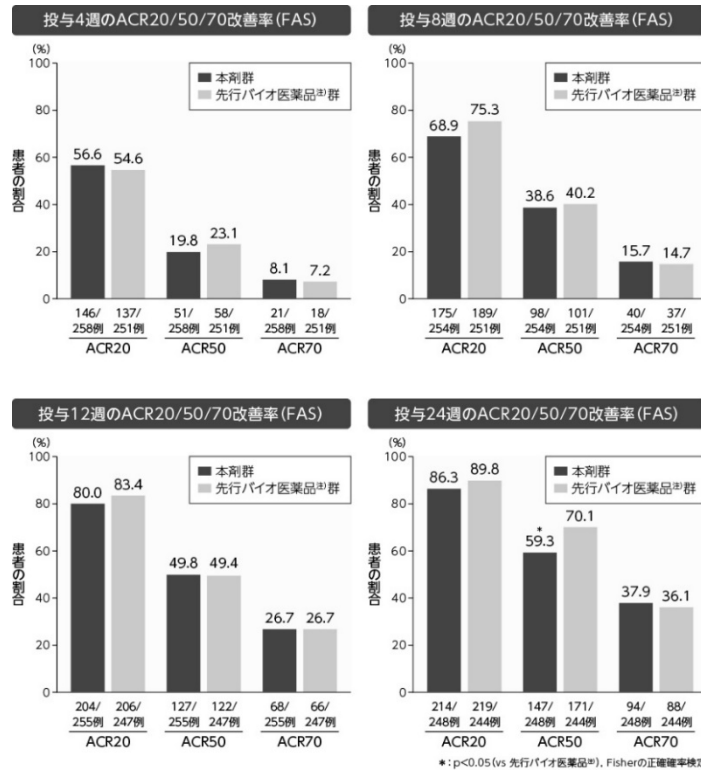
注) 先行バイオ医薬品：Enbrel<sup>®</sup> (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

<p>主な 評価項目</p>	<p>[ステージ A] 主要評価項目（検証的解析項目）：投与 24 週の ACR 20 改善率 副次評価項目：  <ul style="list-style-type: none"> <li>投与 4, 8, 12 週の ACR 20 改善率</li> <li>投与 4, 8, 12, 24 週の ACR 50/70 改善率</li> <li>投与 4, 8, 12, 24 週の DAS28 スコアの改善</li> <li>安全性評価（有害事象, 身体診察, バイタルサイン, 心電図, 臨床検査, 注射部位評価）, 免疫原性</li> </ul>           その他の評価項目：  <ul style="list-style-type: none"> <li>投与 4, 8, 12, 24 週の疾患活動性, EULAR 改善基準, ACR コアセット</li> </ul>           [ステージ B, C] 副次評価項目（ステージ B, C）：  <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性評価（有害事象, 身体診察, バイタルサイン, 心電図, 臨床検査, 注射部位評価）, 免疫原性</li> </ul>           探索的評価項目（ステージ B）：  <ul style="list-style-type: none"> <li>投与 24, 36, 44, 52 週の ACR 20/50/70 改善率</li> <li>投与 24, 36, 44, 52 週の DAS28 スコアの改善</li> </ul> </p>
<p>結果</p>	<p><u>[ステージ A] 主要評価項目（検証的解析項目）：投与 24 週の ACR 20 改善率（LOCF：FAS）</u>            投与 24 週の ACR 20 改善率は、本剤群で 83.3%、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群で 88.2%であった。MH 検定による地域調整後の本剤群と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群の ACR 20 改善率の差（95%信頼区間）は-4.8%（-10.81～1.12%）であった。ACR 20 改善率の差の 95%信頼区間が、あらかじめ設定した同等性許容域（±15%）の範囲内であったため、本剤は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>と同等であることが検証された。</p>  <p>The figure consists of two parts. The top part is a bar chart titled '投与24週のACR20改善率(LOCF:FAS)'. The y-axis is labeled '患者の割合' (Percentage of patients) and ranges from 0 to 100. The x-axis shows two groups: '本剤群 (219/263例)' with a rate of 83.3% and '先行バイオ医薬品<sup>甲</sup>群 (224/254例)' with a rate of 88.2%. The bottom part is a forest plot showing the difference in improvement rates between the groups. The y-axis is 'MH検定による改善率の差 (95%信頼区間) -4.8(-10.81~1.12)'. The x-axis ranges from -15 to 15. A horizontal line represents the 95% confidence interval from -10.81 to 1.12, with a central dot at -4.8. A vertical line at 0 represents the point estimate. A horizontal double-headed arrow at the bottom indicates the '同等性許容域(95%信頼区間: -15~15)' (equivalence margin).</p>

ACR : American College of Rheumatology, DAS : Disease Activity Score, EULAR : European League Against Rheumatism, MH : Mantel-Haenszel, LOCF : Last Observation Carried Forward, FAS : Full Analysis Set  
 注) 先行バイオ医薬品 : Enbrel<sup>®</sup> (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

[ステージ A] 副次評価項目：投与 4, 8, 12, 24 週の ACR 20/50/70 改善率 (FAS)

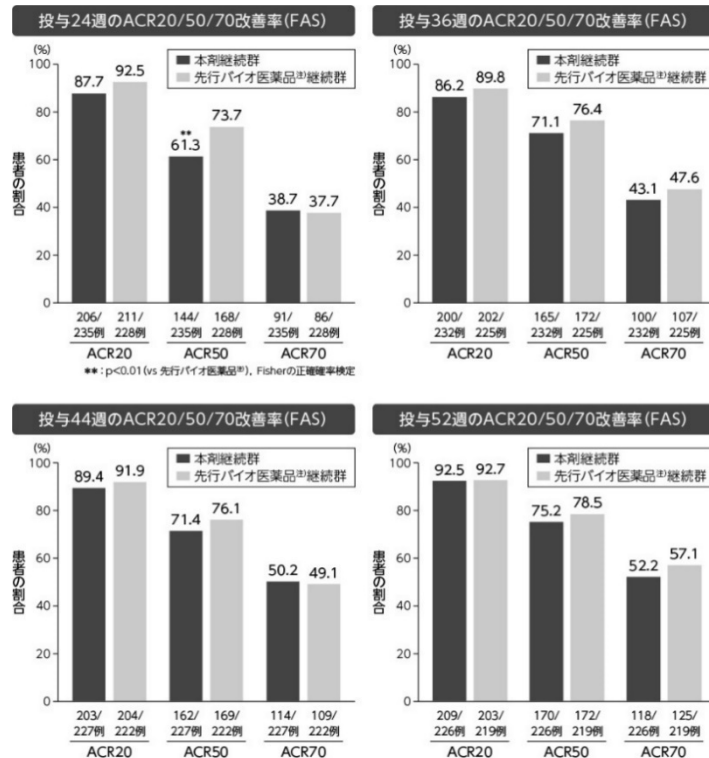
投与 4, 8, 12, 24 週の ACR 20/50/70 改善率は、以下に示す通りであった。



結果

[ステージ B] 探索的評価項目：投与 24, 36, 44, 52 週の ACR 20/50/70 改善率 (FAS)

投与 24, 36, 44, 52 週の ACR 20/50/70 改善率の推移は、以下に示す通りであった。

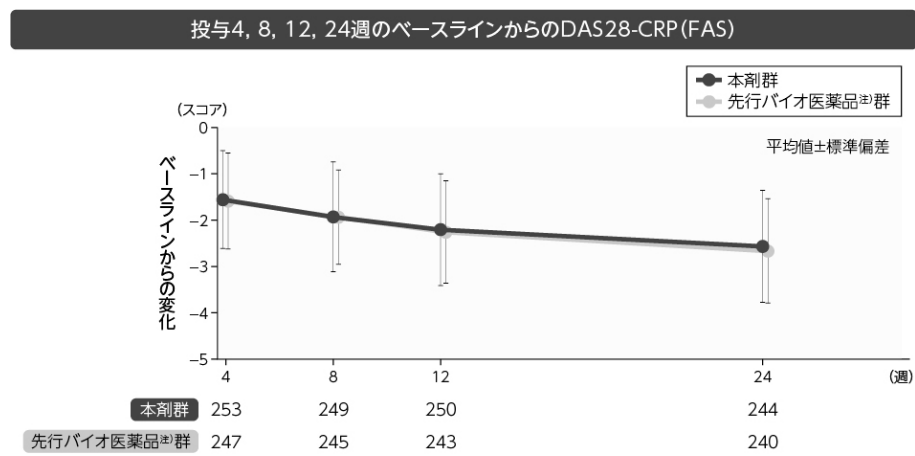


ACR : American College of Rheumatology, FAS : Full Analysis Set

注) 先行バイオ医薬品 : Enbrel<sup>®</sup> (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

[ステージ A] 副次評価項目 サブグループ解析※: 投与 4, 8, 12, 24 週の DAS28-CRP スコアの改善 (FAS)

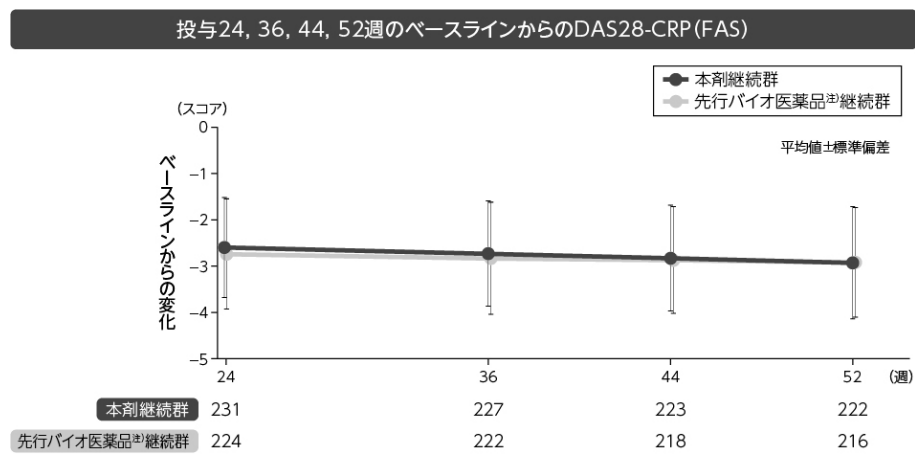
投与 4, 8, 12, 24 週の DAS28-CRP は、ベースラインから経時的に減少し、投与 24 週では本剤群で $-2.57 \pm 1.20$ 、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群で $-2.67 \pm 1.12$ であった。



結果

[ステージ B] 探索的評価項目 サブグループ解析※: 投与 24, 36, 44, 52 週の DAS28-CRP スコアの改善 (FAS)

投与 24, 36, 44, 52 週のベースラインからの DAS28-CRP の変化量は、以下に示す通りであった。



※: 照会事項により事後解析したデータである。

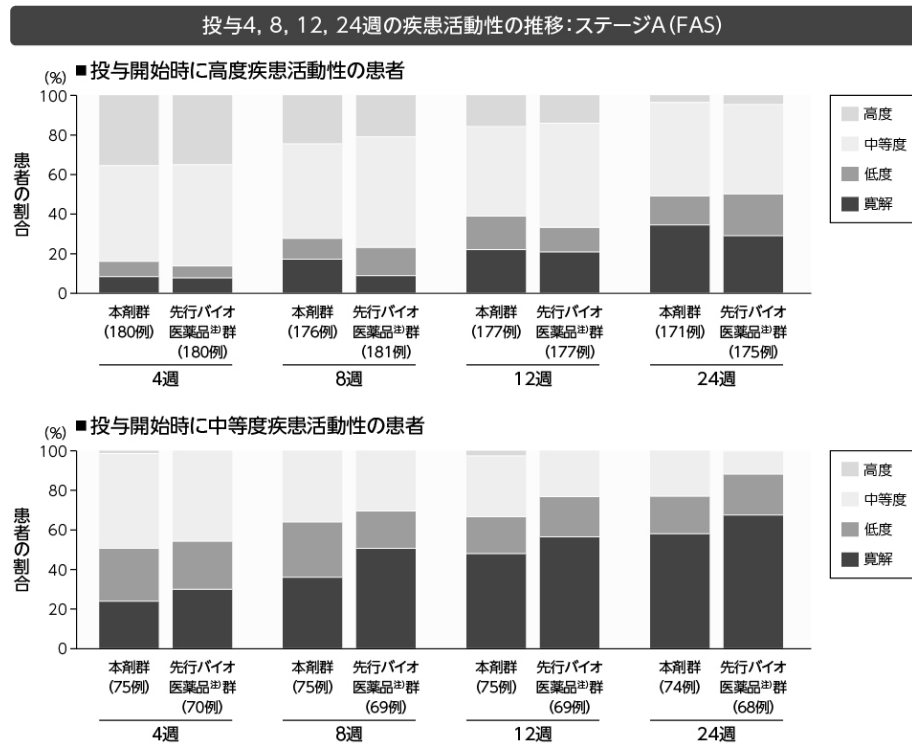
DAS : Disease Activity Score, CRP : C-Reactive Protein, FAS : Full Analysis Set

注) 先行バイオ医薬品 : Enbrel<sup>®</sup> (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

結果

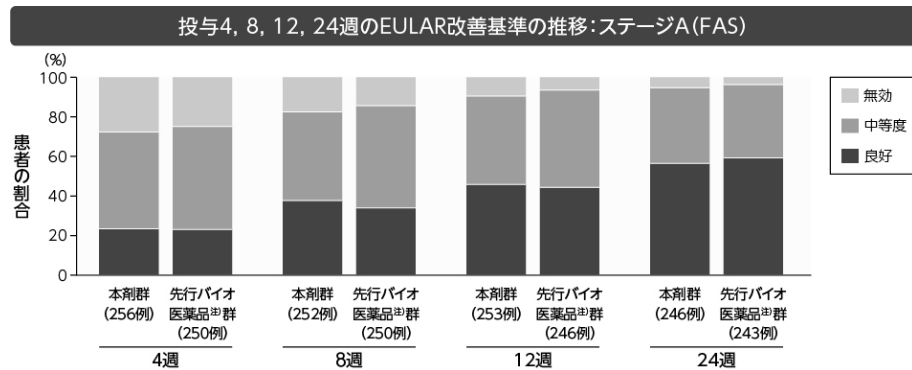
[ステージ A] その他の評価項目 サブグループ解析：投与 4, 8, 12, 24 週の疾患活動性の推移 (FAS)

投与開始時に高度及び中等度疾患活動性の患者の投与 4, 8, 12, 24 週の疾患活動性の推移は、以下に示す通りであった。



[ステージ A] その他の評価項目：投与 4, 8, 12, 24 週の EULAR 改善基準の推移 (FAS)

投与 4, 8, 12, 24 週の EULAR 改善基準は、以下に示す通りであった。



FAS : Full Analysis Set, EULAR : European League Against Rheumatism

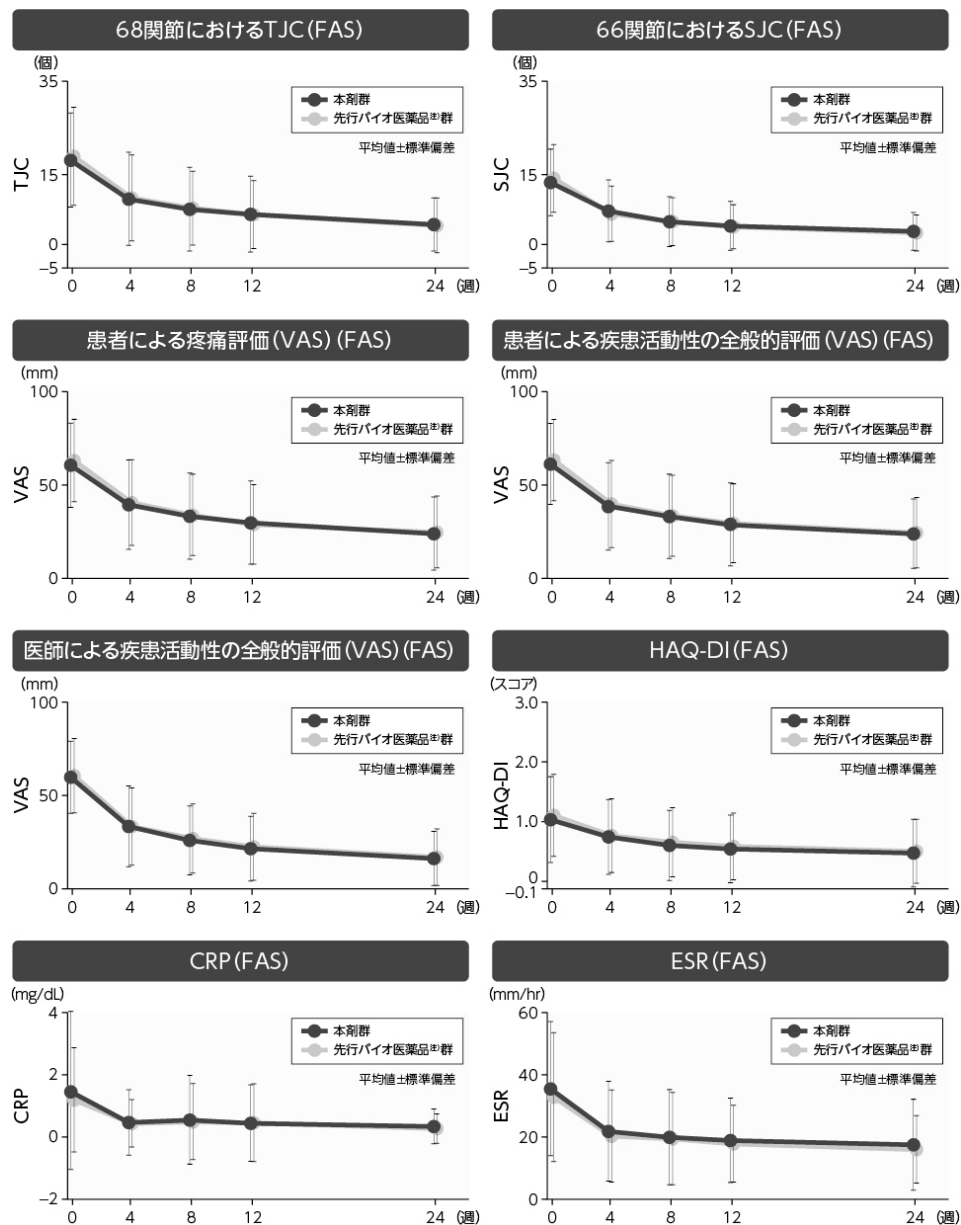
注) 先行バイオ医薬品 : Enbrel® (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。



[ステージA] その他の評価項目：投与 4, 8, 12, 24 週の ACR コアセット (FAS)

投与 4, 8, 12, 24 週の ACR コアセットは、以下に示す通りであった。

結果



<投与 0, 4, 8, 12, 24 週の症例数>

【68 関節における圧痛関節数, 66 関節における腫脹関節数, 患者による疼痛評価, 患者による疾患活動性の全般的評価, 医師による疾患活動性の全般的評価, HAQ-DI】

本剤群：263<sup>※1</sup>, 258, 255<sup>※2</sup>, 255, 248 例/先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群：253, 252, 252, 248, 245 例

【CRP】本剤群：100, 100, 100, 100, 97 例/先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群：88, 88, 88, 87, 85 例

【ESR】本剤群：161, 158, 155, 155, 151 例/先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群：164, 164, 164, 161, 160 例

※1：262 例（患者による疼痛評価）

※2：254 例（患者による疼痛評価, 患者による疾患活動性の全般的評価, HAQ-DI）

FAS : Full Analysis Set, ACR : American College of Rheumatology, VAS : Visual Analogue Scale, HAQ-DI : Health Assessment Questionnaire Disability Index, CRP : C-Reactive Protein, ESR : Erythrocyte Sedimentation Rate  
注) 先行バイオ医薬品 : Enbrel<sup>®</sup> (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

[ステージA] その他の評価項目 サブグループ解析：投与24週のACR20改善率の部分集団の検討（FAS）								
投与24週のACR20改善率は、以下に示す通りであった。								
層別因子	投与群	症例数	改善症例数 (%) ※1	改善率の差 [95%信頼区間]	改善率の差※2 [95%信頼区間]	p値※3		
地域								
日本	本剤群	131	114(87.0)	-6.0	-4.8 [-10.81~1.12]	0.527		
	先行バイオ医薬品群 <sup>注)</sup>	129	120(93.0)	[-13.24~1.24]				
インド	本剤群	16	13(81.3)	6.3				
	先行バイオ医薬品群 <sup>注)</sup>	16	12(75.0)	[-22.31~34.81]				
欧州	本剤群	116	92(79.3)	-5.1				
	先行バイオ医薬品群 <sup>注)</sup>	109	92(84.4)	[-15.13~4.94]				
年齢								
65歳未満	本剤群	221	184(83.3)	-5.1	-4.9 [-10.92~1.09]	0.866		
	先行バイオ医薬品群 <sup>注)</sup>	215	190(88.4)	[-11.64~1.41]				
65歳以上	本剤群	42	35(83.3)	-3.8				
	先行バイオ医薬品群 <sup>注)</sup>	39	34(87.2)	[-19.24~11.55]				
DAS28								
5.1以下	本剤群	86	75(87.2)	1.0			-4.9 [-10.96~1.08]	0.198
	先行バイオ医薬品群 <sup>注)</sup>	80	69(86.3)	[-9.37~11.29]				
5.1超	本剤群	177	144(81.4)	-7.7				
	先行バイオ医薬品群 <sup>注)</sup>	174	155(89.1)	[-15.10~-0.35]				

※1：ACR20改善基準を満たす症例数及びその割合

※2：MH検定による改善率の差

※3：Breslow-Day検定による均質性

ACR：American College of Rheumatology, DAS：Disease Activity Score

注) 先行バイオ医薬品：Enbrel<sup>®</sup>（欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤）を指す。

安全性	<p><b>[ステージA]</b></p> <p>ステージAにおける有害事象<sup>注1)</sup>は、本剤群で55.5% (146/263例)、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>群で65.7% (167/254例)に認められた。</p> <p>副作用は、本剤群で22.1% (58/263例)、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>群で36.2% (92/254例)に認められた。主な副作用は、本剤群で鼻咽頭炎及び注射部位反応が各3.8% (10/263例)であり、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>群で注射部位反応が13.4% (34/254例)、注射部位紅斑が9.1% (23/254例)、鼻咽頭炎が4.7% (12/254例)、注射部位そう痒感が3.1% (8/254例)、肝機能異常が2.0% (5/254例)であった。</p> <p>重篤な副作用は、本剤群で1.5% (4/263例)、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>群で0.4% (1/254例)であり、その内訳は本剤群では肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、大腸菌性尿路感染、成人発症スチル病が各1例に認められ、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>群では肺炎が1例に認められた。副作用による投与中止例は、本剤群では成人発症スチル病が1例に認められ、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>群では発疹、蕁麻疹、注射部位反応、局所反応が各1例に認められた。</p> <p><b>[ステージB]</b></p> <p>ステージBにおける有害事象<sup>注1)</sup>は、本剤継続群で52.8% (124/235例)、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>継続群で63.3% (145/229例)に認められた。</p> <p>副作用は、本剤継続群で11.9% (28/235例)、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>継続群で27.1% (62/229例)に認められた。主な副作用は、本剤継続群で鼻咽頭炎が2.6% (6/235例)であり、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>継続群で注射部位反応が7.4% (17/229例)、鼻咽頭炎が6.6% (15/229例)、注射部位紅斑が4.4% (10/229例)であった。</p> <p>重篤な副作用は、本剤継続群で1.7% (4/235例)、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>継続群で0.4% (1/229例)であり、その内訳は本剤継続群では鼻炎、副鼻腔炎、細菌性肺炎、間質性肺疾患、胸膜嚢胞が各1例に認められ、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>継続群では帯状疱疹が1例に認められた。副作用による投与中止は、本剤継続群では直腸周囲膿瘍、間質性肺疾患が各1例に認められたが、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>継続群では認められなかった。</p> <p><b>[ステージC]</b></p> <p>ステージCにおける有害事象<sup>注1)</sup>は、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>→本剤群で30.0% (3/10例)、本剤→先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>群で37.5% (3/8例)に認められた。</p> <p>副作用は、先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>→本剤群で10.0% (1/10例、好中球減少症)、本剤→先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>群で25.0% (2/8例、好中球減少症、白血球減少症、注射部位紅斑各1例)に認められた。</p> <p>重篤な副作用又は副作用による投与中止例は、いずれも両群で認められなかった。</p>
-----	--

注1) 有害事象のうち、治験薬を少なくとも1回投与した後に、新規に発現した事象又は既存の状態の重症度が悪化したもの。  
注2) 先行バイオ医薬品：Enbrel® (欧州で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

### 3) 安全性試験

V.治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験の項参照。

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

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

製造販売後調査計画骨子

関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)患者を対象とした特定使用成績調査

目的	既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者(関節の構造的損傷の防止を含む)を対象に、使用実態下における本剤の長期における安全性を把握する。
実施計画	実施期間:販売開始から4年(登録期間は、販売開始から2.5年) 目標症例数:510例(安全性解析対象症例:エタネルセプトBS皮下注「TY」及び「日医工」を併せて) 実施方法:中央登録方式にて実施する。観察期間は投与開始後52週間とする。
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"><li>副作用の有無</li><li>安全性検討事項:重篤な感染症(真菌感染症を含む日和見感染症,敗血症を含む),結核,脱髄疾患,重篤なアレルギー反応,重篤な血液障害,間質性肺炎,B型肝炎の再活性化,抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群,肝機能障害,中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑,抗好中球細胞質抗体陽性血管炎,急性腎障害・ネフローゼ症候群,心不全</li></ul>

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした特定使用成績調査

目的	既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象に、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する。
実施計画	実施期間:販売開始から4年(登録期間は、販売開始から3年) 目標症例数:50例(安全性解析対象症例:エタネルセプトBS皮下注「TY」及び「日医工」を併せて) 実施方法:中央登録方式にて実施する。観察期間は投与開始後24週間とする。
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"><li>副作用の有無</li><li>安全性検討事項:重篤な感染症(真菌感染症を含む日和見感染症,敗血症を含む),結核,脱髄疾患,重篤なアレルギー反応,重篤な血液障害,間質性肺炎,B型肝炎の再活性化,抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群,肝機能障害,中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑,抗好中球細胞質抗体陽性血管炎,急性腎障害・ネフローゼ症候群,心不全</li></ul>

dsDNA: double strand DNA

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

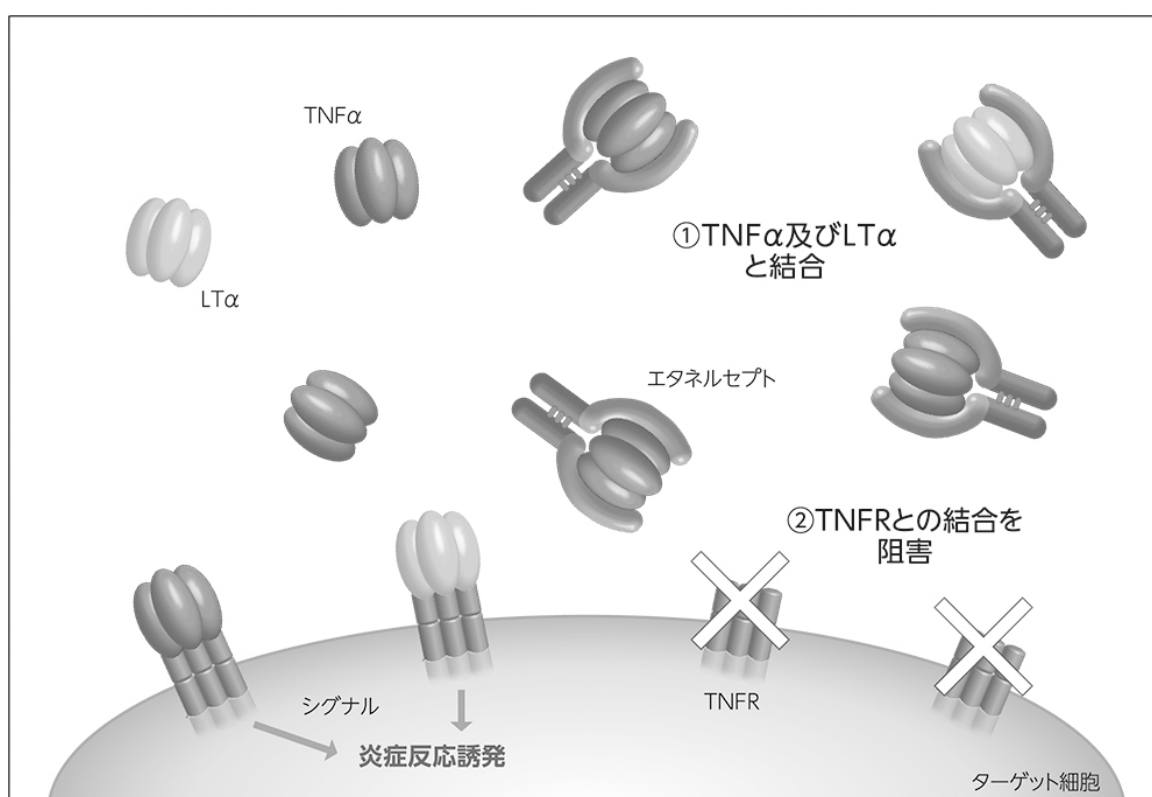
インフリキシマブ, アダリムマブ, ゴリムマブ, セルトリズマブ ペゴル

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

エタネルセプトは、ヒト免疫グロブリンG1のFc領域にTNFR IIの細胞外ドメインのサブユニット2個を遺伝子組換え技術で結合させた融合タンパク質製剤である。ヒト型TNFR II部分が、TNF $\alpha$ 及びLT $\alpha$ に結合することで、細胞表面のTNFRとの結合を阻害して、抗リウマチ作用、抗炎症作用を発揮すると考えられている。

イメージ図



Fc : Fragment crystallizable, TNFR : Tumor Necrosis Factor Receptor, TNF : Tumor Necrosis Factor, LT : Lymphotoxin

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) TNFファミリーに対する結合能 (*in vitro*)<sup>5)</sup>

本剤<sup>注1)</sup>及び先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>のTNF $\alpha$ 及びLT $\alpha$ に対する結合能は、以下に示す通りであった。

#### TNF $\alpha$ に対する結合活性の比較

相対結合活性※ (%)	
本剤 <sup>注1)</sup> (n=24)	先行バイオ医薬品 <sup>注2)</sup> (n=22)
90.5~114.7	83.1~111.2

※：対照品（インド承認品）に対する相対値

【方法】TNF $\alpha$ に対する結合活性をELISA法を用いて測定した。本剤<sup>注1)</sup>及び先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>の結合活性を対照品（インド承認品）の活性と比較して相対値を算出し、結合活性を評価した。

#### TNF $\alpha$ 及びLT $\alpha$ に対する結合親和性の比較

	解離定数 (mol/L)	
	本剤 <sup>注1)</sup> (n=15)	先行バイオ医薬品 <sup>注2)</sup> (n=23)
TNF $\alpha$ に対する結合親和性	1.45~2.17 $\times 10^{-9}$	1.56~3.52 $\times 10^{-9}$
LT $\alpha$ に対する結合親和性	1.75~3.37 $\times 10^{-8}$	1.92~4.01 $\times 10^{-8}$

【方法】本剤<sup>注1)</sup>及び先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup>のTNF $\alpha$ 及びLT $\alpha$ に対する結合親和性をSPR法を用いて測定し、評価した。

### 2) Fc受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>5)</sup>

本剤<sup>注1)</sup>及び先行バイオ医薬品<sup>注2), 注3)</sup>のFc $\gamma$ R I, Fc $\gamma$ R II a, Fc $\gamma$ R II b, Fc $\gamma$ R III a及びFcRnに対する結合親和性は、以下に示す通りであった。

	解離定数 (mol/L)	
	本剤 <sup>注1)</sup>	先行バイオ医薬品 <sup>注2)</sup>
Fc $\gamma$ R I に対する結合親和性	(n=14) 1.84~2.97 $\times 10^{-7}$	(n=15) 1.69~3.18 $\times 10^{-7}$
Fc $\gamma$ R II a (His <sup>131</sup> ) に対する結合親和性	(n=12) 0.137~3.61 $\times 10^{-6}$	(n=11) 0.0596~1.85 $\times 10^{-6}$
Fc $\gamma$ R II b に対する結合親和性	(n=13) 0.330~3.39 $\times 10^{-6}$	(n=4) <sup>注3)</sup> 0.236~1.61 $\times 10^{-6}$
Fc $\gamma$ R III a (Val <sup>158</sup> ) に対する結合親和性	(n=14) 4.09~6.67 $\times 10^{-7}$	(n=19) 4.27~9.54 $\times 10^{-7}$
Fc $\gamma$ R III a (Phe <sup>158</sup> ) に対する結合親和性	(n=18) 0.825~1.87 $\times 10^{-6}$	(n=17) 0.368~2.64 $\times 10^{-6}$
FcRn に対する結合親和性	(n=14) 1.50~2.26 $\times 10^{-6}$	(n=19) 1.07~1.94 $\times 10^{-6}$

【方法】本剤<sup>注1)</sup>及び先行バイオ医薬品<sup>注2), 注3)</sup>のFc $\gamma$ R I, Fc $\gamma$ R II a, Fc $\gamma$ R II b, Fc $\gamma$ R III a, FcRnに対する結合親和性をSPR法を用いて測定し、評価した。

TNF: Tumor Necrosis Factor, LT: Lymphotoxin, ELISA: Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay, SPR: Surface Plasmon Resonance, Fc: Fragment crystallizable, His: Histidine, Phe: Phenylalanine, Val: Valine, FcRn: neonatal Fc Receptor

注1) 「本剤」はエタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続2] 原薬及び製剤の合計を示す。

注2) 先行バイオ医薬品：エンブレル<sup>®</sup>/Enbrel<sup>®</sup>（国内/米国，欧州，インドで承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤）の合計を示す。

注3) 先行バイオ医薬品：エンブレル<sup>®</sup>/Enbrel<sup>®</sup>（国内/米国，欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤）の合計を示す。

### 3) TNFファミリーに対する中和活性 (*in vitro*)<sup>5)</sup>

本剤<sup>注1)</sup> 及び先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup> のTNF $\alpha$  及びLT $\alpha$  に対する中和活性は、以下に示す通りであった。

	相対阻害活性※ (%)	
	本剤 <sup>注1)</sup>	先行バイオ医薬品 <sup>注2)</sup>
TNF $\alpha$ に対する 中和活性	(n=23) 90.9~105.1	(n=31) 81.6~102.8
LT $\alpha$ に対する 中和活性	(n=25) 82.3~101.2	(n=22) 84.8~100.2

※：対照品（インド承認品）に対する相対値

【方法】TNF $\alpha$  及びLT $\alpha$  存在下で細胞死を起こすWEHI-13VAR細胞を用いたバイオアッセイにより、生細胞数を指標とした力価を求めた。本剤<sup>注1)</sup> 及び先行バイオ医薬品<sup>注2)</sup> の力価を対照品（インド承認品）の力価と比較して相対値を算出し、中和活性を評価した。

### 4) 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 (*in vitro*)<sup>5)</sup>

本剤<sup>注1)</sup> 及び先行バイオ医薬品<sup>注3)</sup> のADCC活性は、以下に示す通りであった。

相対活性※ (%)	
本剤 <sup>注1)</sup> (n=11)	先行バイオ医薬品 <sup>注3)</sup> (n=7)
130.7~358.4	68.2~134.3

※：対照品（インド承認品）に対する相対値

【方法】ヒト末梢血単核細胞由来のNK細胞をエフェクター細胞、膜結合型TNF $\alpha$  強制発現チャイニーズハムスター卵巣細胞をターゲット細胞として用い、死細胞由来プロテアーゼ活性を指標としてADCC活性を測定した。対照品（インド承認品）に対する本剤<sup>注1)</sup> 及び先行バイオ医薬品<sup>注3)</sup> のADCC活性の相対値を算出し、評価した。

### 5) 補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性 (*in vitro*)<sup>5)</sup>

本剤<sup>注1)</sup> 及び先行バイオ医薬品<sup>注3)</sup> のCDC活性は、以下に示す通りであった。

相対活性※ (%)	
本剤 <sup>注1)</sup> (n=9)	先行バイオ医薬品 <sup>注3)</sup> (n=9)
94.5~130.6	75.0~121.0

※：対照品（インド承認品）に対する相対値

【方法】補体源としてウサギ血清を用いて膜結合型TNF $\alpha$  強制発現チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて、対象品（インド承認品）に対する本剤<sup>注1)</sup> 及び先行バイオ医薬品<sup>注3)</sup> のCDC活性の相対値を算出し、評価した。

TNF : Tumor Necrosis Factor, LT : Lymphotoxin, ADCC : Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity, CDC : Complement-Dependent Cytotoxicity

注1) 「本剤」はエタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続2] 原薬及び製剤の合計を示す。

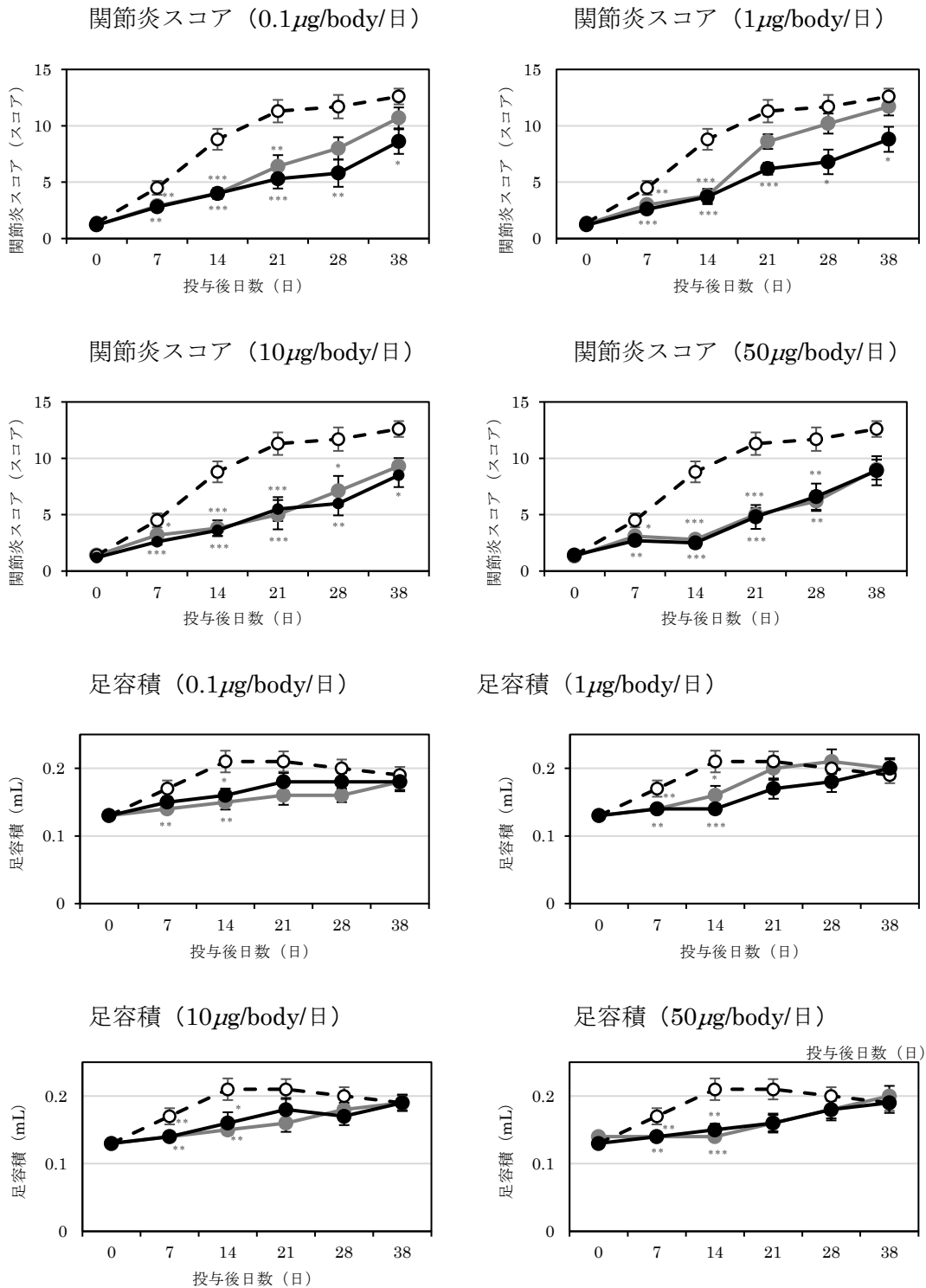
注2) 先行バイオ医薬品：エンブレル<sup>®</sup>/Enbrel<sup>®</sup>（国内/米国，欧州，インドで承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤）の合計を示す。

注3) 先行バイオ医薬品：エンブレル<sup>®</sup>/Enbrel<sup>®</sup>（国内/米国，欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤）の合計を示す。



6) 関節炎抑制作用 (マウス) <sup>6)</sup>

本剤は反復投与 (皮下) することにより, マウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて関節炎の発症を抑制し, その程度は以下に示す通りであった。



● 本剤群 (n=10)    ● 先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群 (n=10)    ○ 対照群 (n=10)    平均値±標準誤差  
 \* : p<0.05, \*\* : p<0.001, \*\*\* : p<0.0001 (vs 対照群) 一元配置分散分析, Dunnett's 検定

【方法】 コラーゲン (ウシII型コラーゲン) 誘発関節炎モデルマウスを用いて, 本剤群と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群の対照群に対する抗炎症作用を比較検討した。関節炎誘発後, 本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>をそれぞれ 0.1, 1, 10, 50 $\mu$ g/body/日 (各群 n=10) で, 14日間反復腹腔内投与し, 関節炎スコア及び腫脹 (足容積) を評価した。

注) 先行バイオ医薬品: Enbrel<sup>®</sup> (インドで承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

### 7) 病理組織学的評価 (マウス) <sup>6)</sup>

マウスコラーゲン誘発関節炎モデルを用い、関節病変を観察し、効果を病理組織学的に評価した。観察終了時、各群6匹のマウスの右側後肢を採取し、ホルマリン固定、脱灰、薄切した後にヘマトキシリン・エジオン染色またはトルイジンブルー染色で評価した。

ヘマトキシリン・エジオン染色による病理組織学的観察において、本剤投与群では関節における炎症の低減化、パンプス形成の低減化、パンプスによる浸潤と軽度の皮質骨破壊、辺縁の皮質骨及び髓骨の消失によって示される骨吸収の減少が認められた。また、トルイジンブルー染色による観察において、本剤投与群では軟骨のびらの消失、軽度の軟骨組織の損傷及び軽度の軟骨細胞の消失が認められた。

染色の観察結果を項目ごとに設定した指標に基づき病理学的スコアとして点数化した。結果を以下に示す。本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>投与群では、関節炎、パンプス形成、軟骨損傷、骨吸収の各指標においていずれも抗炎症作用を示すことが認められた。

病理学的評価に基づく膝関節及び足根/中足骨/趾関節のスコア改善率

		炎症	パンプス 形成	軟骨損傷	骨吸収
膝関節	本剤群	50～63%	72～94%	67～89%	67～87%
	先行バイオ 医薬品 <sup>注)</sup> 群	-63～13%	28～72%	28～72%	20～73%
足根/中足骨/趾関節	本剤群	33～78%	47～82%	65～81%	47～80%
	先行バイオ 医薬品 <sup>注)</sup> 群	-56～11%	0～53%	35～81%	-13～53%

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

注) 先行バイオ医薬品: Enbrel<sup>®</sup> (インドで承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

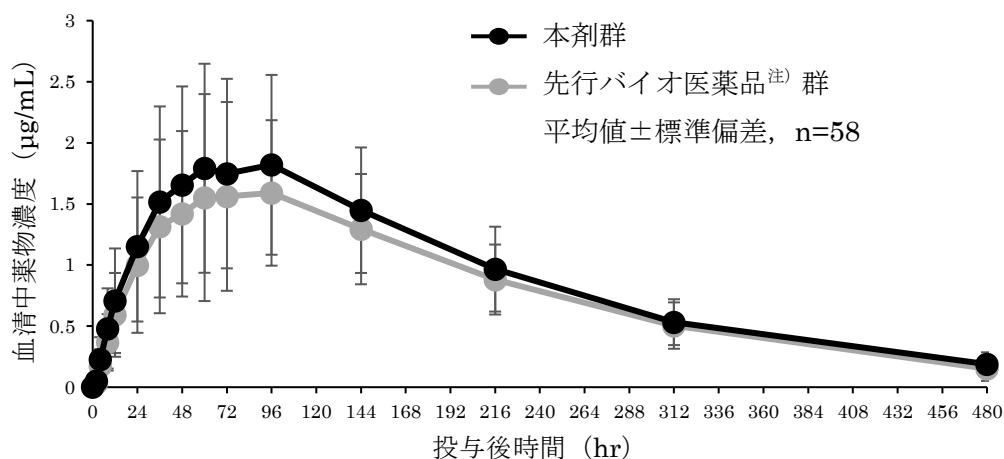
VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度の項参照。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

##### ①国内第I相試験 (YLB113-001) <sup>2)</sup>

健康成人男性 58 例を対象に本剤 (エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL「日医工」) と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> (皮下注 25mg シリンジ 0.5mL) を二重盲検クロスオーバー法により単回皮下投与して薬物動態を検討した。C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>t</sub> の対数値の差の 90% 信頼区間は、同等性の判定基準である log (0.80) ~log (1.25) の範囲であったため、両製剤は同等であることが示された。



薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差, n=58)

※: n=57

	本剤群	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> 群
C <sub>max</sub> (µg/mL)	1.9665±0.8561	1.7422±0.8646
AUC <sub>t</sub> (µg·hr/mL)	431.2803±163.9229	380.8385±142.7681
t <sub>max</sub> (hr)	83.0±29.8	81.1±20.3
t <sub>1/2</sub> (hr) ※	115.14±21.78	114.83±18.29
k <sub>el</sub> (1/hr) ※	0.006211±0.001103	0.006234±0.001377
V <sub>d</sub> (mg/µg/mL) ※	10.283±4.893	10.793±3.821
CL/F (L/hr) ※	0.06224±0.02729	0.06528±0.02071

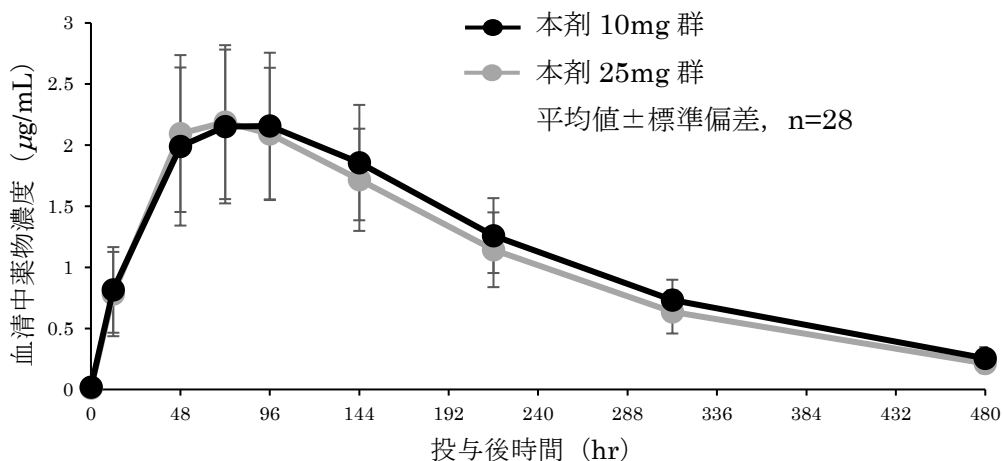
薬物動態パラメータの同等性判定の解析結果

	C <sub>max</sub>	AUC <sub>t</sub>
対数変換値の平均値の差	log (1.13)	log (1.12)
90%信頼区間	log (1.04) ~log (1.22)	log (1.03) ~log (1.21)

注) 先行バイオ医薬品: エンブレル<sup>®</sup> (国内で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

②国内第 I 相試験 (YLB113-005) <sup>4)</sup>

健康成人男性 28 例を対象に本剤 10mg (エタネルセプト BS 皮下注 10mg シリンジ 1.0mL 「日医工」) (2.5 本) と本剤 25mg (エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「日医工」) (1 本) を単回皮下投与したときの薬物動態の同等性を検討した。C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>t</sub> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、同等性の判定基準である log (0.80) ~ log (1.25) の範囲であったため、本剤 10mg と本剤 25mg は、同じ用量を投与した場合に生物学的に同等であることが示された。



薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差, n=28)

	本剤 10mg 群	本剤 25mg 群
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.2461±0.6306	2.2543±0.6209
AUC <sub>t</sub> (µg · hr/mL)	531.2432±127.3981	498.6223±128.1993
t <sub>max</sub> (hr)	88.3±20.7	69.4±20.0
t <sub>1/2</sub> (hr)	117.12±15.86	108.62±11.42
k <sub>el</sub> (1/hr)	0.006018±0.000779	0.006450±0.000678
CL/F (L/hr)	0.04597510±0.01245476	0.05029284±0.01472303

薬物動態パラメータの同等性判定の解析結果

	C <sub>max</sub>	AUC <sub>t</sub>
対数変換値の平均値の差	log (0.998)	log (1.07)
90%信頼区間	log (0.953) ~ log (1.04)	log (1.02) ~ log (1.13)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数

VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度の項参照。

### (5) クリアランス

VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度の項参照。

### (6) 分布容積

VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度の項参照。

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

**(5) その他の組織への移行性**

該当資料なし

**5. 代謝**

**(1) 代謝部位及び代謝経路**

該当資料なし

**(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種**

該当資料なし

**(3) 初回通過効果の有無及びその割合**

該当しない

**(4) 代謝物の活性の有無及び比率**

該当資料なし

**(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ**

該当資料なし

**6. 排泄**

**(1) 排泄部位及び経路**

該当資料なし

**(2) 排泄率**

該当資料なし

**(3) 排泄速度**

該当資料なし

**7. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

**8. 透析等による除去率**

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験（YLB113-001, YLB113-005）<sup>24)</sup>及び関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>において、本剤群と先行バイオ医薬品群で安全性プロファイルに大きな違いが認められなかったため、Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目は、先行バイオ医薬品に合わせエタネルセプト製剤に共通の注意事項として設定した。

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

1. 本剤又は先行バイオ医薬品投与により、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報告されており、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、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、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、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

先行バイオ医薬品において播種性結核（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、死亡例も報告されている。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- $\gamma$ 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。

先行バイオ医薬品では、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. 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、先行バイオ医薬品を含むTNF抑制作用を有する薬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. 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。

##### 5. (1) 関節リウマチ

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。

TNF : Tumor Necrosis Factor

## (2) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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すること。[「小児等への投与」の項参照]

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者 [敗血症患者を対象とした先行バイオ医薬品の臨床試験において、先行バイオ医薬品投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。「その他の注意」の項参照]
2. 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
3. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
4. 本剤の成分又は他のエタネルセプト製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
5. 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。]
6. うっ血性心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項参照]

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

V. 治療に関する項目 1. 効能及び効果の項参照。

## 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量の項参照。

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 [本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。「重要な基本的注意」の項参照]
- (2) 結核の既感染者（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ため、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。「重要な基本的注意」の項参照]
- (3) 易感染性の状態にある患者 [感染症を誘発するおそれがある。]
- (4) 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]
- (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を有する患者 [症状が悪化するおそれがある。「副作用」の「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]
- (7) 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「重大な副作用」の項参照]



## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNFの生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。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、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- (2) 本剤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- $\gamma$ 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- $\gamma$ 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) 先行バイオ医薬品を含む抗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。
- (4) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、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。[「その他の注意」の項参照]
- (5) 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。[「副作用」の「その他の副作用」の項参照]

TNF : Tumor Necrosis Factor, HBs : Hepatitis B Surface, HBc : Hepatitis B Core

- (6) 先行バイオ医薬品を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7) 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシ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。[「副作用」の「重大な副作用」の項参照]
- また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位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。
- (8) 先行バイオ医薬品の臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、先行バイオ医薬品を含む抗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。
- (9) 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）。[「その他の注意」の項参照]
- (10) 1) 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) 使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。
- (11) 先行バイオ医薬品投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
- (12) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、先行バイオ医薬品を含む抗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先行バイオ医薬品を含む抗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。

TNF : Tumor Necrosis Factor, dsDNA : double strand DNA

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由：

該当しない

### (2) 併用注意とその理由：

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
サラゾスルファピリジン	サラゾスルファピリジン投与中の患者に先行バイオ医薬品を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。	機序は不明である。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

副作用
本剤50mgを週1回投与された関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、安全性解析対象症例263例中68例（25.9%）に副作用及び臨床検査値異常が認められ、その主なものは、感染症 <sup>注1)</sup> 36例（13.7%）、注射部位反応 <sup>注2)</sup> 21例（8.0%）、白血球減少症4例（1.5%）、好中球減少症4例（1.5%）、発熱3例（1.1%）、上気道の炎症2例（0.8%）等であった。（承認時）

注1) 鼻咽頭炎、咽頭炎、気管支炎、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、副鼻腔炎、尿路感染等

注2) 注射部位反応、紅斑、内出血、そう痒感

## (2) 重大な副作用と初期症状

### 重大な副作用

#### 1) 敗血症（頻度不明）<sup>注)</sup>，肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）（1.1%），真菌感染症（0.4%）等の日和見感染症（0.4%）

このような症状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，先行バイオ医薬品において感染症により死亡に至った症例が報告されている。

（発現頻度は，承認時（関節リウマチ）までの臨床試験の成績より算出した。）

#### 2) 結核（頻度不明）<sup>注)</sup>

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，先行バイオ医薬品において肺外結核（胸膜，リンパ節等）も報告されていることから，その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

#### 3) 重篤なアレルギー反応（頻度不明）<sup>注)</sup>

血管浮腫，アナフィラキシー，気管支痙攣及び蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し，適切な処置を行うこと。

#### 4) 重篤な血液障害（頻度不明）<sup>注)</sup>

再生不良性貧血及び汎血球減少（致命的な転帰に至った例を含む），白血球減少，好中球減少，血小板減少，貧血，血球貪食症候群があらわれることがある。患者に対し，本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状（発熱の持続，咽頭痛，挫傷，蒼白等）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。このような患者には，速やかに血液検査等を実施し，血液障害が認められた場合には，投与を中止すること。

#### 5) 脱髄疾患（頻度不明）<sup>注)</sup>

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，投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

#### 6) 間質性肺炎（0.4%）

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（ $\beta$ -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，定期的な問診を行うなど，注意すること。

（発現頻度は，承認時（関節リウマチ）までの臨床試験の成績より算出した。）

注) 本剤の承認時の臨床試験で認められていないため頻度不明であるが，先行バイオ医薬品で認められているもの。

- 7) **抗 dsDNA 抗体陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明）**<sup>注)</sup>  
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。
- 8) **肝機能障害（頻度不明）**<sup>注)</sup>  
AST（GOT）、ALT（GPT）等の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。
- 9) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）**<sup>注)</sup>、**皮膚粘  
膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）**<sup>注)</sup>、**多形紅斑（頻度不明）**<sup>注)</sup>  
中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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) **抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎（頻度不明）**<sup>注)</sup>  
抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎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。
- 11) **急性腎障害（頻度不明）**<sup>注)</sup>、**ネフローゼ症候群（頻度不明）**<sup>注)</sup>  
急性腎障害、ネフローゼ症候群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。
- 12) **心不全（頻度不明）**<sup>注)</sup>  
心不全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、  
投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

dsDNA：double strand DNA、ANCA：Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody

注) 本剤の承認時の臨床試験で認められていないため頻度不明であるが、先行バイオ医薬品で認められているもの。

### (3) その他の副作用

その他の副作用				
次のような副作用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。				
頻度 種類	5%以上	1～5% 未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
呼吸器	鼻咽頭炎	咽頭炎	気管支炎、副鼻腔炎、上気道の炎症、咳嗽、鼻炎、扁桃炎、インフルエンザ、気道感染	感冒、上気道感染、鼻漏、喘息、喀痰、嘔声、鼻閉、血痰、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、肺嚢胞、胸水
皮膚			発疹、蕁麻疹、足部白癬、光線過敏症、膿疱疹	湿疹、皮膚炎、紅斑、そう痒症、脱毛、爪囲炎、皮膚乾燥、爪感染、膿疱性乾癬、爪の異常、胼胝、乾癬（悪化を含む）、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑、乾癬様皮疹
消化器			口内炎、嘔吐、歯周炎	胃腸炎、下痢・軟便、腹痛、咽喉頭疼痛、悪心、便秘、食欲不振、歯肉炎、齦歯、胃部不快感、消化性潰瘍、咽頭不快感、口唇炎（口角炎等）、腹部膨満、歯痛、歯髄炎、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔、腭炎
投与部位	注射部位反応 <sup>注2)</sup> (紅斑、内出血、そう痒感等)			注射部位反応 <sup>注2)</sup> （出血斑、皮膚炎、疼痛、挫傷等）
泌尿器			尿路感染（膀胱炎等）	腎盂腎炎、BUN増加、尿沈渣、血尿、蛋白尿、クレアチニン上昇、頻尿、尿糖、残尿感、腎結石
精神神経系				頭痛、浮動性めまい、感覚減退（しびれ感等）、不眠、錯感覚（ビリビリ感等）、眠気、味覚異常、手根管症候群、不安、嗅覚異常、四肢異常感覚
肝臓			ALP増加、肝機能異常	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇
循環器			高血圧	血圧上昇、動悸、潮紅、期外収縮、頻脈、血管炎（白血球破砕性血管炎、IgA血管炎等）
血液			白血球増加症、リンパ球増加症、好中球数増加	貧血（鉄欠乏性を含む）、ヘモグロビン減少、好酸球増加、ヘマトクリット減少、赤血球減少、血小板増加、血沈亢進、赤血球形態異常、白血球分画異常、網状赤血球増加
眼				結膜炎、麦粒腫、ブドウ膜炎、白内障、結膜充血、角膜潰瘍、眼精疲労、眼のちらつき、眼乾燥、眼痛、強膜炎、眼の異常感
筋・骨格系				化膿性関節炎、疼痛（四肢、腰、背部、臀部等）、関節痛、筋痛、ループス様症候群 <sup>注3)</sup> 、滑膜炎、肩こり、靭帯障害、関節脱臼、脊椎症
抵抗機構			帯状疱疹、口腔ヘルペス	蜂巣炎、膿瘍、創傷感染、化膿性リンパ節炎、サルコイドーシス
生殖器				月経不順、乳腺炎
その他		発熱	コレステロール増加、CRP増加	倦怠感、浮腫（局所性を含む）、出血、胸痛、中耳炎、胸部X線異常、胸部不快感、疲労、脱力感、アルブミン減少、口渇、自己抗体陽性 <sup>注3)</sup> 、難聴、気分不良、体重減少、痙攣、外耳炎、四肢不快感、総蛋白増加、脱水、耳下腺腫脹、総蛋白減少

発現頻度は、承認時（関節リウマチ）までの臨床試験の成績より算出した。

注1) 本剤の承認時の臨床試験で認められていないため頻度不明であるが、先行バイオ医薬品で認められているもの。

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。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

注3) 「その他の注意」参照のこと。

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

< 関節リウマチ >

解析対象症例数	263 例
副作用発現症例数	68 例
副作用発現率 (%)	25.9

副作用の種類	症例数 (%)
感染症及び寄生虫症	36 (13.7)
鼻咽頭炎	14 (5.3)
咽頭炎	6 (2.3)
気管支炎	2 (0.8)
副鼻腔炎	2 (0.8)
尿路感染	2 (0.8)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.8)
口腔ヘルペス	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.4)
インフルエンザ	1 (0.4)
肺炎	1 (0.4)
扁桃炎	1 (0.4)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.4)
足部白癬	1 (0.4)
膀胱炎	1 (0.4)
膿痂疹	1 (0.4)
歯周炎	1 (0.4)
鼻炎	1 (0.4)
歯感染	1 (0.4)
大腸菌性尿路感染	1 (0.4)
直腸周囲膿瘍	1 (0.4)
細菌性肺炎	1 (0.4)
気道感染	1 (0.4)
良性、悪性及び詳細不明の 新生物 (嚢胞及びポリープ を含む)	1 (0.4)
皮膚乳頭腫	1 (0.4)
血液及びリンパ系障害	7 (2.7)
白血球減少症	4 (1.5)
好中球減少症	4 (1.5)
リンパ球減少症	1 (0.4)
白血球増加症	1 (0.4)
リンパ球増加症	1 (0.4)
代謝及び栄養障害	2 (0.8)
テタニー	1 (0.4)
脂質異常症	1 (0.4)

副作用の種類	症例数 (%)
血管障害	1 (0.4)
高血圧	1 (0.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5 (1.9)
上気道の炎症	2 (0.8)
咳嗽	1 (0.4)
間質性肺疾患	1 (0.4)
胸膜嚢胞	1 (0.4)
胃腸障害	3 (1.1)
口内炎	1 (0.4)
嘔吐	1 (0.4)
直腸炎	1 (0.4)
肝胆道系障害	1 (0.4)
肝機能異常	1 (0.4)
非アルコール性脂肪肝	1 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害	5 (1.9)
発疹	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)
ざ瘡	1 (0.4)
光線過敏性反応	1 (0.4)
紫斑	1 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害	2 (0.8)
関節リウマチ	1 (0.4)
成人発症スチル病	1 (0.4)
腎及び尿路障害	1 (0.4)
糸球体腎炎	1 (0.4)
一般・全身障害及び 投与部位の状態	23 (8.7)
注射部位反応	10 (3.8)
注射部位紅斑	5 (1.9)
注射部位内出血	4 (1.5)
注射部位そう痒感	3 (1.1)
発熱	3 (1.1)
投与部位反応	1 (0.4)
臨床検査	5 (1.9)
血中コレステロール増加	1 (0.4)
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)
C-反応性蛋白増加	1 (0.4)
好中球数増加	1 (0.4)
白血球数減少	1 (0.4)
血中アルカリ ホスファターゼ増加	1 (0.4)

MedDRA/J ver. 19.1

#### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】<抜粋>

4. 本剤の成分又は他のエタネルセプト製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

### 重要な基本的注意<抜粋>

(7) 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシ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。[「副作用」の「重大な副作用」の項参照]

また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位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。

### 重大な副作用<抜粋>

3) 重篤なアレルギー反応（頻度不明）<sup>注)</sup>

血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及び蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

## 9. 高齢者への投与

### 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、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。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児においては、感染症発現のリスクが否定できないため、生ワクチン接種時などには感染に注意すること。[先行バイオ医薬品は胎盤通過性があり、出生児の血清から先行バイオ医薬品が検出されたとの報告がある。]

(3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[先行バイオ医薬品はヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

## 11. 小児等への投与

### 小児等への投与

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）。

注) 本剤の承認時の臨床試験で認められていないため頻度不明であるが、先行バイオ医薬品で認められているもの。



## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

### 過量投与

ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。先行バイオ医薬品の内毒素血症試験において、健康被験者に60mg/m<sup>2</sup>までを単回静脈内投与したところ、用量制限的な毒性はみられなかった。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量32mg/m<sup>2</sup>の静脈内投与〔その後は皮下投与16mg/m<sup>2</sup>（～25mg）を1週間に2回投与〕であった。

本剤の解毒薬は知られていない。

## 14. 適用上の注意

### 適用上の注意

#### (1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

#### (2) 投与前

- 1) 投与約15～30分前に室温に戻しておくこと。室温に戻るまでは、本剤の注射針のキャップを外さないこと。
- 2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることがあるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

#### (3) 投与时

- 1) 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。
- 2) 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

#### (4) その他

本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

## 15. その他の注意

### その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、国内では52週間までの投与期間で実施されており、52週を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が先行バイオ医薬品において報告されている。

- (2) 先行バイオ医薬品の比較臨床試験において、抗核抗体陽性化 (ANA) ( $\geq 1:40$ )、抗 dsDNA 抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた先行バイオ医薬品投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。
- (3) 海外において、先行バイオ医薬品を投与中の乾癬性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効な B 細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし先行バイオ医薬品を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が2倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。
- (4) 本剤においてがん原性試験は実施されていない。
- (5) 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- (6) 海外で敗血症性ショックの患者141例を対象に、プラセボ又は先行バイオ医薬品0.15, 0.45, 1.5mg/kgを単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、先行バイオ医薬品の投与では疾患の進行を妨げることができず、先行バイオ医薬品投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である28日間死亡率は、プラセボ群で30% (10/33例)、先行バイオ医薬品0.15mg/kg群で30% (9/30例)、0.45mg/kg群で48% (14/29例)、1.5mg/kg群で53% (26/49例)であった<sup>7)</sup>。
- (7) 海外でうっ血性心不全患者 (NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ) を対象とした先行バイオ医薬品の2つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された (追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7ヵ月、5.7ヵ月であった)。最初の試験では、先行バイオ医薬品25mg週2回群 (308例) 及び先行バイオ医薬品25mg週3回群 (308例) のいずれも、プラセボ群 (309例) と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。投与後24週の心不全の悪化は、先行バイオ医薬品25mg週2回群が89例 (29%)、25mg週3回群が83例 (27%)、プラセボ群が62例 (20%) であった。また最終死亡例数は、先行バイオ医薬品25mg週2回群が55例 (18%)、25mg週3回群61例 (20%)、プラセボ群が44例 (14%) であった。2番目の試験では、1123例が先行バイオ医薬品25mg週1回群、先行バイオ医薬品25mg週2回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、先行バイオ医薬品投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった<sup>8)</sup>。
- なお、他の抗TNF療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある<sup>9)</sup>。
- (8) 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。

ANA : Anti Nuclear Antibody, dsDNA : double strand DNA, NYHA : New York Heart Association, TNF : Tumor Necrosis Factor

## 16. その他

該当資料なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目の項参照。

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>10)</sup>

Swiss Albino系マウス（雌雄，各5）に対しては500mg/kg, Wister系ラット（雌雄，各5）に対しては250mg/kg（いずれもヒト等価用量の50倍）の本剤を静脈内又は皮下に投与し，15日間の観察の後に病理学的評価を行った。この結果，いずれの試験においても体重，臨床症状，肉眼病理検査において明らかな変化を認めなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>10)</sup>

Swiss Albino系マウス，New Zealand White系ウサギ及びカニクイザルを用いて反復投与毒性試験を実施した。マウスでは10, 50, 100, 500mg/kgを週1回，ウサギでは2.5, 12.5, 25mg/kgを週1回，カニクイザルでは1, 5, 15mg/kgを週2回で皮下投与した。いずれにおいても体重，臨床症状，採餌量，病理学的臨床検査等の評価において明らかな毒性を伴う変化は認められなかった。

動物種	投与経路	投与期間 (投与頻度)	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
マウス (雌雄，各6)	皮下	28日間 (1回/週)	10, 50, 100, 500	>500
ウサギ (雌雄，各3)		28日間 (1回/週)	2.5, 12.5, 25	>25
カニクイザル (雌雄，各3, 15mg/kgのみ各5)		4週間 (2回/週)	1, 5, 15	>15

#### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (4) その他の特殊毒性<sup>10)</sup>

##### 1) 局所刺激性試験

Swiss Albino系マウス及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、局所刺激性を併せて評価するために局所反応性に関する病理学的評価を行った。

マウスでは本剤投与により、顆粒球及び単核球の浸潤が用量依存的に認められたが、いずれも本剤投与終了後に回復する傾向が認められた。

また、カニクイザルでは、本剤投与により、皮下の線維化を伴う単核球の集簇、肉芽腫性炎症及び皮下出血を認めた。これらの所見は対照群でも認められたがごく軽微なものであり、投与部位の一部に限局されたものであった。

##### 2) 免疫原性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、免疫原性の評価を行った。本剤投与により、抗薬物抗体の産生が認められた(0%~50%)。これらの反応は異種タンパクを投与した結果と考えられ、本剤と先行バイオ医薬品に明らかな違いはないものと考えられた。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤	エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」 エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「日医工」 エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」 エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「日医工」	生物由来製品、 劇薬、 処方箋医薬品 <sup>注)</sup>
有効成分	エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続2]	劇薬

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

表示の使用期限内に使用すること。(表示の使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」 エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「日医工」 エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」 エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「日医工」	5±3℃で36ヵ月
--	-----------

### 3. 貯法・保存条件

遮光保存，凍結を避け，2～8℃で保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

光曝露を避けるため，本剤は外箱に入れて保存すること。また，外箱開封後も光を遮り保存すること。

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：有，くすりのしおり：有

#### (3) 調剤時の留意点について

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意の項参照。

### 5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。

### 6. 包装

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」：1シリンジ  
エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「日医工」：1シリンジ  
エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」：1シリンジ  
エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「日医工」：1キット

## 7. 容器の材質

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」・25mgシリンジ0.5mL「日医工」・50mgシリンジ1.0mL「日医工」

部材名		材質
27G固定 注射針付き ガラス シリンジ	針付バレルーバレル部	ホウ珪酸ガラス
	針付バレルーニードル部	ステンレススチール
	糊（接着剤）	ウレタンメタクリル酸
	シリコーン油	ジメチルポリシロキサン
リジッドニードル シールド	ニードルシールド（注射針キャップ）	合成ポリイソプレン
	ニードルシールドカバー	ポリプロピレン
プランジャー ストッパー	ゴム部	ブチルゴム
	フィルム部	エチレンーテトラフルオロ エチレンコポリマー

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「日医工」

部材名		材質
27G固定 注射針付き ガラス シリンジ	針付バレルーバレル部	ホウ珪酸ガラス
	針付バレルーニードル部	ステンレススチール
	糊（接着剤）	ウレタンメタクリル酸
	シリコーン油	ジメチルポリシロキサン
リジッドニードル シールド	ニードルシールド（注射針キャップ）	合成ポリイソプレン
	ニードルシールドカバー	ポリプロピレン
プランジャー ストッパー	ゴム部	ブチルゴム
	フィルム部	エチレンーテトラフルオロ エチレンコポリマー
注入器部分		アクリルニトリル，ブタジ エン，ポリスチレン/ ステンレススチール/ ポリアセタール

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：エタネルセプト（遺伝子組換え），エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1]

同効薬：インフリキシマブ（遺伝子組換え），アダリムマブ（遺伝子組換え），ゴリムマブ（遺伝子組換え），セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え），トシリズマブ（遺伝子組換え），メトトレキサートなどの抗リウマチ薬

## 9. 国際誕生年月日

2019年3月26日

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
エタネルセプトBS皮下注 10mgシリンジ1.0mL「日医工」	2019年3月26日	23100AMX00308000
エタネルセプトBS皮下注 25mgシリンジ0.5mL「日医工」	2019年3月26日	23100AMX00307000
エタネルセプトBS皮下注 50mgシリンジ1.0mL「日医工」	2019年3月26日	23100AMX00309000
エタネルセプトBS皮下注 50mgペン1.0mL「日医工」	2019年3月26日	23100AMX00310000

**11. 薬価基準収載年月日**

販売名	薬価基準収載年月日
エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」	2019年11月27日
エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「日医工」	2019年11月27日
エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」	2019年11月27日
エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「日医工」	2019年11月27日

**12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**14. 再審査期間**

該当しない

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は，投薬期間に関する制限は定められていない。

**16. 各種コード**

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT (9桁) コード
エタネルセプトBS皮下注 10mgシリンジ1.0mL「日医工」	3999451G1030	629900201	199002701
エタネルセプトBS皮下注 25mgシリンジ0.5mL「日医工」	3999451G2037	629900301	199003401
エタネルセプトBS皮下注 50mgシリンジ1.0mL「日医工」	3999451G3033	629900401	199004101
エタネルセプトBS皮下注 50mgペン1.0mL「日医工」	3999451G4030	629900501	199005801

## 17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

- ・本製剤はエタネルセプト製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ・本製剤は針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。



## **XI. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (国内第 I 相試験 : YLB113-001)
- 3) 日医工株式会社 社内資料 (国際共同第 III 相試験)
- 4) 日医工株式会社 社内資料 (国内第 I 相試験 : YLB113-005)
- 5) 日医工株式会社 社内資料 (薬理試験－*in vitro*薬理作用－)
- 6) 日医工株式会社 社内資料 (薬理試験－マウスのコラーゲン誘発関節炎モデルにおける検討－)
- 7) Fisher, C. J., et al. : N. Engl. J. Med., 334 : 1697 (1996)
- 8) Mann, D. L., et al. : Circulation, 109 : 1594 (2004)
- 9) Chung, E. S., et al. : Circulation, 107 : 3133 (2003)
- 10) 日医工株式会社 社内資料 (毒性試験)

### **2. その他の参考文献**

なし

## **XII. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

該当資料なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

該当資料なし

## **XIII. 備考**

### **その他の関連資料**

該当資料なし