2024年8月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号：873999

# 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

**完全ヒト型可溶性TNFα／LTαレセプター製剤**

**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**

# 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. Injection**
**Etanercept BS 25mg Syringe 0.5mL for S.C. Injection**
**Etanercept BS 50mg Syringe 1.0mL for S.C. Injection**
**Etanercept BS 50mg Pen 1.0mL for S.C. Injection**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **剤形** | 水性注射剤（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)]<br>注）注意－医師等の処方箋により使用すること | | | |
| **規格・含量** | 販売名 | エタネルセプト（遺伝子組換え）<br>［エタネルセプト後続2］ | | |
| | エタネルセプトBS皮下注<br>10mgシリンジ1.0mL「日医工」 | 1シリンジ（1.0mL）中10mg | | |
| | エタネルセプトBS皮下注<br>25mgシリンジ0.5mL「日医工」 | 1シリンジ（0.5mL）中25mg | | |
| | エタネルセプトBS皮下注<br>50mgシリンジ1.0mL「日医工」 | 1シリンジ（1.0mL）中50mg | | |
| | エタネルセプトBS皮下注<br>50mgペン1.0mL「日医工」 | 1キット　（1.0mL）中50mg | | |
| **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］<br>洋　名：Etanercept（Genetical Recombination）［Etanercept Biosimilar 2］ | | | |
| **製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・販売開始年月日** | 販売名 | 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<br>10mgシリンジ1.0mL「日医工」 | 2019年<br>3月26日 | 2019年<br>11月27日 | 2019年<br>11月27日 |
| | エタネルセプトBS皮下注<br>25mgシリンジ0.5mL「日医工」 | 2019年<br>3月26日 | 2019年<br>11月27日 | 2019年<br>11月27日 |
| | エタネルセプトBS皮下注<br>50mgシリンジ1.0mL「日医工」 | 2019年<br>3月26日 | 2019年<br>11月27日 | 2019年<br>11月27日 |
| | エタネルセプトBS皮下注<br>50mgペン1.0mL「日医工」 | 2019年<br>3月26日 | 2019年<br>11月27日 | 2019年<br>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<br>TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948<br>医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/ | | | |

**本IFは2024年7月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。**

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## ２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## ３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「Ⅻ. 参考資料」、「XⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次


**Ⅰ．概要に関する項目……1**

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……2
3．製品の製剤学的特性……2
4．適正使用に関して周知すべき特性……3
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……3
6．RMP の概要……3

**Ⅱ．名称に関する項目……4**

1．販売名……4
2．一般名……4
3．構造式又は示性式……4
4．分子式及び分子量……5
5．化学名（命名法）又は本質……5
6．慣用名、別名、略号、記号番号……5

**Ⅲ．有効成分に関する項目……6**

1．物理化学的性質……6
2．有効成分の各種条件下における安定性……6
3．有効成分の確認試験法、定量法……6

**Ⅳ．製剤に関する項目……7**

1．剤形……7
2．製剤の組成……8
3．添付溶解液の組成及び容量……8
4．力価……8
5．混入する可能性のある夾雑物……9
6．製剤の各種条件下における安定性……9
7．調製法及び溶解後の安定性……12
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……12
9．溶出性……12
10．容器・包装……12
11．別途提供される資材類……12
12．その他……13

**Ⅴ．治療に関する項目……14**

1．効能又は効果……14
2．効能又は効果に関連する注意……14
3．用法及び用量……14
4．用法及び用量に関連する注意……15
5．臨床成績……15

**Ⅵ．薬効薬理に関する項目……34**

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……34
2．薬理作用……34

**Ⅶ．薬物動態に関する項目……40**

1．血中濃度の推移……40
2．薬物速度論的パラメータ……41
3．母集団（ポピュレーション）解析……42
4．吸収……42
5．分布……42
6．代謝……42
7．排泄……42
8．トランスポーターに関する情報……42
9．透析等による除去率……43
10．特定の背景を有する患者……43
11．その他……43

**Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……44**

1．警告内容とその理由……44
2．禁忌内容とその理由……46
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……47
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……47
5．重要な基本的注意とその理由……47
6．特定の背景を有する患者に関する注意……49
7．相互作用……52
8．副作用……53
9．臨床検査結果に及ぼす影響……59
10．過量投与……59
11．適用上の注意……59
12．その他の注意……60

**Ⅸ．非臨床試験に関する項目……64**

1．薬理試験……64
2．毒性試験……64

**Ⅹ．管理的事項に関する項目……66**

1．規制区分……66
2．有効期間……66
3．包装状態での貯法……66
4．取扱い上の注意点……66
5．患者向け資材……66

６．同一成分・同効薬 ..... 66
７．国際誕生年月日 ..... 66
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ..... 66
９．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 ..... 66
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ..... 67
11．再審査期間 ..... 67
12．投薬期間制限に関する情報 ..... 67
13．各種コード ..... 67
14．保険給付上の注意 ..... 67

**ＸＩ．文献 ..... 68**

１．引用文献 ..... 68
２．その他の参考文献 ..... 68

**ＸⅡ．参考資料 ..... 69**

１．主な外国での発売状況 ..... 69
２．海外における臨床支援情報 ..... 73

**ＸⅢ．備考 ..... 74**

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ..... 74
２．その他の関連資料 ..... 74

## 略 語 表

| 略語 | 略語内容 |
|---|---|
| ACR | American College of Rheumatology |
| ADCC | Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity |
| ANCA | Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody |
| AUC | 血中濃度-時間曲線下面積 |
| BMI | Body Mass Index |
| CDC | Complement-Dependent Cytotoxicity |
| CL/F | 全身クリアランス |
| Cmax | 最高血中濃度 |
| CRP | C-Reactive Protein |
| DAS | Disease Activity Score |
| dsDNA | double strand DNA |
| DMARD | Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug |
| ELISA | Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay |
| ESR | Erythrocyte Sedimentation Rate |
| EULAR | European League Against Rheumatism |
| FAS | Full Analysis Set |
| Fc | Fragment crystallizable |
| FcRn | neonatal Fc Receptor |
| Fuc | Fucose |
| Gal | Galactose |
| GalNAc | *N*-Acetylgalactosamine |
| GlcNAc | *N*-Acetylglucosamine |
| HAQ-DI | Health Assessment Questionnaire Disability Index |
| HI-HPLC | 疎水性相互作用高性能液体クロマトグラフィー |
| His | Histidine |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| HBc | Hepatitis B Core |
| HBs | Hepatitis B Surface |
| HCV | Hepatitis C Virus |
| kel | 消失速度定数 |
| Ki | 解離定数 |
| LT | Lymphotoxin |

| | |
|---|---|
| Man | Mannose |
| MH | Mantel-Haenszel |
| MTX | Methotrexate |
| NeuAc | *N*-Acetylneuraminic acid |
| NYHA | New York Heart Association |
| Phe | Phenylalanine |
| RA | Rheumatoid Arthritis |
| RP-HPLC | 逆相高速液体クロマトグラフィー |
| SDS | Sodium dodecyl sulfate |
| SDS-PAGE | ポリアクリルアミドゲル電気泳動 |
| SE-HPLC | サイズ排除高速液体クロマトグラフィー |
| SPR | Surface Plasmon Resonance |
| $t_{1/2}$ | 消失半減期 |
| tmax | 最高血中濃度到達時間 |
| TNF | Tumor Necrosis Factor |
| TNFR | Tumor Necrosis Factor Receptor |
| Vd | 分布容積 |
| Val | Valine |
| VAS | Visual Analogue Scale |

## Ⅰ．概要に関する項目

### １．開発の経緯

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］を有効成分とする完全ヒト型可溶性 TNFα／LTα レセプター製剤であり、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。

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（TNFRⅡ）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 TNFα/ LTα（TNFβともいわれる）レセプター製剤である。

エタネルセプトの TNFRⅡ部分が、TNFα及び LTα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。

2018 年 3 月に、共和薬品工業株式会社が以下の内容が示されたことから製造販売承認申請を行った。本剤は、先行バイオ医薬品[注)] 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。
2018 年 6 月に、日医工株式会社は本剤の販売権を取得した。

2019 年 3 月 26 日に、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）」を効能又は効果とするバイオ後続品として、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、製造販売承認が日医工株式会社に承継された。

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．製品の治療学的特性

（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］を有効成分とする完全ヒト型可溶性 TNFα／LTα レセプター製剤であり、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）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。

（３）*In vitro* 試験において、本剤は先行バイオ医薬品[注1)]と同様に、ヒト TNFα及び LTα に特異的に結合し、TNFα及び LTα の生物活性を抑制することが確認された。（「Ⅵ．2．（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

（４）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[注2)]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。（「Ⅴ．5．臨床試験」の項参照）

（５）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[注3)]と同等の有効性と同様な安全性プロファイルを示すことが確認された。（「Ⅴ．5．臨床試験」の項参照）

（６）重大な副作用として、敗血症、肺炎、真菌感染症等の日和見感染症、結核、重篤なアレルギー反応）、重篤な血液障害、脱髄疾患、間質性肺炎、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（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎、急性腎障害、ネフローゼ症候群、心不全が報告されている。（「Ⅷ．8．（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

注 1）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

注 2）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

注 3）Enbrel®：欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

## ３．製品の製剤学的特性

（１）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。

（２）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。

（３）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。

## ４．適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|---|---|---|
| RMP | 有 | |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 無 | |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | |

## ５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

### （１）承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### （２）流通・使用上の制限事項

該当しない

## ６．RMP の概要

**医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要**

<table>
<tr><th colspan="3">安全性検討事項</th></tr>
<tr><th colspan="2">【重要な特定されたリスク】</th><th>【重要な潜在的リスク】</th></tr>
<tr><td>・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）<br>・結核<br>・脱髄疾患<br>・重篤なアレルギー反応<br>・重篤な血液障害<br>・間質性肺炎<br>・Ｂ型肝炎の再活性化</td><td>・抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴う ループス様症候群<br>・肝機能障害<br>・中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘 膜眼症候群・多形紅斑<br>・抗好中球細胞質抗体陽性血管炎<br>・急性腎障害・ネフローゼ症候群<br>・心不全</td><td>・悪性腫瘍<br>・乾癬の発現又は悪化<br>・免疫原性</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>【重要な不足情報】</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>該当なし</td></tr>
<tr><th colspan="3">有効性に関する検討事項</th></tr>
<tr><td colspan="3">・使用実態下での多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎における有効性</td></tr>
</table>

↓上記に基づく安全性監視のための活動　　↓上記に基づくリスク最小化のための活動

<table>
<tr><th>医薬品安全性監視計画の概要</th><th>リスク最小化計画の概要</th></tr>
<tr><td>通常の医薬品安全性監視活動</td><td>通常のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td>追加の医薬品安全性監視活動</td><td>追加のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td>・特定使用成績調査（関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）患者対象）<br>・特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象）</td><td rowspan="3">該当なし</td></tr>
<tr><th>有効性に関する調査･試験の計画の概要</th></tr>
<tr><td>・特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象）</td></tr>
</table>

## 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. Injection
Etanercept BS 25mg Syringe 0.5mL for S.C. Injection
Etanercept BS 50mg Syringe 1.0mL for S.C. Injection
Etanercept BS 50mg Pen 1.0mL for S.C. Injection

**（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）

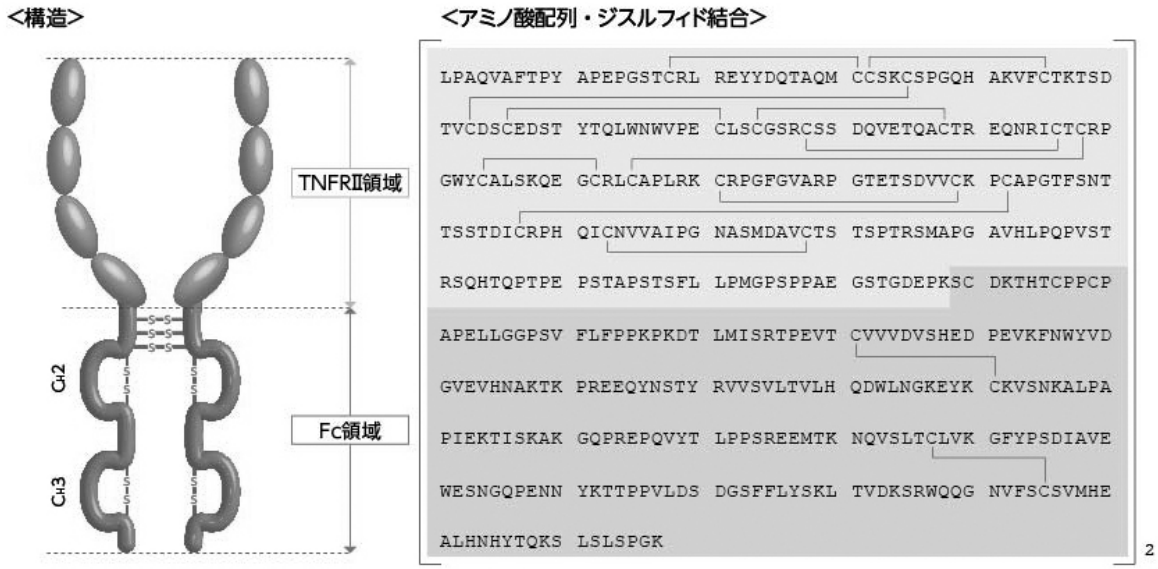
**（３）ステム（stem）**

TNF拮抗剤：-nercept
TNF：Tumor Necrosis Factor

### ３．構造式又は示性式

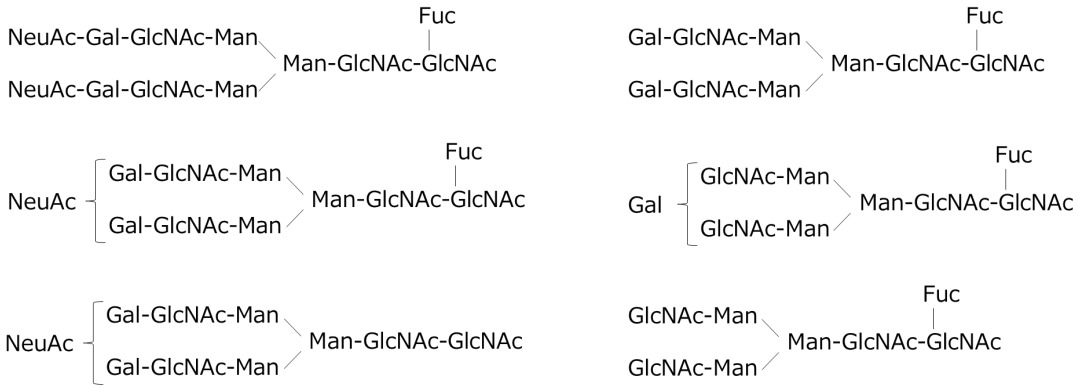
Fc領域の$C_H2$領域にヒト免疫グロブリンG1特異的*N*-結合糖鎖修飾部位を、可溶性TNFRⅡ領域には2ヵ所の*N*-結合糖鎖修飾部位と数ヵ所の*O*-結合糖鎖修飾部位をもつタンパク質

**アミノ酸配列及びジスルフィド結合**



**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：$C_{2224}H_{3472}N_{618}O_{701}S_{36}$

分子量：約150,000

総アミノ酸数：934個

## ５．化学名（命名法）又は本質

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

## ６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：YLB113

## 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℃<br>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、定量法

（1）確認試験

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

（2）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

水性注射剤

#### （２）製剤の外観及び性状

| 販売名 | エタネルセプト BS 皮下注 10mg シリンジ 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」 |
|---|---|---|---|
| 剤形・性状 | 水性注射剤（プレフィルドシリンジ）<br>無色～淡黄色澄明の液 | | |
| pH | 6.1～6.5 | | |
| 浸透圧比 | 約 1<br>（生理食塩液に対する比） | | |

| 販売名 | エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL「日医工」 |
|---|---|
| 剤形・性状 | 水性注射剤（ペン）<br>無色～淡黄色澄明の液 |
| pH | 6.1～6.5 |
| 浸透圧比 | 約 1<br>（生理食塩液に対する比） |

#### （３）識別コード

該当しない

#### （４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

#### （５）その他

該当しない

## ２．製剤の組成

### （１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | 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」 |
|---|---|---|---|
| 有効成分 | 1 シリンジ（1.0mL）中<br>エタネルセプト（遺伝子組換え）［エタネルセプト後続 2］<br>10mg | 1 シリンジ（0.5mL）中<br>エタネルセプト（遺伝子組換え）［エタネルセプト後続 2］<br>25mg | 1 シリンジ（1.0mL）中<br>エタネルセプト（遺伝子組換え）［エタネルセプト後続 2］<br>50mg |
| 添加剤 | 1 シリンジ中<br>リン酸二水素ナトリウム水和物 2.6mg、クエン酸ナトリウム水和物 4.5mg、グリシン 5.62mg、精製白糖 10mg、塩化ナトリウム 3.8mg、塩酸 適量、水酸化ナトリウム 適量 | 1 シリンジ中<br>リン酸二水素ナトリウム水和物 1.3mg、クエン酸ナトリウム水和物 2.25mg、グリシン 2.81mg、精製白糖 5mg、塩化ナトリウム 1.9mg、塩酸 適量、水酸化ナトリウム 適量 | 1 シリンジ中<br>リン酸二水素ナトリウム水和物 2.6mg、クエン酸ナトリウム水和物 4.5mg、グリシン 5.62mg、精製白糖 10mg、塩化ナトリウム 3.8mg、塩酸 適量、水酸化ナトリウム 適量 |

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。

| 販売名 | エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL「日医工」 |
|---|---|
| 有効成分 | 1 キット（1.0mL）中<br>エタネルセプト（遺伝子組換え）［エタネルセプト後続 2］<br>50mg |
| 添加剤 | 1 キット中<br>リン酸二水素ナトリウム水和物 2.6mg、クエン酸ナトリウム水和物 4.5mg、グリシン 5.62mg、精製白糖 10mg、塩化ナトリウム 3.8mg、塩酸 適量、水酸化ナトリウム 適量 |

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）電解質等の濃度

該当資料なし

### （３）熱量

該当資料なし

## ３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## ４．力価

該当しない

## ５．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 |

## ６．製剤の各種条件下における安定性[1)]

◇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」

<table>
<tr><th>試験</th><th>保存<br>条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>10mg シリンジ<br>1.0mL の結果</th><th>25mg シリンジ<br>0.5mL の結果</th><th>50mg シリンジ<br>1.0mL の結果</th></tr>
<tr><td>長期<br>保存<br>試験</td><td>5℃</td><td>シリンジ包装<br>（最終包装形態）</td><td>36 ヵ月間</td><td colspan="3">36 ヵ月まで規格の範囲内</td></tr>
<tr><td>加速<br>試験</td><td>25℃<br>/60%RH</td><td>シリンジ包装<br>（最終包装形態）</td><td>6 ヵ月間</td><td>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。</td><td colspan="2">規格の範囲内</td></tr>
<tr><td rowspan="3">苛酷<br>試験</td><td>40℃<br>/75%RH</td><td>シリンジ包装<br>（最終包装形態）</td><td>28 日間</td><td>規格の<br>範囲内</td><td colspan="2">14 日間まで規格の範囲内。<br>28 日目の時点で、純度試験において規格を逸脱。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">紫外<br>/可視光を照射</td><td>シリンジ<br>（曝光品）</td><td rowspan="2">200W・hr/m²<br>及び<br>120 万 lx・hr</td><td colspan="3">純度試験において規格を逸脱。</td></tr>
<tr><td>最終包装形態<br>（遮光品）</td><td colspan="3">規格の範囲内</td></tr>
</table>

【試験項目】

<u>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」：</u>

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）

<u>エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」：</u>

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」

（1）加速試験（25℃±2℃、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ヵ月 | 2ヵ月 | 3ヵ月 | 6ヵ月 |
| 性状 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | RP-HPLC | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| | SDS-PAGE | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| pH | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 6.34<br>6.32<br>6.33 | 6.34<br>6.31<br>6.33 | 6.35<br>6.33<br>6.34 | 6.36<br>6.35<br>6.36 | 6.38<br>6.37<br>6.37 |
| 浸透圧 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験 | SE-HPLC | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| | HI-HPLC | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| エンドトキシン | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | ― | ― | ― | 適合 |
| 採取容量 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合<br>**規格外**<br>適合 |
| 不溶性異物 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 不溶性微粒子 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | ― | ― | ― | 適合 |
| 無菌 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | ― | ― | ― | 適合 |
| 定量法 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 生物活性 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 投与開始確認 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 投与完了確認 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合<br>**規格外**<br>適合 |
| ニードルシールド性 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 排出時間 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合<br>**規格外**<br>適合 |

（2）長期保存試験（5℃±3℃）［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ヵ月 | 6ヵ月 | 9ヵ月 | 12ヵ月 | 18ヵ月 | 24ヵ月 | 36ヵ月 |
| 性状 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>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<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| | SDS-PAGE | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| pH | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 6.34<br>6.32<br>6.33 | 6.35<br>6.34<br>6.34 | 6.39<br>6.37<br>6.38 | 6.36<br>6.35<br>6.37 | 6.38<br>6.37<br>6.37 | 6.38<br>6.35<br>6.36 | 6.38<br>6.38<br>6.38 | 6.35<br>6.34<br>6.34 |
| 浸透圧 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>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<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| | HI-HPLC | Y6M-1<br>Y6M-2<br>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<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | — | — | — | — | 適合 | — | 適合 |
| 採取容量 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>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<br>Y6M-2<br>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<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | — | — | — | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 無菌 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | — | — | — | — | 適合 | — | 適合 |
| 定量法 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 生物活性 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>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<br>Y6M-2<br>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<br>Y6M-2<br>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<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | — |
| 排出時間 | | Y6M-1<br>Y6M-2<br>Y6M-3 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |

## ７．調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

## ８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

## ９．溶出性

該当しない

## 10．容器・包装

### （１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

◇補助具

エタネルセプト BS 皮下注シリンジ「日医工」補助具

（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

### （２）包装

**〈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」〉**

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

### （３）予備容量

該当しない

### （４）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－バレル部 | ホウ珪酸ガラス |
| | 針付バレル－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－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<br>注射針付き<br>ガラス<br>シリンジ | 針付バレル－バレル部 | ホウ珪酸ガラス |
| | 針付バレル－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<br>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<br>ストッパー | ゴム部 | ブチルゴム |
| | フィルム部 | エチレン－テトラフルオロエチレン<br>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／<br>ステンレススチール／<br>ポリアセタール |

## 11. 別途提供される資材類

（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

## 12. その他

該当記載事項なし

## 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）

（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）[2)]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[3)]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．効能又は効果に関連する注意

**5.効能又は効果に関連する注意**

**〈関節リウマチ〉**

**5.1** 過去の治療において、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〉**

**5.2** 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）

5.1 既存治療で効果不十分な関節リウマチをより明確にするために、具体的に記載した。

5.2 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をより明確にするために、具体的に記載した。

また、全身型若年性特発性関節炎については、国内外の臨床試験において全身症状（発熱、発疹、リンパ節腫脹、心外膜炎、肝脾腫等）に対する有効性及び安全性は検討されていないことから、全身型若年性特発性関節炎患者には、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と設定された。

## ３．用法及び用量

### （１）用法及び用量の解説

**〈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）

### （２）用法及び用量の設定経緯・根拠

（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）[2)]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[3)]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。

## ４．用法及び用量に関連する注意

**7.用法及び用量に関連する注意**

**7.1** 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。

**7.2** 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。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。

（解説）

7.2 プラセボを対照とした海外臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）との併用により、効果の増強はみられず、かつ抗 TNF 製剤のみによる治療の場合に比べ副作用発現率が高かったとの結果が得られていることから、本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）との併用に関する注意喚起をしている[4)、5)]。

また、本剤と他の生物製剤との併用については、安全性及び有効性は確立していないことから、併用は避けるよう注意喚起を行うこととした。

## ５．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］[2] | 無作為化、二重盲検、クロスオーバー | 本剤25mgとエンブレル®[注1]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シリンジ又はエンブレル®[注1]（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とエンブレル®[注1]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本又はエンブレル®[注1]（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］[6] | 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］[3]（海外データ含む[注2]） | 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Enbrel®[注3] 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Enbrel®[注3]（50mgシリンジ）を週1回、24週間皮下投与した（ステージA）。<br>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[注4]） | 無作為化、非盲検、クロスオーバー | 本剤50mgと先行Enbrel®[注5] 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Enbrel®[注5]（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）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

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）Enbrel®：欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

注 4）試験実施国：インド

注 5）Enbrel®：インドで承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

**（２）臨床薬理試験**

１）国内第Ⅰ相試験（YLB113-001）[2)]

| | |
|---|---|
| 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、本剤又はエンブレル®[注1)] 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<br>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<br>2）感染症又は感染症が疑われる者<br>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<br>4）易感染性の状態にある者<br>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<br>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<br>7）間質性肺炎の既往歴のある者<br>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（エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL「日医工」）又はエンブレル®[注1)]（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、本剤又はエンブレル®[注1)]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<br>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<br>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[注2)]は、本剤群で10.2%（6/59例）、エンブレル®[注1)]群で20.0%（12/60例）に認められた。<br>副作用は、本剤群で8.5%（5/59例）、エンブレル®[注1)]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。<br>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。 |

注 1）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

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。

ACR：American College of Rheumatology

MH：Mantel-Haenszel

HIV：Human Immunodeficiency Virus

HBs：Hepatitis B Surface

HBc：Hepatitis B Core

HCV：Hepatitis C Virus

2）国内第Ⅰ相試験（YLB113-005）[6)]

| | |
|---|---|
| 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<br>2）感染症又は感染症が疑われる者<br>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<br>4）易感染性の状態にある者<br>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<br>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<br>7）間質性肺炎の既往歴のある者<br>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。 |
| 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 $AUC_t$<br>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<br>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[注1)]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。<br>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。<br>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。<br>また、重篤な有害事象は認められなかった。 |

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。

HBs：Hepatitis B Surface

HBc：Hepatitis B Core

HCV：Hepatitis C Virus

HIV：Human Immunodeficiency Virus

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）[2]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」）及びエンブレル®注1)（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[3]では、本剤又はEnbrel®注2)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Enbrel®注2)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Enbrel®注2)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。

注1）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

注2）Enbrel®：欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

**（３）用量反応探索試験**

該当資料なし

**（４）検証的試験**

**１）有効性検証試験**

**〈本剤〉**

**〈関節リウマチ〉**

**17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験**

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エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL「日医工」及び Enbrel®皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 注) 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 週時の ACR20 改善率を示す。

Mantel-Haenszel 検定により地域間の調整を行った全地域における投与開始後 24 週の ACR20 改善率は、本剤が 83.3%（219/263 例）、Enbrel®注) が 88.2%（224/254 例）であり、ACR20 改善率の差は-4.8%、95%信頼区間は-10.81%～1.12%であった。ACR20 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 Enbrel®注) と同等であることが確認された[3]。

表 1　24 週時における ACR20 改善率

| | エタネルセプト BS 皮下注<br>50mg シリンジ 1.0mL「日医工」<br>（263 例） | Enbrel®皮下注<br>50mg シリンジ 1.0mL 注)<br>（254 例） |
|---|---|---|
| ACR20 改善率 | 83.3%（219/263 例） | 88.2%（224/254 例） |
| ACR20 改善率の差※<br>［95%信頼区間］ | -4.8［-10.81、1.12］ | |

※地域を層別因子とした Mantel-Haenszel 法により算出

注）欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

| | |
|---|---|
| 試験<br>デザイン | 多施設、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験[3)] |
| 目的 | 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 Enbrel®[注1)] 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。<br>［ステージ A］<br>本剤と Enbrel®[注1)] の有効性、安全性、免疫原性を検討する。<br>［ステージ B］<br>本剤と Enbrel®[注1)] の長期安全性、免疫原性を検討する。<br>［ステージ C］<br>本剤と Enbrel®[注1)] の切替後の有効性、安全性、免疫原性を検討する。 |
| 対象 | ［ステージ A］<br>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[注2)]、各国内の承認用量以下）が 3 ヵ月以上投与され、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<br>［ステージ B］<br>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 Enbrel®[注1)] に忍容性がある患者 471 例<br>［ステージ C］<br>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 Enbrel®[注1)] に忍容性がある患者 18 例（FAS） |

注 1）Enbrel®：欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

注 2）本邦におけるメトトレキサートの「関節リウマチ」に関する用法及び用量は、「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。

RA：Rheumatoid Arthritis

ACR：American College of Rheumatology

EULAR：European League Against Rheumatism

FAS：Full Analysis Set、DAS：Disease Activity Score

| | |
|---|---|
| 主な<br>選択基準 | ［ステージ A］<br>1）18 歳以上 75 歳以下の成人男女<br>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<br>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<br>4）改訂 ACR 基準に基づき Class Ⅰ、Ⅱ、Ⅲに分類される患者<br>5）メトトレキサート（最適用量 6～25mg/週[注1)]、各国内の承認用量以下）を 3 ヵ月以上投与され、スクリーニング前 6 週間以上用量が安定している患者<br>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<br>［ステージ B］<br>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<br>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 Enbrel®[注2)] に忍容性がある患者<br>［ステージ C］<br>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<br>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 Enbrel®[注2)] に忍容性がある患者 |

注 1）本邦におけるメトトレキサートの「関節リウマチ」に関する用法及び用量は、「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）Enbrel®：欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

RA：Rheumatoid Arthritis

ACR：American College of Rheumatology

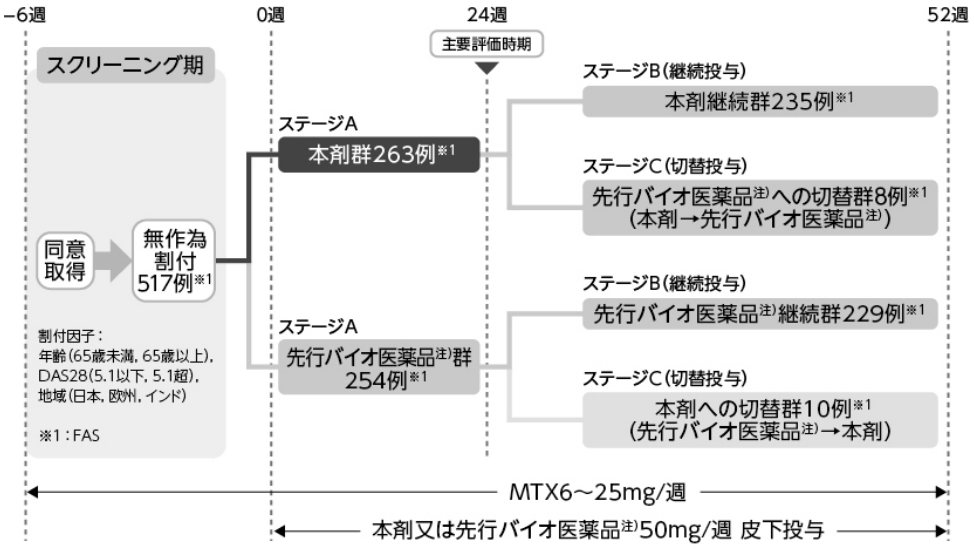
EULAR：European League Against Rheumatism

DAS：Disease Activity Score

DMARD：Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug

| | |
|---|---|
| 主な<br>除外基準 | ［ステージ A］<br>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）<br>2）スクリーニング前 3 ヵ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、β-D-グルカン検査陽性の患者）<br>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<br>4）スクリーニング前 12 ヵ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<br>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<br>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<br>7）血液疾患の既往のある患者<br>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<br>9）重篤な全身感染症の患者<br>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<br>11）心電図所見に臨床的に有意な異常のある患者<br>12）ヘモグロビン≦8g/dL、血小板数≦125,000/mm$^3$、白血球数≦3,500/mm$^3$、リンパ球数≦1,000 個/mm$^3$、AST/ALT/ALP≧3×正常値上限、又は血清総ビリルビン≧2×正常値上限、血清クレアチニン≧2mg/dL と、スクリーニング臨床検査値が異常な患者　等<br>［ステージ C］<br>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 |

NYHA：New York Heart Association
DAS：Disease Activity Score

| | |
|---|---|
| 試験方法 | 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「日医工」）又は Enbrel®（先行バイオ医薬品注)）（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。<br>  <br> |

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）

DAS：Disease Activity Score

FAS：Full Analysis Set

MTX：Methotrexate

患者背景

［ステージＡ（FAS）］

| | | 本剤群（n=263） | Enbrel®注）群（n=254） |
|---|---|---|---|
| 年齢［歳］※1 | | 52.0±12.5 | 52.6±11.5 |
| 性別※2 | 男性 | 63（24.0） | 51（20.1） |
| | 女性 | 200（76.0） | 203（79.9） |
| 地域※2 | 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］※1 | | 66.0±16.7 | 66.1±16.0 |
| BMI［kg/m²］※1 | | 24.8±5.24 | 25.0±5.14 |
| ACR 機能分類※2 | 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※2 | 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※1,3 | | 18.1±10.0 | 18.9±10.4※4 |
| 66 関節における腫脹関節数※1,3 | | 13.3±7.1 | 14.2±7.2※4 |
| 患者による疼痛評価（VAS）※1,3 | | 60.6±22.3※5 | 63.1±21.8※4 |
| 患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）※1,3 | | 61.3±21.5 | 63.4±21.6※4 |
| 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）※1,3 | | 59.8±19.1 | 60.6±19.7※4 |
| HAQ-DI※1,3 | | 1.06±0.71 | 1.13±0.68※4 |
| CRP［mg/dL］※1,3 | | 1.30±2.08※6 | 1.02±1.46※7 |
| ESR［mm/hr］※1,3 | | 35.5±21.4※8 | 32.8±20.6※9 |

［ステージＢ（FAS）］

| | | 本剤継続群（n=235） | Enbrel®注）継続群（n=229） |
|---|---|---|---|
| 年齢［歳］※1 | | 51.6±12.4 | 52.4±11.5 |
| 性別※2 | 男性 | 58（24.7） | 45（19.7） |
| | 女性 | 177（75.3） | 184（80.3） |
| 地域※2 | 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］※1 | | 65.3±16.2 | 65.9±16.0 |
| BMI［kg/m²］※1 | | 24.7±5.14 | 25.0±5.22 |
| ACR 機能分類※2 | 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※2 | 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※1,3 | | 17.8±10.0 | 18.5±10.2※10 |
| 66 関節における腫脹関節数※1,3 | | 13.3±6.8 | 14.2±7.1※10 |
| 患者による疼痛評価（VAS）※1,3 | | 60.8±22.1※11 | 63.1±22.1※10 |
| 患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）※1,3 | | 61.3±21.4 | 63.4±22.0※10 |
| 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）※1,3 | | 59.7±19.6 | 60.9±20.1※10 |
| HAQ-DI※1,3 | | 1.04±0.71 | 1.10±0.68※10 |
| CRP［mg/dL］※1,3 | | 1.16±1.82※12 | 0.992±1.47※13 |
| ESR［mm/hr］※1,3 | | 35.1±21.6※14 | 32.3±19.5※15 |

※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

注）Enbrel®：欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

（続き）患者背景

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

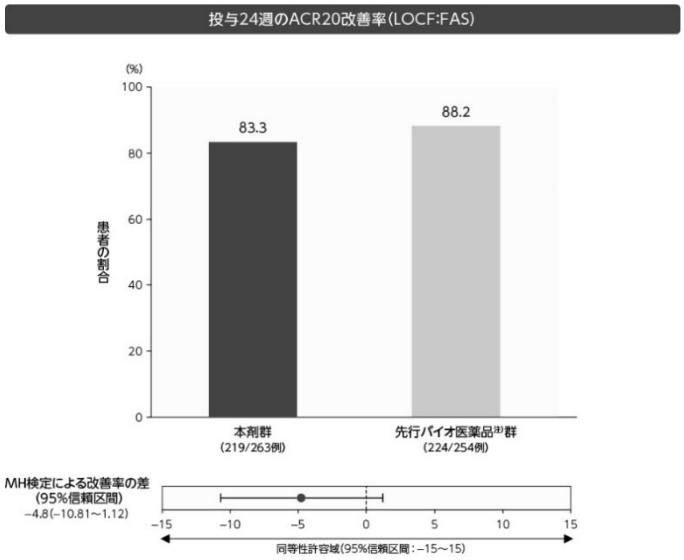
CRP：C-Reactive Protein、ESR：Erythrocyte Sedimentation Rate

| | |
|---|---|
| 主な<br>評価項目 | ［ステージ A］<br>主要評価項目（検証的解析項目）：投与 24 週の ACR 20 改善率<br>副次評価項目：<br>・ 投与 4、8、12 週の ACR 20 改善率<br>・ 投与 4、8、12、24 週の ACR 50/70 改善率<br>・ 投与 4、8、12、24 週の DAS28 スコアの改善<br>・ 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<br>その他の評価項目：<br>・ 投与 4、8、12、24 週の疾患活動性、EULAR 改善基準、ACR コアセット<br>［ステージ B、C］<br>副次評価項目（ステージ B、C）：<br>・ 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<br>探索的評価項目（ステージ B）：<br>・ 投与 24、36、44、52 週の ACR 20/50/70 改善率<br>・ 投与 24、36、44、52 週の DAS28 スコアの改善 |

ACR：American College of Rheumatology

DAS：Disease Activity Score

EULAR：European League Against Rheumatism

| | |
|---|---|
| 結果 | ［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）<br>投与 24 週の ACR 20 改善率は、本剤群で 83.3%、Enbrel®（先行バイオ医薬品注)）群で 88.2%であった。MH 検定による地域調整後の本剤群と Enbrel®（先行バイオ医薬品注)）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 Enbrel®（先行バイオ医薬品注)）と同等であることが検証された。<br>  <br> |

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

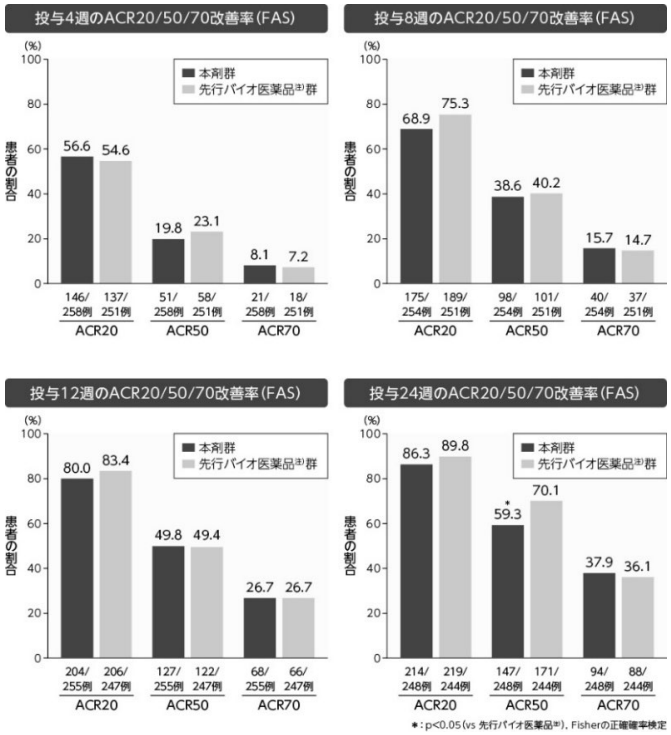
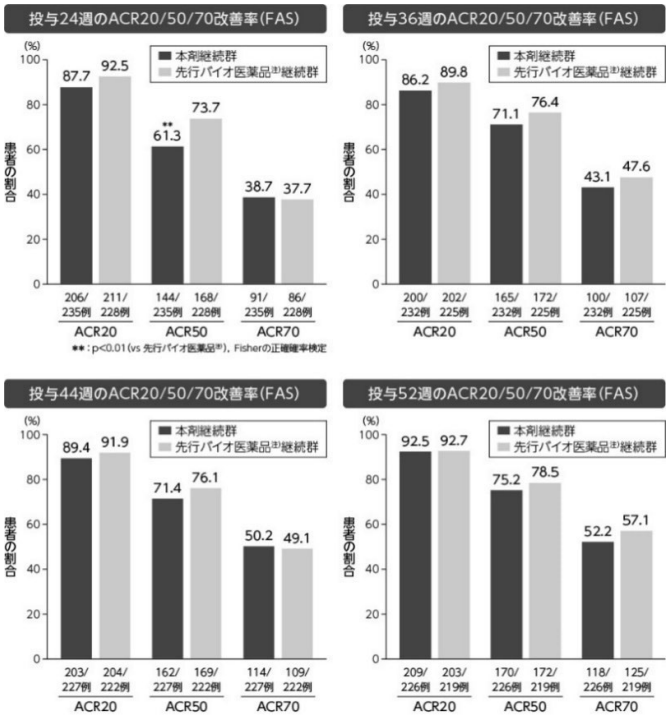
ACR：American College of Rheumatology

DAS：Disease Activity Score

MH：Mantel-Haenszel

LOCF：Last Observation Carried Forward

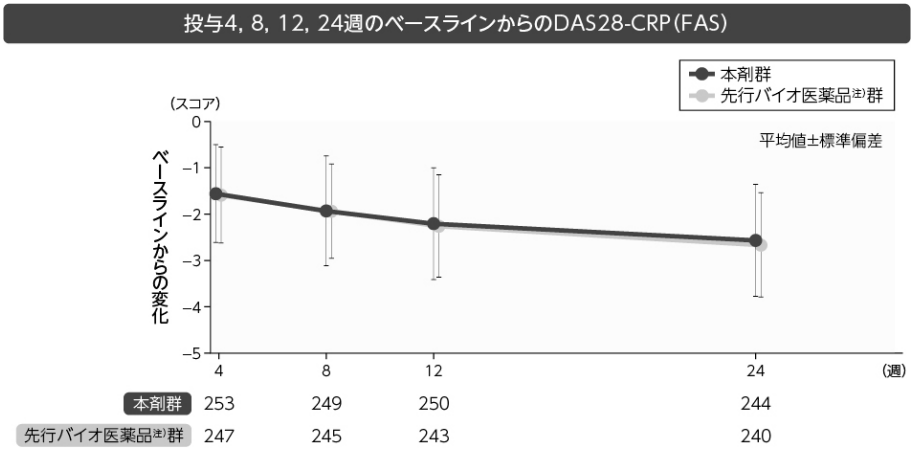
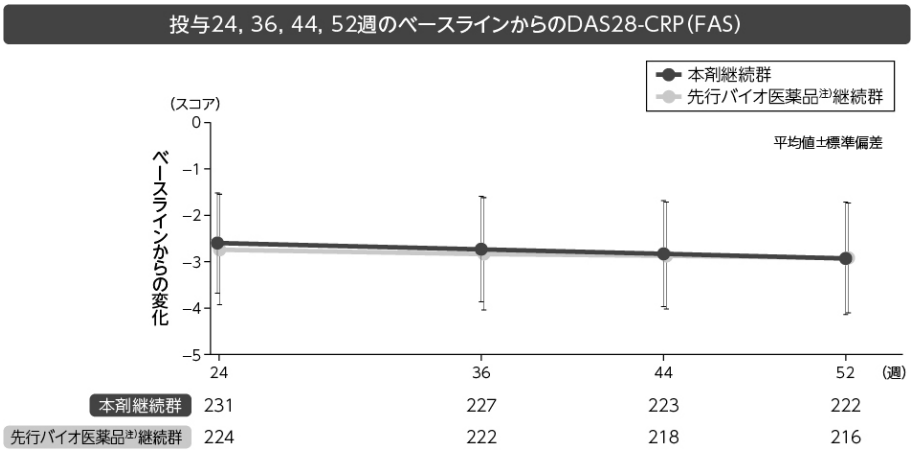
FAS：Full Analysis Set

| | |
|---|---|
| 結果 | ［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）<br>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。<br>  <br><br>［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）<br>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。<br>  <br> |

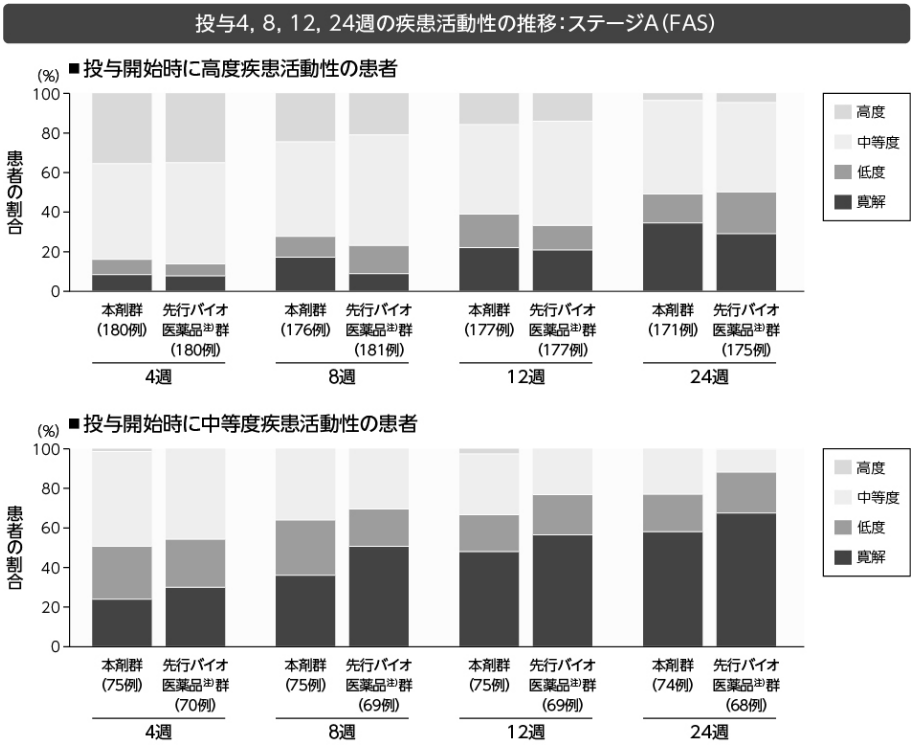
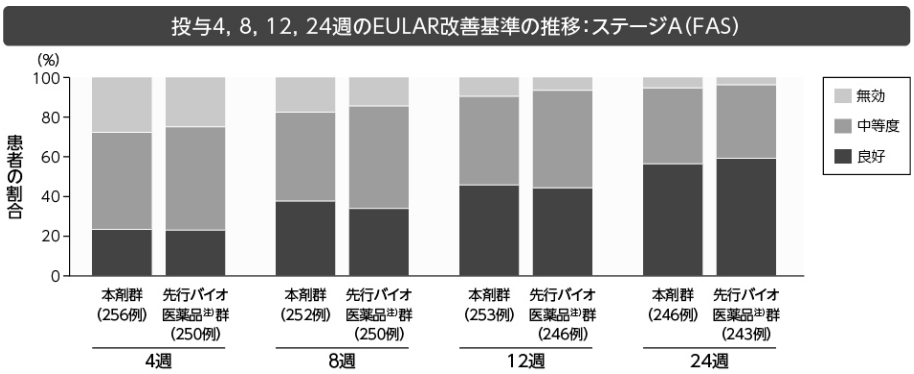
注）先行バイオ医薬品：Enbrel®（欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

ACR：American College of Rheumatology

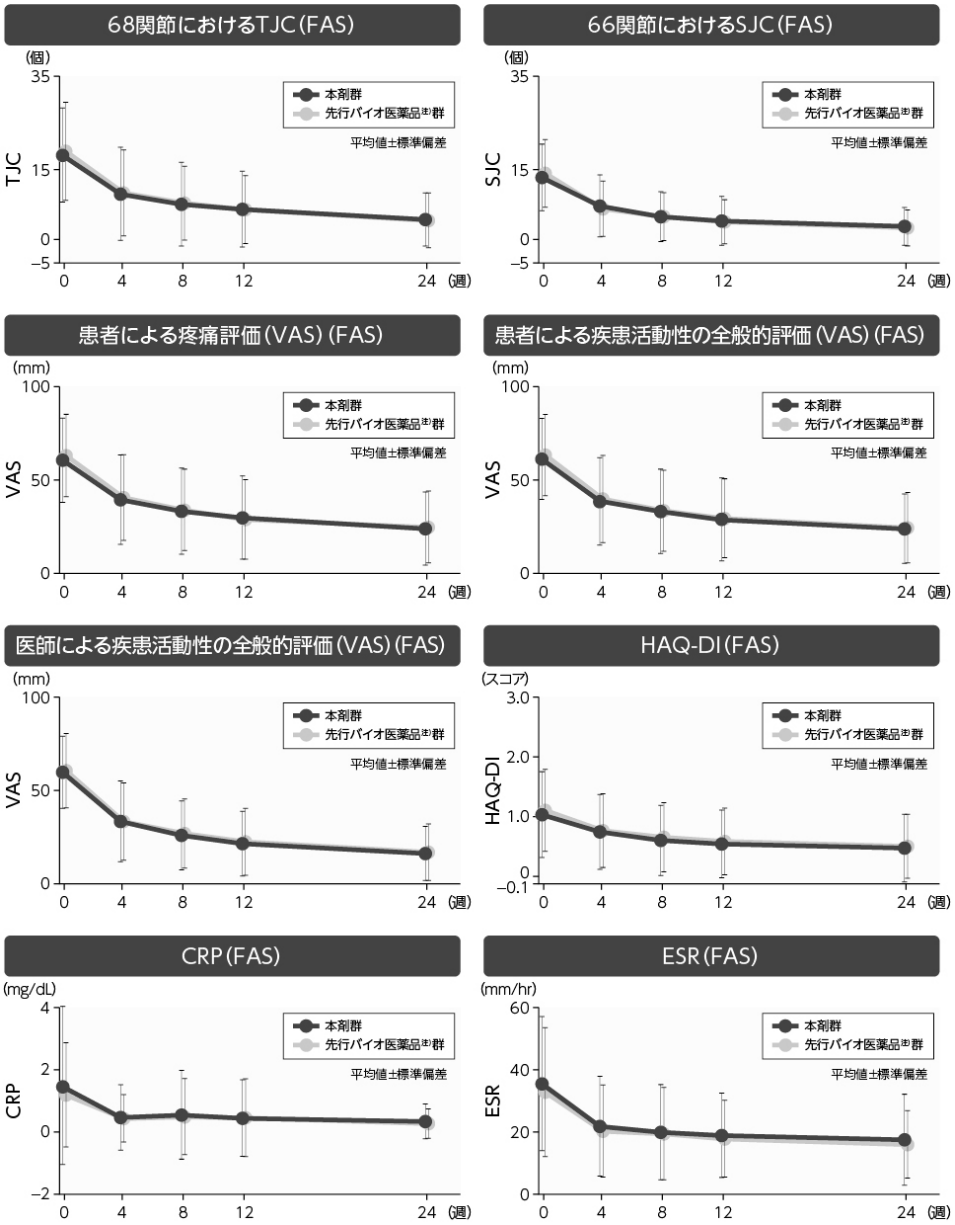
FAS：Full Analysis Set

| | |
|---|---|
| 結果 | ［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）<br>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±1.20、Enbrel®（先行バイオ医薬品注））群で−2.67±1.12 であった。<br>  <br><br>［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）<br>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。<br>  <br><br>※：照会事項により事後解析したデータである。 |

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

| | |
|---|---|
| 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）<br>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。<br>  <br><br>［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）<br>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。<br>  <br> |

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

| | |
|---|---|
| 結果 | ［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）<br>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。<br>  <br><br>＜投与 0、4、8、12、24 週の症例数＞<br>【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】<br>本剤群：263※1、258、255※2、255、248 例/先行バイオ医薬品㊟ 群：253、252、252、248、245 例<br>【CRP】本剤群：100、100、100、100、97 例/先行バイオ医薬品㊟ 群：88、88、88、87、85 例<br>【ESR】本剤群：161、158、155、155、151 例/先行バイオ医薬品㊟ 群：164、164、164、161、160 例<br>※1：262 例（患者による疼痛評価）<br>※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） |

（続き）結果

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。

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

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 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 |
| | Enbrel®群注) | 129 | 120(93.0) | [-13.24～1.24] | | |
| インド | 本剤群 | 16 | 13(81.3) | 6.3 | | |
| | Enbrel®群注) | 16 | 12(75.0) | [-22.31～34.81] | | |
| 欧州 | 本剤群 | 116 | 92(79.3) | -5.1 | | |
| | Enbrel®群注) | 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 |
| | Enbrel®群注) | 215 | 190(88.4) | [-11.64～1.41] | | |
| 65 歳以上 | 本剤群 | 42 | 35(83.3) | -3.8 | | |
| | Enbrel®群注) | 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 |
| | Enbrel®群注) | 80 | 69(86.3) | [-9.37～11.29] | | |
| 5.1 超 | 本剤群 | 177 | 144(81.4) | -7.7 | | |
| | Enbrel®群注) | 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

注）Enbrel®：欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

FAS：Full Analysis Set

ACR：American College of Rheumatology

MH：Mantel-Haenszel

DAS：Disease Activity Score

| | |
|---|---|
| 安全性 | ［ステージA］<br>ステージAにおける有害事象[注1)]は、本剤群で55.5%（146/263例）、Enbrel®[注2)]群で65.7%（167/254例）に認められた。<br>副作用は、本剤群で22.1%（58/263例）、Enbrel®[注2)]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、Enbrel®[注2)]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。<br>重篤な副作用は、本剤群で1.5%（4/263例）、Enbrel®[注2)]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、Enbrel®[注2)]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、Enbrel®[注2)]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。<br>［ステージB］<br>ステージBにおける有害事象[注1)]は、本剤継続群で52.8%（124/235例）、Enbrel®[注2)]継続群で63.3%（145/229例）に認められた。<br>副作用は、本剤継続群で11.9%（28/235例）、Enbrel®[注2)]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、Enbrel®[注2)]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。<br>重篤な副作用は、本剤継続群で1.7%（4/235例）、Enbrel®[注2)]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、Enbrel®[注2)]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、Enbrel®[注2)]継続群では認められなかった。<br>［ステージC］<br>ステージCにおける有害事象[注1)]は、Enbrel®[注2)]→本剤群で30.0%（3/10例）、本剤→Enbrel®[注2)]群で37.5%（3/8例）に認められた。<br>副作用は、Enbrel®[注2)]→本剤群で10.0%（1/10例、好中球減少症）、本剤→Enbrel®[注2)]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。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。 |

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）Enbrel®：欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

**2）安全性試験**

（「V．5．(4) 検証的試験」の項参照）

**（５）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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

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）<br>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）<br>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 | ・ 副作用の有無<br>・ 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 |

◇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）<br>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）<br>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 | ・ 副作用の有無<br>・ 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 |

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調査・試験の概要**

該当しない

**（７）その他**

該当しない

## Ⅵ．薬効薬理に関する項目

### １．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤

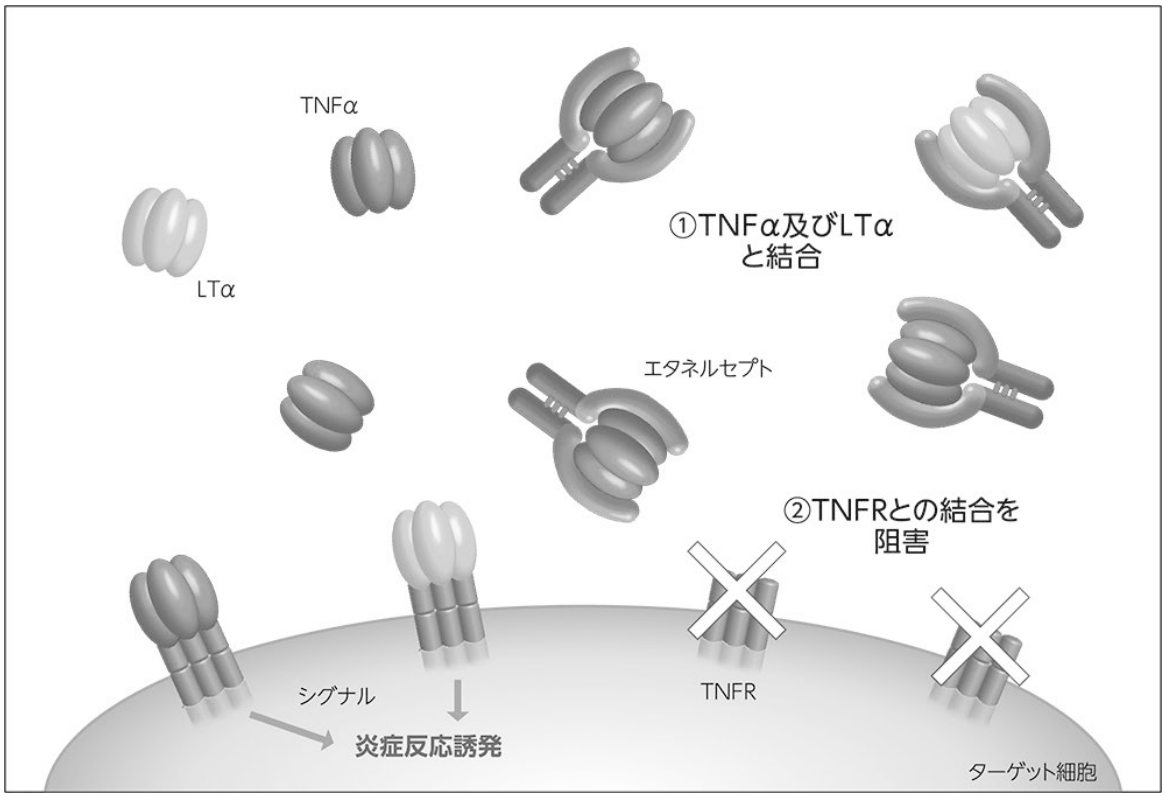
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### ２．薬理作用

#### （１）作用部位・作用機序

エタネルセプトは、ヒト TNF 可溶性レセプター部分が、TNFα及び LTαを捕捉し、細胞表面のレセプターとの結合を阻害することで、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 U937 細胞表面の TNF 受容体に対する TNF の結合を阻害した[7)、8)]（解離定数（Ki）＝$1\times10^{-10}$M）。

イメージ図




TNFR：Tumor Necrosis Factor Receptor、

TNF：Tumor Necrosis Factor

LT：Lymphotoxin

（２）薬効を裏付ける試験成績

**18.2 TNF ファミリーに対する結合親和性（*in vitro*）**

本剤の可溶性 TNFα及び可溶性 LTαに対する結合親和性はエンブレル®注1）及び Enbrel®注2）、注3）と同程度であった[9]。

【方法】TNFαに対する結合活性をELISA法を用いて測定した。本剤及びエンブレル®注1）及び Enbrel®注2）、注3）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。

TNFαに対する結合活性の比較

| 相対結合活性※（%） | |
|---|---|
| 本剤（n=24） | エンブレル®注1）及びEnbrel®注2）、注3）（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】本剤及びエンブレル®注1）及びEnbrel®注2）、注3）のTNFα及びLTαに対する結合親和性をSPR法を用いて測定し、評価した。

TNFα及びLTαに対する結合親和性の比較

| | 解離定数（mol/L） | |
|---|---|---|
| | 本剤（n=15） | エンブレル®注1）及びEnbrel®注2）、注3）（n=23） |
| TNFαに対する結合親和性 | $1.45～2.17\times10^{-9}$ | $1.56～3.52\times10^{-9}$ |
| LTαに対する結合親和性 | $1.75～3.37\times10^{-8}$ | $1.92～4.01\times10^{-8}$ |

TNF：Tumor Necrosis Factor、LT：Lymphotoxin、
ELISA：Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay
SPR：Surface Plasmon Resonance

**18.3 TNFα誘導性細胞傷害に対する阻害活性（*in vitro*）**

本剤はマウス線維芽細胞株 WEHI-13VAR 細胞において TNFα誘導性細胞傷害を抑制し、その TNFα中和活性はエンブレル®注1）及び Enbrel®注2）、注3）と同程度であった[9]。

TNFファミリーに対する中和活性（*in vitro*）[9]

本剤及びエンブレル®/Enbrel®注）のTNFα及びLTαに対する中和活性は、以下に示す通りであった。

【方法】TNFα及びLTα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。本剤及びエンブレル®/Enbrel®注）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。

| | 相対阻害活性※（%） | |
|---|---|---|
| | 本剤 | エンブレル®/Enbrel®注） |
| TNFαに対する中和活性 | （n=23） | （n=31） |
| | 90.9～105.1 | 81.6～102.8 |
| LTαに対する中和活性 | （n=25） | （n=22） |
| | 82.3～101.2 | 84.8～100.2 |

※：対照品（インド承認品）に対する相対値

注）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）製剤の合計

TNF：Tumor Necrosis Factor、LT：Lymphotoxin、

**18.4 抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性（*in vitro*）**

死細胞由来プロテアーゼ活性をマーカーとして ADCC 活性を検討したところ、本剤及びエンブレル®注1）及び Enbrel®注2）ともに ADCC 活性が認められ、本剤の ADCC 活性はエンブレル®注1）及び Enbrel®注2）より高かった[9]。

【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TNFα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）に対する本剤及びエンブレル®注1）及びEnbrel®注2）のADCC活性の相対値を算出し、評価した。

| 相対活性※（%） | |
|---|---|
| 本剤（n=11） | エンブレル®注1）及びEnbrel®注2）（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

ADCC：Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity

注 1）国内で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

注 2）欧州で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

注 3）インドで承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

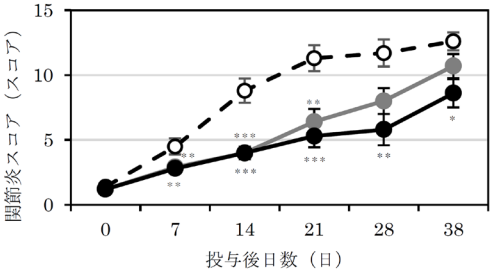
### 18.5 関節炎抑制作用（マウス）

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 Enbrel®注3）と同様であった[10]。

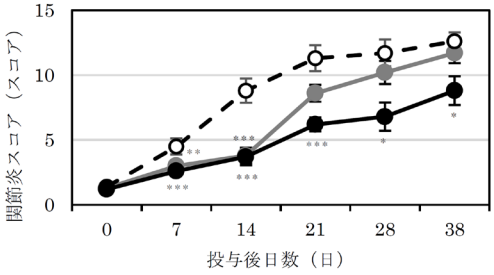
【方法】コラーゲン（ウシⅡ型コラーゲン）誘発関節炎モデルマウスを用いて、本剤群と Enbrel®注3）群の対照群に対する抗炎症作用を比較検討した。関節炎誘発後、本剤又は Enbrel®注3）をそれぞれ 0.1、1、10、50μg/body/日（各群 n=10）で、14 日間反復腹腔内投与し、関節炎スコア及び腫脹（足容積）を評価した。

注 3）インドで承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

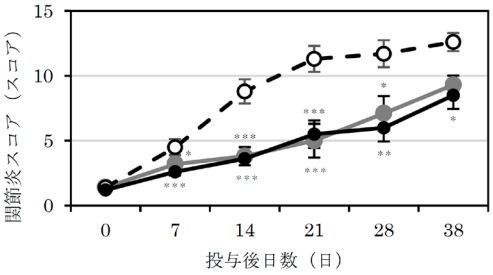
関節炎スコア（0.1μg/body/日）



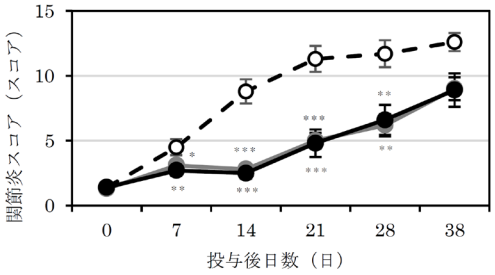

関節炎スコア（1μg/body/日）



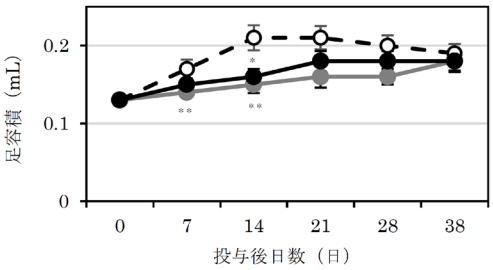

関節炎スコア（10μg/body/日）



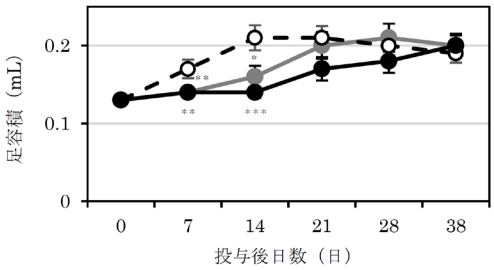

関節炎スコア（50μg/body/日）



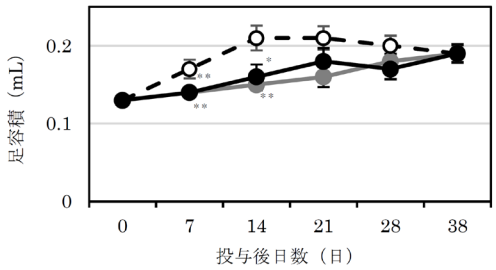

足容積（0.1μg/body/日）



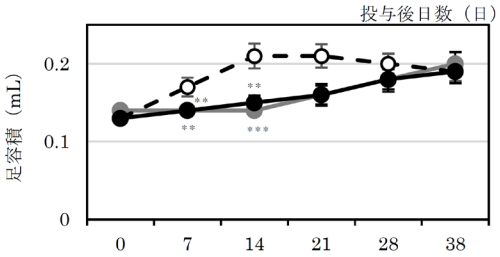

足容積（1μg/body/日）




足容積（10μg/body/日）




足容積（50μg/body/日）




●― 本剤群（n=10） ●― Enbrel®[注3)] 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

注 3）インドで承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

1）Fc受容体に対する結合親和性（*in vitro*）[9)]

本剤及びエンブレル®/Enbrel®[注1、注2)]のFcγＲＩ、FcγＲⅡa、FcγＲⅡb、FcγＲⅢa及びFcRnに対する結合親和性は、以下に示す通りであった。

【方法】本剤及びエンブレル®/Enbrel®[注1)、注2)]のFcγＲＩ、FcγＲⅡa、FcγＲⅡb、FcγＲⅢa、FcRnに対する結合親和性をSPR法を用いて測定し、評価した。

| | 解離定数（mol/L） | |
|---|---|---|
| | 本剤 | エンブレル®/Enbrel®[注1)] |
| FcγＲＩ | （n=14） | （n=15） |
| に対する結合親和性 | $1.84～2.97\times10^{-7}$ | $1.69～3.18\times10^{-7}$ |
| FcγＲⅡa（$His^{131}$） | （n=12） | （n=11） |
| に対する結合親和性 | $0.137～3.61\times10^{-6}$ | $0.0596～1.85\times10^{-6}$ |
| FcγＲⅡb | （n=13） | （n=4）[注2)] |
| に対する結合親和性 | $0.330～3.39\times10^{-6}$ | $0.236～1.61\times10^{-6}$ |
| FcγＲⅢa（$Val^{158}$） | （n=14） | （n=19） |
| に対する結合親和性 | $4.09～6.67\times10^{-7}$ | $4.27～9.54\times10^{-7}$ |
| FcγＲⅢa（$Phe^{158}$） | （n=18） | （n=17） |
| に対する結合親和性 | $0.825～1.87\times10^{-6}$ | $0.368～2.64\times10^{-6}$ |
| FcRn | （n=14） | （n=19） |
| に対する結合親和性 | $1.50～2.26\times10^{-6}$ | $1.07～1.94\times10^{-6}$ |

注 1）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）製剤の合計

注 2）エンブレル®/Enbrel®：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

Fc：Fragment crystallizable
His：Histidine
Phe：Phenylalanine
Val：Valine
FcRn：neonatal Fc Receptor

2）補体依存性細胞傷害（CDC）活性（*in vitro*）[9)]

本剤及びエンブレル®/Enbrel®[注)]のCDC活性は、以下に示す通りであった。

【方法】補体源としてウサギ血清を用いて膜結合型TNFα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）に対する本剤及びエンブレル®/Enbrel®[注)]のCDC活性の相対値を算出し、評価した。

| 相対活性※（%） | |
|---|---|
| 本剤（n=9） | エンブレル®/Enbrel®[注)]（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

注）エンブレル®/Enbrel®：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

TNF：Tumor Necrosis Factor、LT：Lymphotoxin、
CDC：Complement-Dependent Cytotoxicity

３）病理組織学的評価（マウス）[10)]

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・エオジ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、パンヌス形成の低減化、パンヌスによる浸潤と軽度の皮質骨破壊、辺縁の皮質骨及び髄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んの消失、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Enbrel®[注)] 投与群では、関節炎、パンヌス形成、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 | パンヌス形成 | 軟骨損傷 | 骨吸収 |
|---|---|---|---|---|---|
| 膝関節 | 本剤群 | 50～63% | 72～94% | 67～89% | 67～87% |
| | Enbrel®[注)] 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% |
| | Enbrel®[注)] 群 | -56～11% | 0～53% | 35～81% | -13～53% |

注）Enbrel®：インドで承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

**（３）作用発現時間・持続時間**

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### １．血中濃度の推移

#### （１）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### （２）臨床試験で確認された血中濃度

**16.1.1 生物学的同等性試験**

**１）単回投与**

①国内第Ⅰ相試験（YLB113-001）[2)]

健康成人男子 58 名を対象にエタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL「日医工」とエンブレル®皮下注 25mg シリンジ 0.5mL [注)] を単回皮下投与して薬物動態を検討した。血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。$C_{max}$ 及び $AUC_t$ 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[2)]。

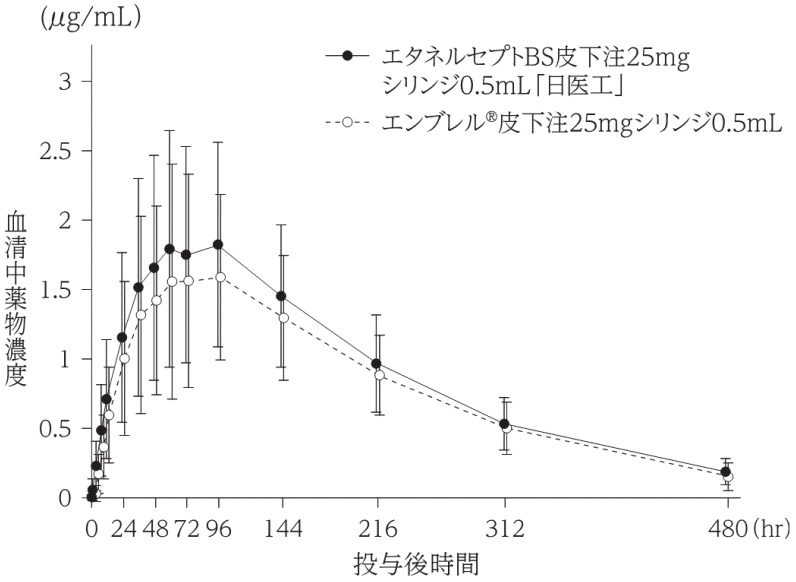



表１　薬物動態パラメータ

| | $C_{max}$ （μg/mL） | $AUC_t$ （μg・h/mL） | $t_{max}$ （h） | $t_{1/2}$ （h）※ |
|---|---|---|---|---|
| エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL「日医工」 | 1.97±0.86 | 431.28±163.92 | 83.0±29.8 | 115.1±21.8 |
| エンブレル®皮下注 25mg シリンジ 0.5mL [注)] | 1.74±0.86 | 380.84±142.77 | 81.1±20.3 | 114.8±18.3 |

（平均値±標準偏差, n=58（※n=57））

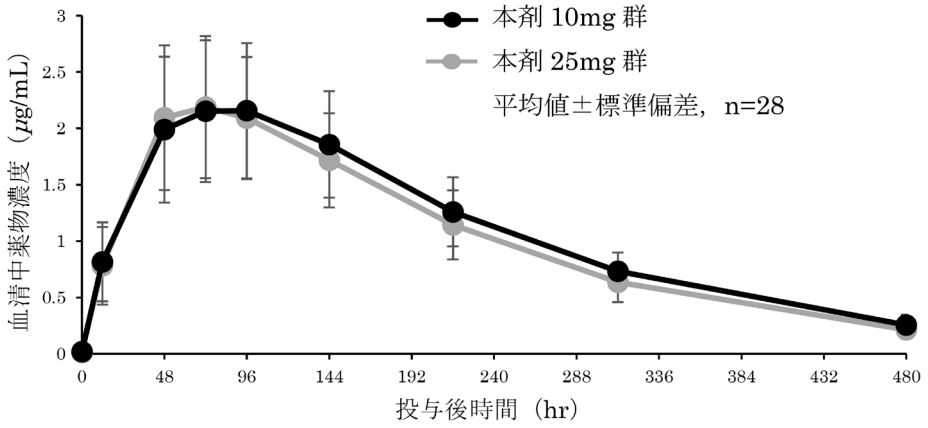
注）国内で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

表２　薬物動態パラメータの同等性判定の解析結果

| | $C_{max}$ | $AUC_t$ |
|---|---|---|
| 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） |

②国内第Ⅰ相試験（YLB113-005）[6)]

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。$C_{max}$ 及び $AUC_t$ 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 |
|---|---|---|
| $C_{max}$（μg/mL） | 2.2461±0.6306 | 2.2543±0.6209 |
| $AUC_t$（μg・hr/mL） | 531.2432±127.3981 | 498.6223±128.1993 |
| $t_{max}$（hr） | 88.3±20.7 | 69.4±20.0 |
| $t_{1/2}$（hr） | 117.12±15.86 | 108.62±11.42 |
| $k_{el}$（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

| | $C_{max}$ | $AUC_t$ |
|---|---|---|
| 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） |

**（３）中毒域**

該当資料なし

**（４）食事・併用薬の影響**

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）消失速度定数**

（「Ⅶ．1．(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

**（４）クリアランス**

（「Ⅶ．１．（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

**（５）分布容積**

（「Ⅶ．１．（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

**（６）その他**

該当資料なし

## ３．母集団（ポピュレーション）解析

**（１）解析方法**

該当資料なし

**（２）パラメータ変動要因**

該当資料なし

## ４．吸収

該当資料なし

## ５．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

**（６）血漿蛋白結合率**

該当資料なし

## ６．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（CYP 等）の分子種、寄与率**

該当資料なし

**（３）初回通過効果の有無及びその割合**

該当資料なし

**（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率**

該当資料なし

## ７．排泄

該当資料なし

## ８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## ９．透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1．警告内容とその理由

**1.警告**

**〈効能共通〉**

**1.1 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。[2.1-2.3、2.5、8.1-8.3、8.7、8.8、9.1.1-9.1.5、11.1.1、11.1.2、11.1.5、15.1.6、15.1.8-15.1.10 参照]**

**1.2 感染症**

**1.2.1 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。[2.1、2.2、8.1、8.7、8.8、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.6 参照]**

**1.2.2 結核**

**播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、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-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。[2.3、8.1、8.2、8.7、8.8、9.1.2、9.1.3、11.1.2 参照]**

**1.3 脱髄疾患の臨床症状・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。[2.5、9.1.5、11.1.5 参照]**

**1.4 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。**

**〈関節リウマチ〉**

**1.5 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。**

**〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉**

**1.6 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。**

（解説）

1.1 本剤の投与により、本項にあるような重篤な副作用や、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。このため、患者への十分な説明と治療上の有益性の判断等はもとより、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用することが必要であることから、本項を設定している。

1.2.1 本剤は、炎症性サイトカインのひとつである腫瘍壊死因子（Tumor Necrosis Factor：TNF）[11] と結合することで[12]、TNF と細胞表面の TNF レセプターとの結合を阻害し、抗リウマチ作用を発揮する薬剤である[13]、[14]。一方、TNF には細胞性免疫反応を調整するはたらきがあり、本剤が TNF の生理活性を抑制することにより、感染症に対する宿主側防御に影響を

及ぼすことがある。国内及び海外において、死亡例を含む重篤な感染症が報告されている。国内の関節リウマチ患者を対象とした臨床試験においては、胃腸炎、肺炎、化膿性関節炎等の重篤な感染症が報告されている。

このため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。

1.2.2 国内及び海外において、死亡例を含む結核が報告されている。

TNF はマクロファージの貪食作用や好中球の作用を増強し、また肉芽腫を形成することにより結核菌などの細胞内寄生細菌を封じ込める役割を果たすことが報告されている[15)]。

本剤が TNF の生理活性を抑制することにより、結核を含む感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼし、細胞内寄生細菌である結核菌の再活性化を促進する可能性がある。

したがって、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。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。

なお、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、投与後活動性結核が認められた例も報告されているので、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。

1.3 脱髄疾患*の臨床症状・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みられたとの報告がある[16)]。他の抗 TNF 製剤の多発性硬化症患者を対象とした臨床試験結果では、多発性硬化症の活動性がプラセボ群よりも増加したことが報告されている[17)]。

本剤については、国内及び海外において、脱髄疾患の発現が報告されている。

本剤投与と脱髄疾患との関連性は不明であるが、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。

＊脱髄疾患：有髄神経線維に起こる疾患で、軸索が保たれたまま髄鞘の崩壊が起こる状態を示す。代表的な疾患としては、多発性硬化症、急性播種性脳脊髄炎、視神経脳脊髄炎等がある。初期症状として、手足や全身のしびれなど異常感覚がある。また、一過性の視力低下がみられることもある。

1.4 本剤の「効能又は効果」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「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」である。

したがって、本剤の投与を開始する前には、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。

1.5 及び 1.6 本剤の投与にあたっては、患者に対する治療の選択に際して、治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があり、関節リウマチ患者に投与する場合はリウマチ治療の経験をもつ医師のみが、また、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に投与する場合は若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師のみが本剤についての十分な知識をもって使用することが適切と考えられるため、設定された。

## 2．禁忌内容とその理由

**2.禁忌（次の患者には投与しないこと）**

**2.1** 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臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。］［1.1、1.2.1、8.1、8.7、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.6 参照］

**2.2** 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、8.7、9.1.1、9.1.3、11.1.1 参照］

**2.3** 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照］

**2.4** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**2.5** 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。］［1.1、1.3、9.1.5、11.1.5 参照］

**2.6** うっ血性心不全の患者［11.1.12、15.1.7 参照］

（解説）

2.1 海外での敗血症の患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇したことが報告されている[18]。 このため、敗血症の患者又はそのリスクを有する患者には投与しないこと。

2.2 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。

このため、重篤な感染症の患者に本剤を投与した場合、感染症の症状を悪化させるおそれがあるので、このような患者には投与しないこと。

2.3 TNF はマクロファージの貪食作用や好中球の作用を増強し、また肉芽腫を形成することにより結核菌などの細胞内寄生細菌を封じ込める役割を果たすことが報告されている[15]。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ため、結核を含む感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。

このため、活動性結核の患者に本剤を投与した場合、結核の症状を悪化させるおそれがあるので、このような患者には投与しないこと。

2.4 一般的留意事項として設定された。本剤に関連したアレルギー反応も報告されており、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、過敏症の発現の可能性が高いと考えられるため、投与しないこと。

2.5 脱髄疾患の臨床症状・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みられたとの報告がある[16]。他の抗 TNF 製剤の多発性硬化症患者を対象とした臨床試験結果では、多発性硬化症の活動性がプラセボ群よりも増加したことが報告されている[17]。本剤については、国内及び海外において、脱髄疾患の発現が報告されている。

このため、脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者に本剤を投与した場合、症状の再燃及び悪化のおそれがあるので、このような患者には投与しないこと。

2.6 海外でのうっ血性心不全の患者を対象とした臨床試験（プラセボ対照無作為二重盲検試験）の結果から、本剤投与群の患者において心不全悪化の傾向が示唆されている[19]。

また、他の抗 TNF 療法において、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[20]。

このため、うっ血性心不全の患者に本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがあるので、このような患者には投与しないこと。

なお、心不全を合併していない患者では、新たに心不全があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、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。

**３．効能又は効果に関連する注意とその理由**

（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

**４．用法及び用量に関連する注意とその理由**

（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

**５．重要な基本的注意とその理由**

**8.重要な基本的注意**

**8.1** 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。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。［1.1、1.2、2.1-2.3、9.1.1-9.1.4、11.1.1、11.1.2 参照］

**8.2** 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。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。［1.1、1.2.2、2.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照］

**8.3** 本剤を含む抗 TNF 製剤投与により 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。［1.1、9.1.4 参照］

**8.4** 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。［9.5.2、15.1.3 参照］

**8.5** 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。［11.1.7、15.1.2 参照］

**8.6** 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。［14.2.3 参照］

**8.7** 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すること。［1.1、1.2、2.1-2.3、9.1.1-9.1.4、9.1.6、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.6 参照］

**8.8** 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、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。［1.1、1.2、15.1.8-15.1.10 参照］

**8.9** 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、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。自己投与を適用する場合は、使用済みの注射針あるいは注射器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、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。

**8.10** 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

（解説）

8.1 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。そのため本剤投与及び本剤と他の生物製剤との切替えに際しては、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、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。

8.2 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。

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。

8.3 本剤投与中の B 型肝炎ウイルスの再活性化（B 型肝炎の再燃等を含む）が疑われる症例が報告されている。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。

8.4 本剤は感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがあるので、生ワクチンによる二次感染の可能性は否定できない。このため、本剤投与中に生ワクチン接種は行わないこと。

また、ワクチン接種の有効性に及ぼす本剤投与の影響は不明である。

8.5 国内及び海外の臨床試験において、投与中に新たな自己抗体［抗二本鎖 DNA（抗 dsDNA）抗体*、抗核抗体、抗カルジオリピン抗体］が陽性化した患者が認められている。

一方、国内又は海外において、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報告されている。

自己免疫疾患が誘発される可能性があるので、本剤投与中に自己抗体が陽性化した場合、自己免疫疾患を示唆する臨床症状の発現に十分に注意すること。

特に、本剤投与後に抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等のループス様症候群を疑わせる症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

＊抗 dsDNA 抗体：DNA に対する自己抗体のひとつである。膠原病のスクリーニング検査等に用いられるが、特に全身性エリテマトーデス（SLE）の活動性に連動するため、SLE の診断に有用とされている。

8.7 国内及び海外において、死亡例を含む汎血球減少、再生不良性貧血（死亡例は海外のみ）が、また、このほかにも白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群等の重篤例を含む血液障害が報告されている。

患者に対しては、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。また、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。

8.8 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、当局にて抗 TNF 製剤による小児や若年成人における悪性腫瘍の発現に関し検討された結果、本剤を含む抗 TNF 製剤に対し「使用上の注意」改訂を指示する厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知が平成 22 年 4 月 27 日付で発出されたことに基づき記載した。

このため、本剤に起因するか明らかではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。

8.9 本剤による治療を開始してから、医師により自己投与の適用の妥当性が判断された患者について、患者の希望により自己投与が可能となっている。投与開始時から自己投与を適用することはできないため、本剤の投与を開始するにあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。

●自己投与の適用前に患者に対して行わなければならないこと

自己投与への移行の前には、患者に通院、在宅でのトレーニングを十分に行い、患者が自己投与の危険性と対処法を十分理解し、投与手技が確実であることを確認すること。

●自己投与の適用後の注意点

・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。

・再トレーニングが必要と医師が判断した場合、自己投与の継続を中止し、通院による再トレーニングを実施すること。

●注射針や注射器等の取扱いに関する注意点

使用済みの注射針あるいは注射器やペン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、使用済みの針あるいは注射器やペンを廃棄する容器を患者に提供すること。

8.10 国内及び海外において、本剤を含む抗 TNF 製剤で、乾癬の発現又は悪化が報告されている。乾癬が重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

## ６．特定の背景を有する患者に関する注意

### （１）合併症・既往歴等のある患者

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 感染症（敗血症又はそのリスクを有する患者、重篤な感染症及び活動性結核を除く）の患者又は感染症が疑われる患者［1.1、1.2.1、2.1-2.3、8.1、8.2、8.7、11.1.1、11.1.2、15.1.6 参照］**

**9.1.2 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）又は結核感染が疑われる患者［1.1、1.2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、11.1.2 参照］**

**1）**結核の既感染者では、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的に行う（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）など、結核症状の発現に十分注意すること。結核を活動化させるおそれがある。

**2）**結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。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。

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

**9.1.3 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。［1.1、1.2、2.1-2.3、8.1、8.2、8.7、11.1.1、11.1.2 参照］

**9.1.4 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）**

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャ

リアの患者又は既往感染者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。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。［1.1、8.1、8.3、8.7 参照］

**9.1.5 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者［1.1、1.3、2.5、11.1.5 参照］**

**1）**脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、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。脱髄疾患発現のおそれがある。

**2）**脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

**9.1.6 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患者**

症状が悪化するおそれがある。［8.7、11.1.4 参照］

**9.1.7 間質性肺炎の既往歴のある患者**

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。［11.1.6 参照］

（解説）

9.1.1 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。このため、感染症（敗血症又はそのリスクを有する患者、重篤な感染症及び活動性結核を除く）の患者又は感染症が疑われる患者に本剤を投与した場合、感染症の症状を悪化させるおそれがあるので、このような患者には、適切な処置と十分な観察を行うなど慎重に投与すること。

9.1.2

1）TNF はマクロファージの貪食作用や好中球の作用を増強し、また肉芽腫を形成することにより結核菌などの細胞内寄生細菌を封じ込める役割を果たすことが報告されている[15)]。本剤が TNF の生理活性を抑制することにより、結核を含む感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼし、細胞内寄生細菌である結核菌の再活性化を促進する可能性がある。このため、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）に本剤を投与した場合、結核を活動化させるおそれがある。

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（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。

なお、活動性結核の患者には投与しないこと。

2）結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。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。

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

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。

9.1.3 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。

このため、易感染性の状態にある患者（糖尿病や悪性腫瘍等の基礎疾患やその治療等により感染

症に対する宿主側防御が低下している患者等）に本剤を投与した場合、感染症を誘発するおそれがあるため、このような患者には慎重に投与すること。

9.1.4 本剤投与中のB型肝炎ウイルスの再活性化（B型肝炎の再燃等を含む）が疑われる症例が報告されている。これらの症例の中には、副作用発現前の HBs 抗原・抗体等のウイルス検査結果が不明なためB型肝炎ウイルスの再活性化が確認できない症例、本剤と同時期に免疫抑制作用のある薬剤が使用されている症例などが含まれており、いずれも本剤との関連は明確ではないが、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）への使用に際しては、最新の B 型肝炎治療ガイドライン*を参照の上、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。

＊B型肝炎治療ガイドライン（第3.4版）2021年5月（日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編）：

免疫抑制・化学療法による B 型肝炎ウイルスの再活性化は、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者からの再活性化とB型肝炎ウイルス既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）からの再活性化に分類される。これらの B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者でのウイルス再活性化による肝炎は重症化しやすく、スクリーニング検査やモニタリング検査が重要である旨が記載されている。

9.1.5 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[16)]。そのため、脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者に本剤を投与した場合、症状の再燃及び悪化のおそれがあるので、「禁忌」となっている。

したがって、脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価を含めて慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤投与の適切性を判断する必要がある。同様に、多発性硬化症等では家族内発症の例もあるため、脱髄疾患の家族歴のある患者についても注意が必要である。

このため、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に投与する場合は、脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜MRI等の画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。

9.1.6 国内及び海外において、死亡例を含む汎血球減少、再生不良性貧血（死亡例は海外のみ）が、また、このほかにも白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群等の重篤例を含む血液障害が報告されている。

本剤投与と血液障害との関連性は不明であるが、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に本剤を投与した場合、症状が悪化するおそれがあるので、このような患者には慎重に投与すること。

患者に対しては、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。また、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。

9.1.7 国内において、間質性肺炎の既往歴のある患者に本剤を投与して、間質性肺炎が増悪又は再発した症例が報告されている。

このため、間質性肺炎の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、間質性肺炎が増悪又は再発するおそれがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意するとともに、定期的に問診を行うなど、十分に注意すること。

**（２）腎機能障害患者**

設定されていない

**（３）肝機能障害患者**

設定されていない

**（４）生殖能を有する者**

設定されていない

**（５）妊婦**

**9.5 妊婦**

**9.5.1** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

**9.5.2** 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児への生ワクチン接種時などには感染に注意すること。本剤は胎盤通過性があり、出生児の血清から本剤が検出されたとの報告があり、感染症発現のリスクが否定できない。［8.4 参照］

（解説）

9.5.1 本剤の妊婦での使用経験が少ないことから、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。このため、本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合には、有益性と危険性を考慮し、有益性が上まわると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.2 ヒトにおいて、本剤が胎盤を通過し、出生児の血清から本剤が検出されたとの国内外の報告[21)、22)]があること、及び CCDS*との整合性に基づき、胎盤通過性及び生ワクチンの接種に関する注意喚起を行うこととした。

**（６）授乳婦**

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

（解説）

CCDS*との整合性に基づき、ヒトでの母乳中への移行の報告があることを追記し、注意喚起を行うこととした。

＊ CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）：
安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている文書。

**（７）小児等**

**9.7 小児等**

4 歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

国内外の若年性特発性関節炎患者を対象とした臨床試験において、4 歳未満の幼児等に対する安全性は検討されていないことから、本剤の 4 歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。

国内の関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、小児等に対する使用経験がないことから、本邦における本剤の小児等に対する安全性は確立していない。

**（８）高齢者**

**9.8 高齢者**

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

（解説）

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。

なお、国内の関節リウマチ患者を対象とした臨床試験では、高齢者で特定の有害事象が多いという傾向は認められなかったが、症例数が少なく、安全性が十分に検討されていないため、高齢者

には慎重に投与すること。

## ７．相互作用

### （１）併用禁忌とその理由

設定されていない

### （２）併用注意とその理由

**10.2 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本剤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。 | 機序不明。 |

（解説）

機序は不明であるが、海外の症例でサラゾスルファピリジン投与中の患者に本剤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[23)]。このため、本剤とサラゾスルファピリジンとの併用には注意すること。

## ８．副作用

**11.副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

### （１）重大な副作用と初期症状

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 重篤な感染症**

敗血症（0.2%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む、1.5%）、真菌感染症（0.2%）等の日和見感染症（2.5%）があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。［1.1、1.2.1、2.1、2.2、8.1、8.7、9.1.1、9.1.3、15.1.6 参照］

**11.1.2 結核**（0.1%未満）

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。また、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。［1.1、1.2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3 参照］

**11.1.3 重篤なアレルギー反応**（0.5%）

血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及びじん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。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。

**11.1.4 重篤な血液障害**（0.8%）

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。［8.7、9.1.6 参照］

**11.1.5 脱髄疾患**（頻度不明）

多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等があらわれることがある。

［1.1、1.3、2.5、9.1.5 参照］

**11.1.6 間質性肺炎**（0.7%）

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チス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。［9.1.7 参照］

**11.1.7 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群**（0.1%未満）

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。［8.5、15.1.2 参照］

**11.1.8 肝機能障害**（3.1%）

AST、ALT 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

**11.1.9 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明）**、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（0.1%未満）**、多形紅斑**（0.1%未満）

**11.1.10 抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎**（頻度不明）

**11.1.11 急性腎障害**（0.1%）**、ネフローゼ症候群**（0.1%未満）

**11.1.12 心不全**（0.1%未満）**［2.6、15.1.7 参照］**

（解説）

11.1.1 国内及び海外において、死亡例を含む重篤な感染症が報告されている。

このため、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。

11.1.2 国内及び海外において、死亡例を含む結核が報告されている。

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-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。そして、本剤投与後は、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。

また、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認められた例が報告されているので、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。

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。

11.1.3 国内及び海外において、重篤なアレルギー反応が報告されている。

このため、本剤の投与前には十分な問診を行い、アレルギー歴、家族歴等を確認すること。また、本剤投与中は観察を十分に行い、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には、速やかに投与を中止し、適切な処理を行うこと。

11.1.4 本剤投与と血液障害との関連性は不明であるが、国内及び海外において、死亡例を含む汎血球減少、再生不良性貧血（死亡例は海外のみ）が、また、このほかにも白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群等の重篤例を含む血液障害が報告されている。

このため、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。また、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。

なお、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に本剤を投与した場合、症状が悪化するおそれがあるので、このような患者には慎重に投与すること。

11.1.5 本剤投与と脱髄疾患との関連性は不明であるが、国内及び海外において、脱髄疾患の発現が報告されている。

このため、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、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。

11.1.6 国内及び海外において、間質性肺炎が報告されている。

このように、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤投与中は発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意すること。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チ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本剤を投与した場合、間質性肺炎が増悪又は再発するおそれがあるので、定期的に問診を行うなど、十分に注意すること。

＊β-D グルカン：真菌（ニューモシスチス・イロベチイ、カンジダ、アスペルギルス等）の細胞壁に共通に存在する細胞壁構成成分である。血中β-D グルカンを特異的かつ迅速に測定することにより、診断、治療法の選択、治療効果の判定に用いられる。

11.1.7 国内又は海外において、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報告されている。

このため、本剤投与後に抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等のループス様症候群を疑わせる症状があらわれた場合は、投与を中止すること。

11.1.8 国内及び海外において、「肝機能障害」及び「肝障害」等の重篤な肝胆道系の副作用が報告されている。このため、本剤投与中は観察を十分に行い、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。

11.1.9 国内及び海外において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑が、また、海外において、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）が報告されている。このため、本剤投与中は観察を十分に行い、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。

11.1.10 海外において、抗好中球細胞質抗体（ANCA*）陽性血管炎が報告されている。このため、本剤投与中は観察を十分に行い、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。

＊ANCA：Anti-neutrophil cytoplasmic antibody

11.1.11 国内及び海外において、急性腎障害及びネフローゼ症候群が報告されている。このため、本剤投与中は観察を十分に行い、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。

11.1.12 国内及び海外において、心不全が報告されている。このため、本剤投与中は観察を十分に行い、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。

なお、うっ血性心不全の患者に本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがあるので、このような患者には投与しないこと。

（２）その他の副作用

**11.2 その他の副作用**

| | 1%以上 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 呼吸器 | 感冒、上気道感染、気管支炎 | 咳嗽、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻漏、扁桃炎 | 胸水、喘息、喀痰、嗄声、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 | |
| 皮膚 | 発疹（湿疹、皮膚炎、紅斑等）、そう痒症 | じん麻疹、白癬、脱毛、爪囲炎 | 膿痂疹、皮膚乾燥、爪感染、爪の異常、胼胝、光線過敏症、膿疱性乾癬、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 | | 胃腸炎、下痢・軟便、口内炎、腹痛、咽喉頭疼痛、悪心、嘔吐、便秘、歯周炎、食欲不振、歯肉炎、齲歯、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、膵炎 | |
| 投与部位 | 注射部位反応 a)（紅斑、出血斑、そう痒感、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 | 糸球体腎炎 |
| 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（ピリピリ感等）、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 | | ALT 上昇、AST 上昇、ALP 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） | |

| | 1%以上 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 血液 | | 白血球増加、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、リンパ球増加、血沈亢進、好中球増加、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、眼乾燥、眼のちらつき、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、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、インフルエンザ、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 | 倦怠感、浮腫（局所性を含む）、出血、胸痛、中耳炎、胸部X線異常 | コレステロール上昇、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、難聴、気分不良、CRP 増加、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 | |

a）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。

関節リウマチ及び若年性特発性関節炎の使用成績調査結果を含む。

◇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） |

## ９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

＜参考＞

ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。内毒素血症試験*において、健康被験者に60mg/m² 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/m² の静脈内投与［その後は皮下投与 16mg/m²（～25mg）を 1 週間に 2 回投与］であった。なお、本剤の解毒薬は知られていない。[24)]

＊内毒素血症試験：健康被験者にプラセボ、あるいは本剤 10 又は 60mg/m² を 30 分かけて単回点滴静脈内投与後、4ng/kg の内毒素（エンドトキシン）を投与するという、海外で実施された試験である。本剤の投与により、エンドトキシン投与による発熱に有意な遅延がみられた、エンドトキシンに対する TNFαをはじめとするサイトカイン反応が有意に抑制された等の結果から、本剤が TNFαによって媒介される作用を有意に阻害し得ることが示されたとしている。

## 11. 適用上の注意

**14.適用上の注意**

**14.1 薬剤投与前の注意**

**14.1.1** 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、本剤の注射針又はペン先端部のキャップを外さないこと。

**14.1.2** 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。

**14.2 薬剤投与時の注意**

**14.2.1** 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。

**14.2.2** 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

**14.2.3** 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。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。［8.6 参照］

**14.2.4** 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。

（解説）

14.1

・注射部位の不快感を避けるため、投与約 15～30 分前にシリンジを室温に戻しておくこと。

・室温に戻るまでは、衛生面から注射針やペン先端部のキャップを外さないこと。

・投与前に、シリンジ内の内容物を目視により確認すること。

なお、本剤は蛋白製剤なので、白色の蛋白微粒子を認めることがあるが、過去の臨床試験、市販後調査等の結果から蛋白微粒子によるリスクはないものと考えられる。ただし、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

14.2.1 及び 14.2.2 本剤は、1 回に本剤の全量を使用する製剤であり、再使用しないこととなっている。このため、本剤は 1 回の投与量が 50 mg の患者にのみ投与すること。

14.2.3 及び 14.2.4 本剤は皮下投与製剤である。

本剤投与時に、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高頻度に認められているので、下記に注意して投与すること。

・注射部位は大腿部、腹部、上腕部等が適している。

・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（前回の注射部位には、注射部位反応が発現している可能性、場合によっては後で発現してくる可能性もある。また、注射剤一般の注意点として、同一部位に反復注射すると硬結等を生じる可能性もあるため、安全性を考慮して少なくとも 3cm 離すとしている）。

・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。

・ステロイドの局所投与（関節内投与）後に本剤を投与する場合には、十分に離れた部位に注射すること。

## 12. その他の注意

### （1）臨床使用に基づく情報

**15.1 臨床使用に基づく情報**

**15.1.1** 本剤の臨床試験は、国内では 52 週間（長期試験の投与期間 3～112 週の中央値）まで、海外では 5 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

**15.1.2** 比較臨床試験において、抗核抗体陽性化（≧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本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。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報告されている。［8.5、11.1.7 参照］

**15.1.3** 海外において、本剤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。しかし本剤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。［8.4 参照］

**15.1.4** 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。

**15.1.5** 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。

**15.1.6** 海外で敗血症性ショックの患者 141 例を対象に、プラセボ又は本剤 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、本剤の投与では疾患の進行を妨げることができず、本剤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）、本剤 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[18)]。［1.1、1.2.1、2.1、8.7、9.1.1、11.1.1 参照］

**15.1.7** 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 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、本剤 25mg 週 2 回群（308 例）及び本剤 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、本剤 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、本剤 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 例が本剤 25mg 週 1 回群、本剤 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、本剤投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった[19]。

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[20]。［2.6、11.1.12 参照］

**15.1.8** 米国における DMARD 無効関節リウマチ患者を対象とした長期試験での 5 年間の安全性報告において、本剤を投与した 783 例のうち、悪性リンパ腫、乳癌、肺癌、前立腺癌、黒色腫等が 26 例、非黒色腫皮膚癌が 15 例報告されている。［1.1、8.8 参照］

**15.1.9 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌は除く）**

本剤投与と悪性腫瘍発現との関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が観察された例数と一般集団の大規模データベースから推定した予測例数を表 1 に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとに National Cancer Institute SEER（Surveillance, Epidemiology, and End Results）データベース（SEER1992～1999 年；2002 年 4 月版）から推定した値を用いた。その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の観察例数は、予測例数 23.594 例に対し 26 例であり、そのうち悪性リンパ腫の観察例数は、予測例数 0.914 例に対し 5 例であった。一方、プラセボ投与群における悪性腫瘍及び悪性リンパ腫の観察例数は、それぞれ予測例数 0.259 例、0.010 例に対して 0 例であった（外国人データ）。［1.1、8.8 参照］

表 1　悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の観察例数及び予測例数

| | プラセボ投与群 a)、b) | | | エンブレル投与群 b) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 全例の追跡期間（人・年） | 悪性腫瘍 観察例数 | 悪性腫瘍 予測例数 | 全例の追跡期間（人・年） | 悪性腫瘍 観察例数 | 悪性腫瘍 予測例数 |
| 悪性リンパ腫 | 41 | 0 | 0.010 | 2855 | 5 | 0.914 |
| 悪性リンパ腫以外 | 41 | 0 | 0.249 | 2855 | 21 | 22.680 |
| 悪性腫瘍合計 | 41 | 0 | 0.259 | 2855 | 26 | 23.594 |

a）長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。

b）メトトレキサート併用例を含む。

**15.1.10 非黒色腫皮膚癌**

本剤投与と非黒色腫皮膚癌発現との関連性を検討するため、実際にこれらの癌が観察された例数と一般集団のデータから推定した予測例数を表 2 に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとに参照データから推定した値を用いた。

なお参照データは、非黒色腫皮膚癌が National Cancer Institute SEER データベースに含まれていないため、Southeastern Arizona Skin Cancer Registry（Harris et al, 2001）のデータを使用した。

その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数 41.745 例に対し、15 例（皮膚扁平上皮癌 4 例、基底細胞癌 11 例）であった。一方、プラセボ投与群における非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数 0.573 例に対し、0 例であった（外国人データ）。［1.1、8.8 参照］

表 2　非黒色腫皮膚癌の観察例数及び予測例数

| | プラセボ投与群 a)、b) | | | エンブレル投与群 b) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 全例の追跡期間（人・年） | 悪性腫瘍 観察例数 | 悪性腫瘍 予測例数 | 全例の追跡期間（人・年） | 悪性腫瘍 観察例数 | 悪性腫瘍 予測例数 |
| 皮膚扁平上皮癌 | 41 | 0 | 0.107 | 2618 | 4 | 8.221 |
| 基底細胞癌 | 41 | 0 | 0.466 | 2618 | 11 | 33.524 |
| 非黒色腫皮膚癌合計 | 41 | 0 | 0.573 | 2618 | 15 | 41.745 |

a）長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。
b）メトトレキサート併用例を含む。

（解説）

15.1.2 「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」の項において、「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。」としているが、これに該当する海外の臨床試験結果の概要を紹介している。

また、「Ⅷ. 8. 副作用 11.1.7」の項において、「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。」としているが、これに該当する症例（海外）の概要を紹介している。

自己免疫疾患が誘発される可能性があるので、本剤投与中に自己抗体が陽性化した場合、自己免疫疾患を示唆する臨床症状の発現に十分注意すること。

特に、本剤投与後に抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等のループス様症候群を疑わせる症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

15.1.3 海外での乾癬性関節炎患者 205 例を対象とした臨床試験において、本剤投与群と非投与群に分け、肺炎球菌多糖体ワクチンの接種を行い、接種前と 4 週後の 5 種類の抗原（9V、14、18C、19F、23F）それぞれに対する抗体価を、ELISA 法を用いて測定した。

その結果、本剤投与群では、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。しかし本剤非投与群と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が接種前の 2 倍に達した患者の割合はやや低くなった。この臨床的意義は不明である[25]。

このように、ワクチン接種の有効性に及ぼす本剤投与の影響は不明である。一方、本剤は感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがあるので、生ワクチンによる二次感染の可能性は否定できない。このため、本剤投与中に生ワクチン接種は行わないこと。

15.1.4 国内の臨床試験では、本剤と他の抗リウマチ薬を併用した場合の有効性及び安全性について、十分に検討されていない。

15.1.5 一般に、免疫能を低下させる薬剤を服用中の患者が侵襲的な手術を受ける場合、それらの薬剤を継続すべきか、休薬すべきかについては議論があり、一定の結論は得られていない。

手術前後における本剤の投与について最も問題となるのは、易感染性、感染症の悪化等の感染リスクの増加と考えられるが、現在のところ、十分なデータは得られていない。

15.1.6 「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.1」の項を、「敗血症の患者又はそのリスクを有する患者」としているが、これに該当する海外臨床試験結果[18]の概要を紹介している。

このように、敗血症の患者に本剤を投与した場合、用量の増加に伴い死亡率が上昇したことが報告されているので、敗血症の患者又はそのリスクを有する患者には、投与しないこと。

15.1.7 「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.6」の項を、「うっ血性心不全の患者」としているが、これに該当する海外臨床試験結果[19]の概要を紹介している。

うっ血性心不全の患者を対象とした臨床試験の結果から、本剤を投与した患者において心不全悪化の傾向が示唆されている。

また、他の抗 TNF 療法において、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[20)]。

このように、うっ血性心不全の患者に本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがあるので、このような患者には投与しないこと。

**（２）非臨床試験に基づく情報**

**15.2 非臨床試験に基づく情報**

本剤をマウス、ラット等の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。

（解説）

本剤をマウス、ラット等のげっ歯類に投与すると、短期間の投与で中和抗体が出現して本剤の薬理学的活性が消失し、より長い期間の投与では血清中濃度の低下が予測され、十分な曝露量が得られない。このため、適切な本剤の毒性評価かつヒトの安全性に関するリスク評価ができないと判断され、げっ歯類を用いたがん原性試験及び代替試験法による試験は実施されていない。

## 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）安全性薬理試験

該当資料なし

#### （３）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[26)]

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[26)]

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）遺伝毒性試験

該当資料なし

#### （４）がん原性試験

該当資料なし

#### （５）生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### （６）局所刺激性試験[26)]

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。

### （７）その他の特殊毒性[26)]

◇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」<br>エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「日医工」<br>エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」<br>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[注)]<br>注）注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 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 |

### ２．有効期間

**有効期間**：3年

### ３．包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

### ４．取扱い上の注意点

**20.取扱い上の注意**

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。凍結を避けること。

### ５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有
くすりのしおり：有
その他の患者向け資材：有（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

### ６．同一成分・同効薬

同一成分：エタネルセプト（遺伝子組換え）［エタネルセプト後続1］
同効薬：エンブレル皮下注用 10mg、エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL/50mg シリンジ 1.0mL、エンブレル皮下注50mgペン1.0mL

### ７．国際誕生年月日

2019年3月26日

### ８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|---|---|---|---|---|
| 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 | 23100AMX00308000 | 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 | 23100AMX00307000 | 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 | 23100AMX00309000 | 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 | 23100AMX00310000 | 2019年11月27日 | 2019年11月27日 |

## ９．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

## 10. 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

## 11. 再審査期間

該当しない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | 個別医薬品コード（YJ コード） | HOT（9 桁）番号 | レセプト電算処理システム用コード |
|---|---|---|---|---|
| エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」 | 3999451G1030 | 3999451G1030 | 199002701 | 629900201 |
| エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「日医工」 | 3999451G2037 | 3999451G2037 | 199003401 | 629900301 |
| エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」 | 3999451G3033 | 3999451G3033 | 199004101 | 629900401 |
| エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「日医工」 | 3999451G4030 | 3999451G4030 | 199005801 | 629900501 |

## 14. 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）社内資料：安定性資料
2）社内資料：国内第Ⅰ相試験：YLB113-001
3）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験
4）Weinblatt M, et. al.:Ann Rheum Dis. 2007；66（2）：228-234 （PMID：16935912）
5）Weinblatt M, et. al.:Arthritis Rheum. 2006；54（9）：2807-2816 （PMID：16947384）
6）社内資料：国内第Ⅰ相試験：YLB113-005
7）効力を裏付ける薬理作用（エンブレル皮下注用：2005 年 1 月 19 日承認、申請資料概要ホ.1.1）
8）作用機序（エンブレル皮下注用：2005 年 1 月 19 日承認、審査報告書）
9）社内資料：薬理試験－*in vitro* 薬理作用－
10）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－
11）Feldmann M, et al.：Annu Rev Immunol. 1996；14：397-440 （PMID： 8717520）
12）Scallon B, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2002；301（2）：418-426（ PMID：11961039）
13）Moreland LW, et al.：N Engl J Med. 1997；337（3）：141-147 （PMID： 9219699）
14）Moreland LW, et al.：Ann Intern Med. 1999；130（6）：478-486（ PMID：10075615）
15）Gardam MA, et al.：Lancet Infect Dis. 2003；3（3）：148-155 （PMID：12614731）
16）Mohan N, et al.：Arthritis Rheum. 2001；44（12）：2862-2869 （PMID：11762947）
17）The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group：Neurology. 1999；53（3）：457-465（PMID：10449104）
18）Fisher C. J., et al.：N. Engl. J. Med. 1996；334（26）：1697-1702（PMID： 8637514）
19）Mann D. L., et al.：Circulation. 2004；109（13）：1594-1602（PMID：15023878）
20）Chung E. S., et al.：Circulation. 2003；107（25）：3133-3140（PMID：12796126）
21）Murashima A, et al.：Ann Rheum Dis. 2009；68（11）：1793-1794 （PMID：19822717）
22）Berthelsen BG, et al.：Rheumatology. 2010；49（11）：2225-2227 （PMID：20581374）
23）Striegel KH, et al.：Arthritis Rheum. 2001；44（9 Suppl.）：S292
24）Suffredini AF, et al.： J Immunol. 1995；155 (10） 5038-5045 （PMID：7594512）
25）Mease PJ, et al.：J Rheumatol. 2004；31（7）：1356-1361（ PMID：15229957）
26）社内資料：毒性試験


### ２．その他の参考文献

該当資料なし

## ＸⅡ．参考資料

### １．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

| 効能又は効果 | 用法及び用量 |
|---|---|
| 〈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」〉<br>既存治療で効果不十分な下記疾患<br>○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）<br>○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎<br><br>〈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」〉<br>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） | 〈関節リウマチ〉<br>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。<br><br>〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉<br>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） |

＜DailyMed（USA）、2024 年 8 月検索＞

| 国　名 | 米国 |
|---|---|
| 会社名 | Immunex Corporation |
| 販売名 | ENBREL- etanercept solution<br>ENBREL- etanercept kit |
| 剤形・規格 | VIAL：25 mg in 1 mL；25 mg in 0.5 mL<br>SYRINGE：50 mg in 1 mL、25 mg in 0.5 mL<br>CARTRIDGE：50 mg in 1 mL |

**INDICATIONS AND USAGE**

**1.1 Rheumatoid Arthritis**

Enbrel is indicated for reducing signs and symptoms, inducing major clinical response, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA). Enbrel can be initiated in combination with methotrexate (MTX) or used alone.

**1.2 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis**

Enbrel is indicated for reducing signs and symptoms of moderately to severely active polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) in patients 2 years of age and older.

**1.3 Psoriatic Arthritis**

Enbrel is indicated for reducing signs and symptoms, inhibiting the progression of structural damage of active arthritis, and improving physical function in adult patients with psoriatic arthritis (PsA). Enbrel can be used with or without methotrexate.

**1.4 Ankylosing Spondylitis**

Enbrel is indicated for reducing signs and symptoms in patients with active ankylosing spondylitis (AS).

**1.5 Plaque Psoriasis**

Enbrel is indicated for the treatment of patients 4 years or older with chronic moderate to severe plaque psoriasis (PsO) who are candidates for systemic therapy or phototherapy.

**1.6 Juvenile Psoriatic Arthritis**

Enbrel is indicated for the treatment of active juvenile psoriatic arthritis (JPsA) in pediatric patients 2 years of age and older.

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

**2.1 Testing and Procedures Prior to Treatment Initiation**

Perform the following evaluations and procedures prior to initiating treatment with Enbrel:

- Prior to initiating Enbrel and periodically during therapy, evaluate patients for active tuberculosis and test for latent infection.
- Complete all age-appropriate vaccinations as recommended by current immunization guidelines prior to initiating treatment with Enbrel.

**2.2 Important Administration Instructions**

Administration of one 50 mg Enbrel single-dose prefilled syringe, one single-dose prefilled Enbrel SureClick autoinjector, or one Enbrel Mini single-dose prefilled cartridge (for use with the AutoTouch reusable autoinjector only), provides a dose equivalent to two 25 mg Enbrel single-dose prefilled syringes, two 25 mg single-dose vials, or two multiple-dose vials of lyophilized Enbrel, when multiple-dose vials are reconstituted and administered as recommended.

**2.3 Recommended Dosage in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and Plaque Psoriasis**

Enbrel is administered by subcutaneous injection (Table 1).

**Table 1. Recommended Dosage for Adult Patients with RA, AS, PsA and PsO**

| Patient Population | Recommended Dosage |
|---|---|
| Adult RA, AS, and PsA | 50 mg weekly |
| Adult PsO | Starting Dose: 50 mg twice weekly for 3 months<br>Maintenance Dose: 50 mg once weekly |

See the Enbrel (etanercept) "Instructions for Use" insert for detailed information on injection site selection and dose administration [see DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.3)].

Adult Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Patients

Methotrexate, glucocorticoids, salicylates, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or analgesics may be continued during treatment with Enbrel.

Based on a study of 50 mg Enbrel twice weekly in patients with RA that suggested higher incidence of adverse reactions but similar American College of Rheumatology (ACR) response rates, doses higher than 50 mg per week are not recommended.

Adult Plaque Psoriasis Patients

In addition to the 50 mg twice weekly recommended starting dose, starting doses of 25 mg or 50 mg per week were shown to be efficacious. The proportion of responders was related to Enbrel dosage.

**2.4 Recommended Dosage for Pediatric Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Plaque Psoriasis, and Juvenile Psoriatic Arthritis**

The recommended weight-based dosage for pediatric patients is administered by subcutaneous injection (Table 2).

Table 2. Recommended Dosage for Pediatric Patients with pJIA, PsO and JPsA

| Body Weight | Recommended Dosage |
|---|---|
| 63 kg (138 pounds) or more | 50 mg weekly |
| Less than 63 kg (138 pounds) | 0.8 mg/kg weekly |

To achieve pediatric doses other than 25 mg or 50 mg, use Enbrel solution in a single-dose vial or reconstituted lyophilized powder in a multiple-dose vial.

Dosages of Enbrel higher than those described in Table 2 have not been studied in pediatric patients.

In pJIA patients, glucocorticoids, NSAIDs, or analgesics may be continued during treatment with Enbrel.

**2.5 Preparation Instructions for Enbrel**

Enbrel is intended for use under the guidance and supervision of a physician. Patients may self-inject when deemed appropriate and if they receive medical follow-up, as necessary. Patients should not self-administer until they receive proper training in how to prepare and administer the correct dose. Administer injections subcutaneously in the thigh, abdomen or outer area of the upper arm.

The Enbrel devices are not made with natural rubber latex.

The Enbrel (etanercept) "Instructions for Use" insert for each presentation contains more detailed instructions on injection site selection and the preparation of Enbrel.

<u>Preparation of Enbrel Single-dose Prefilled Syringe</u>

For a more comfortable injection, leave Enbrel prefilled syringes at room temperature for about 15 to 30 minutes before injecting. DO NOT remove the needle cover while allowing the prefilled syringe to reach room temperature.

Inspect visually for particulate matter and discoloration prior to administration. There may be small white particles of protein in the solution. This is not unusual for proteinaceous solutions. The solution should not be used if discolored or cloudy, or if foreign particulate matter is present.

When using the Enbrel single-dose prefilled syringe, check to see if the amount of liquid in the prefilled syringe falls between the two purple fill level indicator lines on the syringe. If the syringe does not have the right amount of liquid, DO NOT USE THAT SYRINGE.

<u>Preparation of Enbrel Single-dose Prefilled SureClick Autoinjector</u>

Leave the autoinjector at room temperature for at least 30 minutes before injecting. DO NOT

remove the needle cover while allowing the prefilled syringe to reach room temperature.

Inspect visually for particulate matter and discoloration prior to administration. There may be small white particles of protein in the solution. This is not unusual for proteinaceous solutions. The solution should not be used if discolored or cloudy, or if foreign particulate matter is present.

Preparation of Enbrel Single-dose Vial

For a more comfortable injection, leave Enbrel vial(s) at room temperature for at least 30 minutes before injecting. DO NOT remove the vial cap while allowing the vial to reach room temperature.

Inspect visually for particulate matter and discoloration prior to administration. There may be small white particles of protein in the solution. This is not unusual for proteinaceous solutions. The solution should not be used if discolored or cloudy, or if foreign particulate matter is present.

When using the Enbrel single-dose vial, administer the correct dose of solution using the following recommended materials:

・A 1 mL Luer-Lock syringe.
・A withdrawal needle with Luer-Lock connection, sterile, 22-gauge, length 1 ½ inch.
・An injection needle with Luer-Lock connection, sterile, 27-gauge, length ½ inch.

Two vials may be required to administer the total prescribed dose. Use the same syringe for each vial. The vial does not contain preservatives; therefore, discard unused portions.

Preparation of Enbrel Lyophilized Powder in a Multiple-dose Vial

Enbrel lyophilized powder should be reconstituted aseptically with 1 mL of the supplied Sterile Bacteriostatic Water for Injection, USP (0.9% benzyl alcohol), giving a solution of 1 mL containing 25 mg of Enbrel.

A vial adapter is supplied for use when reconstituting the lyophilized powder. However, the vial adapter should not be used if multiple doses are going to be withdrawn from the vial. If the vial will be used for multiple doses, a 25-gauge needle should be used for reconstituting and withdrawing Enbrel, and the supplied "Mixing Date:" sticker should be attached to the vial and the date of reconstitution entered. Reconstituted solution must be refrigerated at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) and used within 14 days. Discard reconstituted solution after 14 days because product stability and sterility cannot be assured after 14 days. DO NOT store reconstituted Enbrel solution at room temperature.

For a more comfortable injection, leave the Enbrel dose tray at room temperature for about 15 to 30 minutes before injecting.

If using the vial adapter, twist the vial adapter onto the diluent syringe. Then, place the vial adapter over the Enbrel vial and insert the vial adapter into the vial stopper. Push down on the plunger to inject the diluent into the Enbrel vial. If using a 25-gauge needle to reconstitute and withdraw Enbrel, the diluent should be injected very slowly into the Enbrel vial. It is normal for some foaming to occur. Keeping the diluent syringe in place, gently swirl the contents of the Enbrel vial during dissolution. To avoid excessive foaming, do not shake or vigorously agitate.

Generally, dissolution of Enbrel takes less than 10 minutes. Do not use the solution if discolored or cloudy, or if particulate matter remains.

Withdraw the correct dose of reconstituted solution into the syringe. Some foam or bubbles may remain in the vial. Remove the syringe from the vial adapter or remove the 25-gauge needle from the syringe. Attach a 27-gauge needle to inject Enbrel.

The contents of one vial of Enbrel solution should not be mixed with, or transferred into, the contents of another vial of Enbrel. No other medications should be added to solutions containing Enbrel, and do not reconstitute Enbrel with other diluents. Do not filter reconstituted solution during preparation or administration.

Preparation of Enbrel Mini® single-dose prefilled cartridge using the AutoTouch® reusable autoinjector

Leave Enbrel Mini single-dose prefilled cartridge at room temperature for at least 30 minutes before injecting. DO NOT remove the purple cap while allowing the cartridge to reach room temperature.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. There may be small white particles of protein in the solution. This is not unusual for proteinaceous solutions. The solution should not be used if discolored or cloudy, or if foreign particulate matter is present.

To use AutoTouch reusable autoinjector, open the door by pushing the door button and inserting Enbrel Mini single-dose prefilled cartridge into AutoTouch. When inserted correctly, Enbrel Mini single-dose prefilled cartridge will slide freely and completely into the door. Close the door and AutoTouch reusable autoinjector is ready for injection.

## ２．海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

| | Drug Name | Category |
|---|---|---|
| オーストラリアの分類 | etanercept | D |

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category D：

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

## ⅩⅢ．備考

### １．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

**（１）粉砕**

該当しない

**（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験**

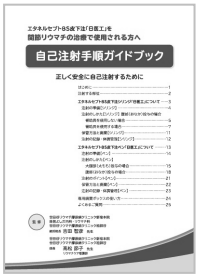
該当しない

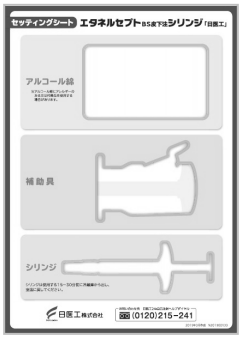
### ２．その他の関連資料

（１）医療関係者用資材

＜関節リウマチ（RA）＞

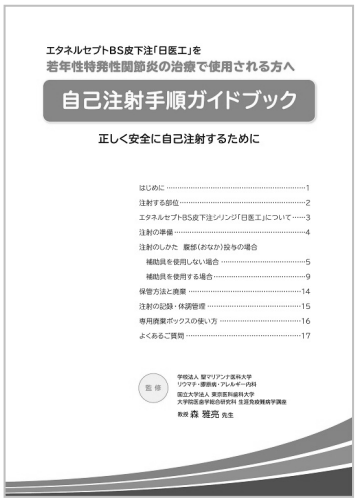
１）インストラクションキット

| エタネルセプトＢＳ皮下注シリンジ「日医工」<br>自己注射インストラクションキット | エタネルセプトＢＳ皮下注ペン「日医工」<br>自己注射インストラクションキット |
|---|---|
| | |
| キット内容 | キット内容 |
| ①自己注射手順ガイドブック（関節リウマチ）<br>②自己注射手順 DVD（関節リウマチ）<br>③自己注射導入チェックシート（シリンジ）<br>④セッティングシート（シリンジ）<br>・シリンジ容器形状見本<br>・シリンジ専用補助具 | ①自己注射手順ガイドブック（関節リウマチ）<br>②自己注射手順 DVD（関節リウマチ）<br>③自己注射導入チェックシート（ペン）<br>④セッティングシート（ペン）<br>・トレーニングペン |
| ＜シリンジ・ペン共通＞<br>①自己注射手順ガイドブック（関節リウマチ）<br>  | ②自己注射手順 DVD（関節リウマチ）<br> |
| ③自己注射導入チェックシート（シリンジ）<br> | ③自己注射導入チェックシート（ペン）<br> |

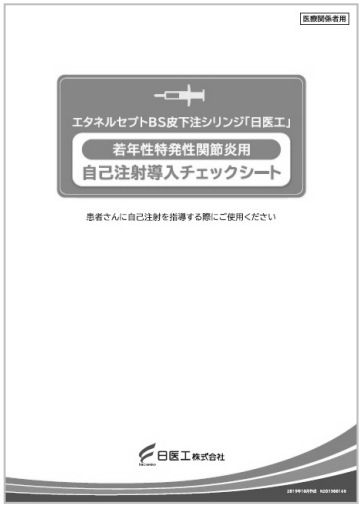
| エタネルセプトＢＳ皮下注シリンジ「日医工」<br>自己注射インストラクションキット | エタネルセプトＢＳ皮下注ペン「日医工」<br>自己注射インストラクションキット |
|---|---|
| ④セッティングシート（シリンジ）<br>  <br> | ④セッティングシート（ペン）<br> <br> |

＜若年性特発性関節炎（JIA）＞

自己注射手順ガイドブック（JIA）




自己注射導入チェックシート（JIA ）




２）説明用資材

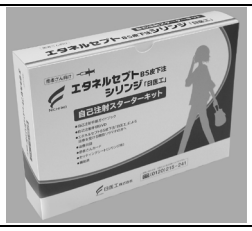
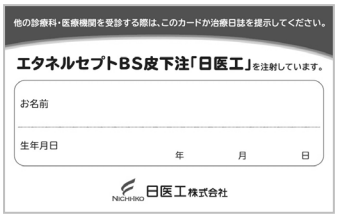
＜関節リウマチ（RA）＞

エタネルセプト BS 皮下注「日医工」によるリウマチ治療をはじめる
患者さんとご家族の方へ

（2）患者向け資材

＜関節リウマチ＞

1）スターターキット

<table>
<tr><td>エタネルセプトＢＳ皮下注シリンジ自己注射<br>スターターキット（シリンジ用）</td><td>エタネルセプトＢＳ皮下注ペン自己注射<br>スターターキット（シリンジ用）</td></tr>
<tr><td>  </td><td> </td></tr>
<tr><td>封入内容</td><td>封入内容</td></tr>
<tr><td>①自己注射ガイドブック（関節リウマチ）<br>②自己注射手順ＤＶＤ（関節リウマチ）<br>③患者カード（シリンジ・ペン共通）<br>④セッティングシート（シリンジ用）<br>⑤治療日誌<br>⑥小冊子「関節リウマチ」<br>・シリンジ専用補助具</td><td>①自己注射ガイドブック（関節リウマチ）<br>②自己注射手順ＤＶＤ（関節リウマチ）<br>③患者カード（シリンジ・ペン共通）<br>④セッティングシート（ペン用）<br>⑤治療日誌<br>⑥小冊子「関節リウマチ」</td></tr>
<tr><td colspan="2">＜シリンジ・ペン共通＞<br>①②④は「医療関係者用資材」と共通<br>③患者カード<br>  <br>他の診療科・医療機関を受診する際は、このカードか治療日誌を提示してください。<br>エタネルセプトBS皮下注「日医工」を注射しています。<br>お名前<br>生年月日　年　月　日<br>日医工株式会社<br>⑤治療日誌<br> <br>エタネルセプトBS皮下注「日医工」<br>治療日誌<br>受診の際は、この日誌を主治医にお渡しください。<br>医療機関名<br>電話番号<br>主治医<br>注射開始日　年　月　日<br>⑥小冊子「関節リウマチ」<br> <br>エタネルセプトBS皮下注「日医工」による治療を受ける<br>関節リウマチの方へ<br>［監修］慶応大学 名誉教授 川合 眞一 先生</td></tr>
</table>

2）患者向け指導箋

＜関節リウマチ（RA）及び若年性特発性関節炎（JIA）共通＞

・患者カード

・治療日誌

（ⅩⅢ．2.（2）患者向け資材」の項参照）

＜関節リウマチ（RA）＞

・エタネルセプト BS 皮下注「日医工」による治療を受ける関節リウマチの方へ

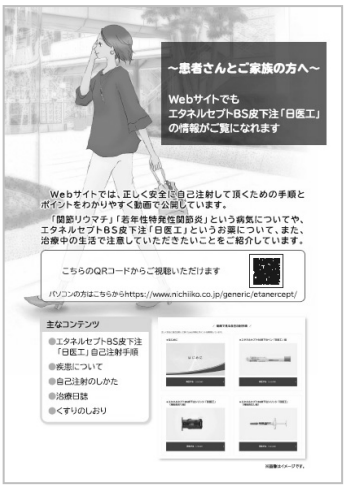
（ⅩⅢ．2.（2）患者向け資材」の項参照）

＜若年性特発性関節炎（JIA）＞

エタネルセプト BS 皮下注「日医工」による治療を受ける
若年性特発性関節炎のお子様とご家族の方へ

3）患者向け Web サイトのご案内

患者さんとご家族の方へ




（3）その他

・エタネルセプトＢＳ皮下注専用保冷バッグ
・エタネルセプトＢＳ皮下注専用保冷剤
・エタネルセプトＢＳ皮下注専用廃棄ボックス
・エタネルセプトＢＳ皮下注ペン専用廃棄袋