

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「TY」

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「TY」

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「TY」

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「TY」

Etanercept BS 10mg Syringe 1.0mL for S.C. Inj. 「TY」

Etanercept BS 25mg Syringe 0.5mL for S.C. Inj. 「TY」

Etanercept BS 50mg Syringe 1.0mL for S.C. Inj. 「TY」

Etanercept BS 50mg PEN 1.0mL for S.C. Inj. 「TY」

剤形	エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「TY」：水性注射液 エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「TY」：水性注射液 エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「TY」：水性注射液 エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「TY」：水性注射液
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「TY」： 1シリンジ1.0mL中エタネルセプト（遺伝子組換え） [エタネルセプト後続2] 10mg含有 エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「TY」： 1シリンジ0.5mL中エタネルセプト（遺伝子組換え） [エタネルセプト後続2] 25mg含有 エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「TY」： 1シリンジ1.0mL中エタネルセプト（遺伝子組換え） [エタネルセプト後続2] 50mg含有 エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「TY」： 1キット1.0mL中エタネルセプト（遺伝子組換え） [エタネルセプト後続2] 50mg含有
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] (JAN) 洋名：Etanercept (Genetical Recombination) [Etanercept Biosimilar 2] (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2019年3月26日 薬価基準収載年月日：2019年5月29日 発売年月日：2019年6月17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社陽進堂
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社 陽進堂 お客様相談室 ☎ 0120-670-027 受付時間 9：00～17：00（土・日・祝日・年末年始を除く）

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

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

[IFの発行]

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

3. IFの利用にあたって

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

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	7
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	8
2. 一般名	8
3. 構造式又は示性式	8
4. 分子式及び分子量	9
5. 化学名(命名法)	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	9
7. CAS登録番号	9
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10
3. 有効成分の確認試験法	10
4. 有効成分の定量法	10
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	11
2. 製剤の組成	12
3. 注射剤の調製法	12
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	12
5. 製剤の各種条件下における安定性	13
6. 溶解後の安定性	14
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	14
8. 生物学的試験法	14
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14
10. 製剤中の有効成分の定量法	15
11. 力価	15
12. 混入する可能性のある夾雑物	15
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	15
14. その他	15
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	16
2. 用法及び用量	17
3. 臨床成績	18
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	37
2. 薬理作用	37
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	43
2. 薬物速度論的パラメータ	45
3. 吸収	45
4. 分布	45
5. 代謝	46
6. 排泄	46
7. トランスポーターに関する情報	46
8. 透析等による除去率	46

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	47
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	48
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	48
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	48
5. 慎重投与内容とその理由	49
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	50
7. 相互作用	52
8. 副作用	52
9. 高齢者への投与	58
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	58
11. 小児等への投与	58
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	59
13. 過量投与	59
14. 適用上の注意	59
15. その他の注意	60
16. その他	61
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	62
2. 毒性試験	62
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	64
2. 有効期間又は使用期限	64
3. 貯法・保存条件	64
4. 薬剤取扱い上の注意点	64
5. 承認条件等	64
6. 包装	64
7. 容器の材質	65
8. 同一成分・同効薬	65
9. 国際誕生年月日	65
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	66
11. 薬価基準収載年月日	66
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	66
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	66
14. 再審査期間	66
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	66
16. 各種コード	66
17. 保険給付上の注意	66
XI. 文献	
1. 引用文献	67
2. その他の参考文献	67
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	68
2. 海外における臨床支援情報	68
XIII. 備考	
その他の関連資料	69

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エタネルセプトは、腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor:TNF) の可溶性レセプターが、生体内でTNFの作用を抑制する役割を果たしていることに着目して開発された完全ヒト型可溶性 TNF α /LT α *レセプター製剤である。

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「TY」、同25mgシリンジ0.5mL「TY」、同50mgシリンジ1.0mL「TY」、同50mgペン1.0mL「TY」(以下、本剤)は、エタネルセプト(販売名:エンブレル[®])を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品である。

本剤の有効成分であるエタネルセプト(遺伝子組換え)[エタネルセプト後続2]は、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、ヒト免疫グロブリンG1のFc領域とヒトTNFII型受容体の細胞外ドメインのサブユニット二量体からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた培養法により製造される。本剤のヒト型可溶性TNFレセプター部分が、過剰に産生されたTNF α 及びLT α 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により、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。

本剤は、インドのルピンリミテッドが開発し、同社と株式会社陽進堂との合弁会社であるYLバイオロジクス株式会社が、国内における臨床開発を行った。品質特性解析、非臨床試験、臨床試験によりエンブレル[®]との同等性/同質性が確認されたことから、先行バイオ医薬品であるエンブレル[®]と同じ効能・効果、用法・用量で2018年3月に医薬品製造販売承認申請を行い、2019年3月に承認を取得した。2020年5月にYLバイオロジクス株式会社から株式会社陽進堂へ製造販売承認が承継された。

*LT α =lymphotoxin α 。TNF β ともいう。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はエタネルセプトのバイオ後続品である(「I.1.開発の経緯」の項参照)。先行バイオ医薬品*と同じ適応症が認められている。
- (2) メトトレキサート療法で効果不十分な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、本剤と先行バイオ医薬品*の有効性/安全性に同等性/同質性が示された。
- (3) 品質特性解析、非臨床試験及び薬物動態試験において、先行バイオ医薬品*との同等性/同質性が示された。
- (4) 本剤は、シリンジ製剤の10mg、25mg及び50mg、ペン製剤の50mgにおいて、既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)の効能・効果が承認されている。
- (5) 10mgと25mgシリンジ製剤は、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への投与利便性を考慮した、投与量調節用の目盛付プレフィルドシリンジ製剤である。
- (6) 50mgペン製剤は、キャップを外して、押し込むだけの2ステップ自己注射が可能である。
- (7) 本剤50mgを週1回投与された関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、安全性解析対象症例263例中68例(25.9%)に副作用及び臨床検査値異常が認められ、その主なものは、感染症^{注1)}36例(13.7%)、注射部位反応^{注2)}21例(8.0%)、白血球減少症4例(1.5%)、好中球減少症4例(1.5%)、発熱3例(1.1%)、上気道の炎症2例(0.8%)等であった。(承認時)
なお、重大な副作用として、敗血症(頻度不明)^{注3)}、肺炎(ニューモシステイス肺炎を含む)(1.1%)、真菌感染症(0.4%)等の日和見感染症(0.4%)、結核(頻度不明)^{注3)}、重篤なアレルギー反応(頻度不明)^{注3)}、重篤な血液障害(頻度不明)^{注3)}、脱髄疾患(頻度不明)^{注3)}、間質性肺炎(0.4%)、抗dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群(頻度不明)^{注3)}、肝機能障害(頻度不明)^{注3)}、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(頻度不明)^{注3)}、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)^{注3)}、多形紅斑(頻度不明)^{注3)}、抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管炎(頻度不明)^{注3)}、急性腎障害(頻度不明)^{注3)}、ネフローゼ症候群(頻度不明)^{注3)}、心不全(頻度不明)^{注3)}があらわれることがある。
(「Ⅷ.8.副作用」の項参照)

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

注2) 注射部位反応、紅斑、内出血、そう痒感

注3) 本剤の承認時の臨床試験で認められていないため頻度不明であるが、先行バイオ医薬品*で認められているもの。

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

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「TY」
エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「TY」
エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「TY」
エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「TY」
- (2) 洋名 Etanercept BS 10mg Syringe 1.0mL for S.C. Inj.「TY」
Etanercept BS 25mg Syringe 0.5mL for S.C. Inj.「TY」
Etanercept BS 50mg Syringe 1.0mL for S.C. Inj.「TY」
Etanercept BS 50mg PEN 1.0mL for S.C. Inj.「TY」
- (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」、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発第0214第1号(平成25年2月14日付)に基づき命名

2. 一般名

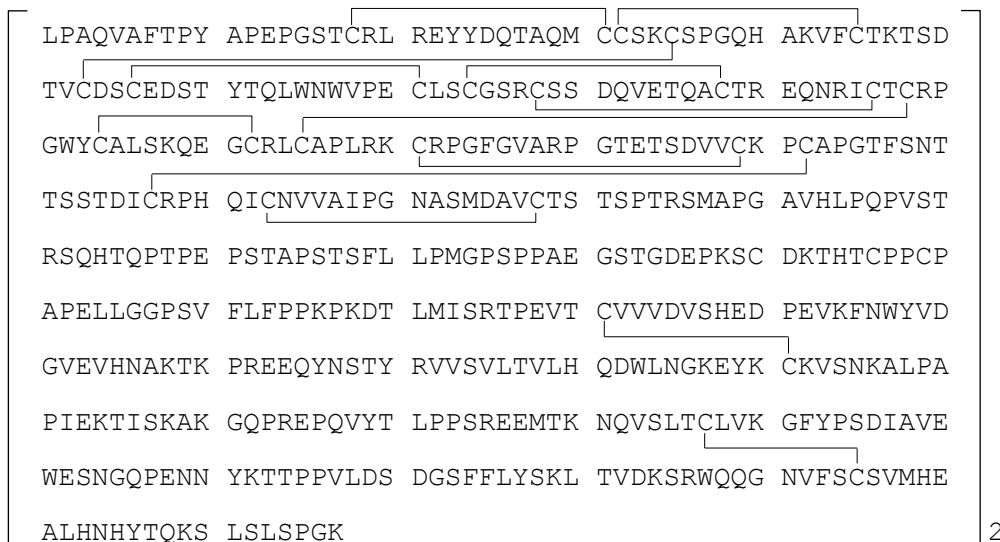
- (1) 和名(命名法) エタネルセプト(遺伝子組換え)[エタネルセプト後続2](JAN)
- (2) 洋名(命名法) Etanercept(Genetical Recombination)[Etanercept Biosimilar 2](JAN)
etanercept [INN]
- (3) ステム TNF拮抗剤:-nercept

3. 構造式又は示性式

2つの可溶性p75TNFレセプター(sTNFRII)分子と、免疫グロブリンのCH2及びCH3ドメインを含むヒト免疫グロブリンG1のFcフラグメントが融合した二量体からなる遺伝子組換えタンパク質である。

アミノ酸数467の単量体の二量体で、総アミノ酸数は934である。467のアミノ酸の単量体のうち235アミノ酸残基がsTNFRIIの細胞外部分を形成している。残りの232アミノ酸はCH2とCH3を含むヒト免疫グロブリンG1のFc領域とヒンジ領域を形成している。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



N149, N171, N317:糖鎖結合;

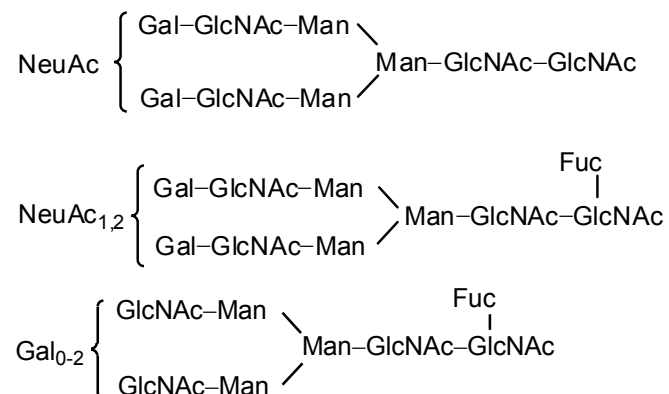
T8, T179, S186, S199, T200, T205, T208, S212, T213, S216, T217, S226, T245:部分的糖鎖結合;

K467:部分のプロセシング;

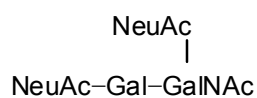
C240-C240, C246-C246, C249-C249:サブユニット間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：

N 結合型糖鎖



O 結合型糖鎖



$C_{4448}H_{6938}N_{1236}O_{1402}S_{72}$ (タンパク質部分, 2量体)

単量体 $C_{2224}H_{3472}N_{618}O_{701}S_{36}$

4. 分子式及び分子量

分子量：約 150,000

総アミノ酸数：934 個

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：YLB113

7. CAS 登録番号

185243-69-0 (先行バイオ医薬品* の CAS 登録番号)

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

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
- (2) 溶解性 該当資料なし
- (3) 吸湿性 該当資料なし
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 該当しない
- (5) 酸塩基解離定数 該当資料なし
- (6) 分配係数 該当資料なし
- (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

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
長期保存試験	5℃、暗所	ガラス容器	36 ヶ月	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であった。
加速試験	25℃/60%RH、暗所	ガラス容器	6 ヶ月	いずれの測定項目についても、3 ヶ月まで規格の範囲内であった。 6 ヶ月の時点で、純度試験において規格を逸脱した。
苛酷試験	40℃、暗所	ガラス容器	28 日	いずれの測定項目についても、7 日間まで規格の範囲内であった。 14 日目の時点で、純度試験において規格を逸脱した。

測定項目：性状、pH、純度試験、エンドトキシン、微生物限度、定量法、生物活性

3. 有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

ペプチドマップ

ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (SDS-PAGE)

4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法 (波長 280nm)

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

プレフィルドシリンジ製剤

	エタネルセプトBS皮下注 10mgシリンジ1.0mL「TY」	エタネルセプトBS皮下注 25mgシリンジ0.5mL「TY」	エタネルセプトBS皮下注 50mgシリンジ1.0mL「TY」
区別	水性注射剤		
規格	1シリンジ1.0mL中 エタネルセプト(遺伝子組換え) [エタネルセプト後続2] 10mgを含有	1シリンジ0.5mL中 エタネルセプト(遺伝子組換え) [エタネルセプト後続2] 25mgを含有	1シリンジ1.0mL中 エタネルセプト(遺伝子組換え) [エタネルセプト後続2] 50mgを含有
性状	無色～淡黄色澄明な液		
外観			

プレフィルドペン製剤

	エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「TY」
区別	水性注射剤
規格	1キット1.0mL中エタネルセプト(遺伝子組換え)[エタネルセプト後続2] 50mgを含有する
性状	無色～淡黄色澄明な液
分解図	

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：6.1～6.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「TY」

1シリンジ1.0mL中：エタネルセプト(遺伝子組換え)[エタネルセプト後続2]を10mg含有する。

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「TY」

1シリンジ0.5mL中：エタネルセプト(遺伝子組換え)[エタネルセプト後続2]を25mg含有する。

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「TY」

1シリンジ1.0mL中：エタネルセプト(遺伝子組換え)[エタネルセプト後続2]を50mg含有する。

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「TY」

1キット1.0mL中：エタネルセプト(遺伝子組換え)[エタネルセプト後続2]を50mg含有する。

(2) 添加物

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

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

エタネルセプトBS 皮下注 10mg シリンジ 1.0mL「TY」

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
長期保存試験	5℃、暗所	密封透明 ガラス製注射筒	36ヵ月	いずれの測定項目についても、36ヵ月まで規格の範囲内であった。
加速試験	25℃ /60%RH、 暗所		6ヵ月	いずれの測定項目についても、3ヵ月まで規格の範囲内であった。 6ヵ月の時点で、生物活性が規格を逸脱した。
苛酷試験	40℃ /75%RH、 暗所	密封透明 ガラス製注射筒	28日間	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であった。
	5℃	密封透明 ガラス製注射筒 (曝光)	200W・hr/m ² 及び	純度試験において規格を逸脱した。
		密封透明 ガラス製注射筒 (遮光)	120万lx・hr	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であった。

測定項目：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*、定量法、生物活性
*：苛酷試験では実施せず

エタネルセプトBS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL「TY」

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
長期保存試験	5℃、暗所	密封透明 ガラス製注射筒	36ヵ月	いずれの測定項目についても、36ヵ月まで規格の範囲内であった。
加速試験	25℃ /60%RH、 暗所		6ヵ月	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であった。
苛酷試験	40℃ /75%RH、 暗所	密封透明 ガラス製注射筒	28日間	いずれの測定項目についても、14日間まで規格の範囲内であった。 28日目の時点で、純度試験において規格を逸脱した。
	5℃	密封透明 ガラス製注射筒 (曝光)	200W・hr/m ² 及び	純度試験において規格を逸脱した。
		密封透明 ガラス製注射筒 (遮光)	120万lx・hr	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であった。

測定項目：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*、定量法、生物活性
*：苛酷試験では実施せず

IV. 製剤に関する項目

エタネルセプトBS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL「TY」

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
長期保存試験	5℃、暗所	密封透明 ガラス製注射筒	36ヵ月	いずれの測定項目についても、36ヵ月まで規格の範囲内であった。
加速試験	25℃ /60%RH、 暗所		6ヵ月	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であった。
苛酷試験	40℃ /75%RH、 暗所	密封透明 ガラス製注射筒	28日間	いずれの測定項目についても、14日間まで規格の範囲内であった。 28日目の時点で、純度試験において規格を逸脱した。
	5℃	密封透明 ガラス製注射筒 (曝光)	200W・hr/m ² 及び	純度試験において規格を逸脱した。
密封透明 ガラス製注射筒 (遮光)		120万lx・hr	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であった。	

測定項目：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*、定量法、生物活性

*：苛酷試験では実施せず

**：苛酷試験（40℃/75%RH、暗所）では実施せず

エタネルセプトBS 皮下注50mg ペン 1.0mL「TY」

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
長期保存試験	5℃、暗所	キット	36ヵ月	いずれの測定項目についても、36ヵ月まで規格の範囲内であった。
加速試験	25℃ /60%RH、 暗所		6ヵ月	いずれの測定項目についても、3ヵ月まで規格の範囲内であった。 6ヵ月の時点で、機能的確認が規格を逸脱した。

測定項目：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、定量法、生物活性、機能的確認

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

比活性（WEHI-13VAR 細胞バイオアッセイ）

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ドデシル硫酸ナトリウム - ポリアクリルアミドゲル電気泳動法（SDS-PAGE）

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法（波長 280nm）

11. 力価

該当なし

12. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物：エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続2] の切断体及び凝集体

工程由来不純物：

工程由来不純物	由来
CHO 細胞由来不純物	チャイニーズハムスター卵巣細胞
プロテイン A	精製工程におけるプロテイン A アフィニティーカラム

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「TY」

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「TY」

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「TY」

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「TY」

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

《効能・効果に関連する使用上の注意》

効能共通

本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと。

〔「重要な基本的注意」の項参照〕

関節リウマチ

過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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

全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合のみに本剤を投与すること。

<解説>

健康成人を対象とした国内第I相試験(YLB113-001試験)により、本剤は先行バイオ医薬品*と生物学的に同等と判断された。本剤50mgシリンジを用いた既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者対象の国際共同第III相試験(YLB113-002試験)において、先行バイオ医薬品*との臨床的有効性の同等性が検証され、有害事象の発現状況も特段の差異が認められなかったことから、安全性についても先行バイオ医薬品*と同等と考えた。また、関節リウマチ患者における関節の構造的損傷の防止、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には、関節リウマチにおける関節炎に対する作用と薬理学的に同様の作用が期待できることから、先行バイオ医薬品*のこれらの効能・効果を本剤に外挿することが可能と考えた。

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

2. 用法及び用量

関節リウマチ

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

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 50mgシリンジ及び50mgペンは1回の投与量が50mgの患者にのみ投与すること。なお、1回に本剤の全量を使用すること。
2. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。[「重要な基本的注意」の項参照]
3. 注射部位反応(紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等)が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。
4. 本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3～4日間隔とすること。

<解説>

1. 本剤は先行バイオ医薬品*と同等の有効性・安全性を有すると考え、本剤の用量・用法は先行バイオ医薬品*の用法・用量の通り設定した。
2. 本剤による治療開始後、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は、自己投与も可能である。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とした。
3. 本剤の安全性を評価した国際共同第Ⅲ相試験(YLB113-002試験)及び国内ペン製剤ユーザビリティ調査(YLB113-003試験)において注射部位反応が認められ、注射部位の紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒などが認められていることから、投与毎に注射部位を変更するよう注意喚起した。
4. 本剤の有効性と安全性を評価した臨床試験では、週に2回投与は実施されていないが、健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験(YLB113-001試験)及び関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(YLB113-002試験)より、本剤と先行バイオ医薬品*の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品*の用法・用量に合わせた。

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

分類	Phase	試験番号	実施国	対象例数	投与量 投与期間	概要
評価資料	I	YLB113-001	日本	健康成人男性 60例	25mg 単回	本剤と先行バイオ医薬品*との薬物動態および安全性を検討する試験 無作為化、二重盲検、クロスオーバー
	I	YLB113-004	日本	健康成人男性 60例	20mg (10mg×2本) 単回	本剤10mgと先行バイオ医薬品*10mgとの生物学的同等性と安全性を検討する試験 無作為化、非盲検、クロスオーバー
	I	YLB113-005	日本	健康成人男性 30例	25mg (10mg×2.5本又は25mg×1本) 単回	本剤10mgと25mg製剤間の生物学的同等性と安全性を検討する試験 無作為化、非盲検、クロスオーバー
	III	YLB113-002	国際 共同**	関節リウマチ患者 本剤264例 先行バイオ医薬品* (欧州流通品) 260例	50mg 週1回 ステージA：24週 ステージB/C：28週	MTX併用下での本剤と先行バイオ医薬品*の有効性と安全性の比較および長期安全性と免疫原性を評価する試験 多施設、二重盲検、無作為化、並行群間比較
参考資料	I	LBC-P-020-13	インド	健康成人男性 58例	50mg 単回	本剤と先行バイオ医薬品*との薬物動態、薬力学および安全性を検討する試験 無作為化、非盲検、クロスオーバー
	III	YLB113-003	日本	関節リウマチ患者 ユーザビリティ調査 対象35例	50mg 週1回 そのうち、ペンのユーザビリティ調査： ペン製剤50mgを週1回8週間	YLB113-002試験終了後に本剤を継続投与した長期投与試験にて安全性および忍容性を確認する試験 この試験の中で、ペン製剤のユーザビリティを調査 多施設、非盲検

**：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
*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

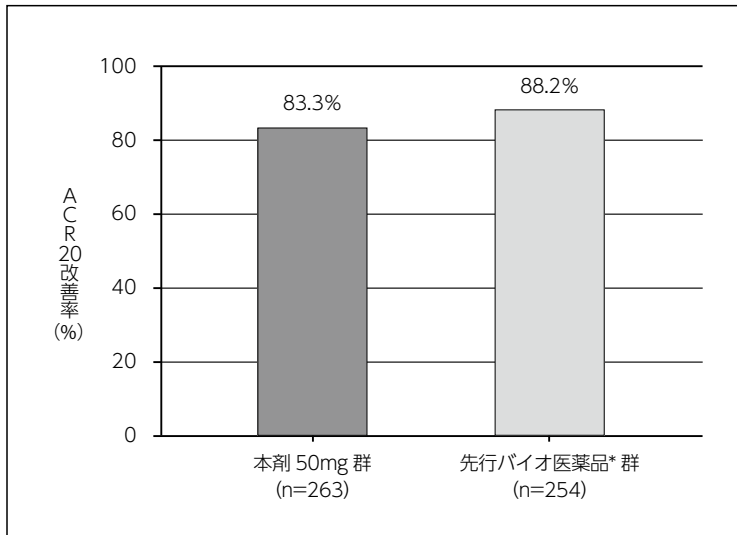
(2) 臨床効果

国際共同第Ⅲ相試験 (YLB113-002試験)²⁾

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「TY」及び先行バイオ医薬品*皮下注50mgシリンジ1.0mLの二重盲検比較試験(有効性解析対象例数517例)を実施し、投与24週時のACR20改善率を検討した。

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)、先行バイオ医薬品*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、本剤の有効性は先行バイオ医薬品*と同等であることが検証された。

図1 24週時におけるACR20改善率



製剤 (例数)	本剤 (263 例)	先行バイオ医薬品* (254 例)
ACR20 改善率	83.3% (219/263 例)	88.2% (224/254 例)
ACR20 改善率の差** [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

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

[ACR20改善基準]

投与前と比較して以下1)及び2)でともに20%以上の改善がみられ、かつ3)~7)の5項目のうち3項目で20%以上の改善がみられた被験者

- 1) 腫脹関節数(SJC) : ACRコアセット対象の66関節での腫脹関節数
- 2) 圧痛関節数(TJC) : ACRコアセット対象の68関節での圧痛関節数
- 3) 患者による疼痛評価(ビジュアルアナログスケール : VAS)
- 4) 患者によるRA疾患活動性の全般的評価(VAS)
- 5) 医師によるRA疾患活動性の全般的評価(VAS)
- 6) C-反応性蛋白(CRP)又は赤血球沈降速度(ESR)(ただし、同一被験者では治験期間をとおして同一のパラメータを用いた)
- 7) 健康評価質問票機能障害指数(HAQ-DI) : 身体機能に関する8つのカテゴリについて被験者が4段階で選択し、それを点数化(0~3点)したもの
 ACR コアセット対象の 66/68 関節 : 顎関節(2)、胸鎖関節(2)、肩鎖関節(2)、肩関節(2)、肘関節(2)、手関節(2)、中手指節間関節(10)、拇指指節間関節(2)、遠位指節間関節(8)、近位指節間関節(8)、股関節(2)(腫脹関節数では対象外)、膝関節(2)、足関節(2)、足根骨部(2)、中足趾節間関節(10)、拇趾趾節間関節(2)、近位趾節間関節(8)

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相試験 (YLB113-001 試験) ³⁾

目的	健康被験者を対象に本剤25mgシリンジと先行バイオ医薬品(日本流通品)*25mgシリンジを単回皮下投与した際の薬物動態及び安全性を検討する。													
試験デザイン	無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験													
対象	日本人健康成人男性 60 例													
主な 選択基準	1) 年齢 20 歳以上、45 歳未満の健康成人男性 2) BMI が 18.5 以上、25.0 未満の者 等													
主な 除外基準	1) スクリーニング検査時に HIV 抗体、HBs 抗原、HBc 抗体、HCV 抗体、又は梅毒検査が陽性であった者 2) 感染症又は感染症が疑われる者 3) 結核の既往を有する者あるいは結核感染が疑われる者 4) 易感染性の状態にある者 5) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する者及び家族歴のある者 6) 重篤な血液疾患 (汎血球減少、再生不良性貧血等) の患者又はその既往を有する者 7) 間質性肺炎の既往歴のある者 8) 本治験に参加した経験がある、もしくはエタネルセプトを投与した経験がある者 等													
試験方法	<p>A、C、E 群を本剤先行投与群、B、D、F 群を先行バイオ医薬品*先行投与群とし、日本人健康成人男性 60 例を、各 10 例ずつ 6 群に無作為に割り付けた。休薬期間は 28 日とし、第 I 期 (1 日目)、第 II 期 (29 日目)、それぞれ午前中のほぼ同時刻に、それぞれ腹部に単回皮下投与した。薬物動態 (PK) 測定用採血は各期 15 ポイントとし、血清中エタネルセプト濃度を測定した。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>第 I 期 (1 日目)</th> <th>休薬期間</th> <th>第 II 期 (29 日目)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A、C、E</td> <td>本剤</td> <td rowspan="2">28 日間</td> <td>先行バイオ医薬品*</td> </tr> <tr> <td>B、D、F</td> <td>先行バイオ医薬品*</td> <td>本剤</td> </tr> </tbody> </table>			群	第 I 期 (1 日目)	休薬期間	第 II 期 (29 日目)	A、C、E	本剤	28 日間	先行バイオ医薬品*	B、D、F	先行バイオ医薬品*	本剤
群	第 I 期 (1 日目)	休薬期間	第 II 期 (29 日目)											
A、C、E	本剤	28 日間	先行バイオ医薬品*											
B、D、F	先行バイオ医薬品*		本剤											
症例数	組入れ例数：健康成人男性 60 例 薬物動態解析対象集団例数：58 例 安全性解析対象集団例数：60 例													
評価項目	<p><薬物動態> 主要評価項目：血清中エタネルセプトの C_{max} (最高血清中濃度) 及び AUC_t (最終測定可能時点における曲線下面積) 副次的評価項目：血清中エタネルセプトの AUC_{inf} (0 時点から無限までの曲線下面積)、t_{max} (最高血清中薬物濃度到達時間)、$t_{1/2}$ (消失半減期)、k_{el} (消失速度係数)、V_d (分布容積)、CL/F (見かけのクリアランス) <安全性> 有害事象、生理学的検査、ECG (心電図：12 誘導)、臨床検査、抗エタネルセプト抗体</p>													
解析方法	安全性：有害事象は MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集 日本語版) ver.17.1 の基本語 (PT) 及び器官別大分類 (SOC) に読み替えて集計した。生理学的検査及び臨床検査は、薬剤及び測定時間別に要約統計量を算出した。ECG は、薬剤及び測定時間別に要約した。													

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

[結果]

<安全性>

安全性解析対象集団(少なくとも1回投与された症例)60例において、有害事象は、本剤で10.2%(6/59例)、先行バイオ医薬品*で20.0%(12/60例)の症例で認められ、うち、薬剤との関連性が否定されなかった有害事象は本剤で8.5%(5/59例)、先行バイオ医薬品*で15.0%(9/60例)の症例で認められたが、いずれも先行バイオ医薬品*の「使用上の注意」に記載されている副作用と同様なものであった。また、重篤な有害事象は認められなかった。

また、第I期投与前に測定した抗エタネルセプト抗体検査結果は全例陰性であり、第I期投与21日後、第II期投与21日後又は中止時に実施した抗エタネルセプト抗体検査結果も全例陰性であった。本剤もしくは先行バイオ医薬品*の投与による抗エタネルセプト抗体を発現した症例はなかった。

本剤と先行バイオ医薬品*の単回皮下投与における安全性プロファイルについては、両製剤間に大きな差は認められなかった。

<薬物動態>

〔VII. 1. (3)1) 国内第I相試験(YLB113-001試験)〕の項参照

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

V. 治療に関する項目

2) 国内第 I 相試験 (YLB113-005 試験) ⁴⁾

目的	健康被験者を対象に本剤 25mg (10mg シリンジ× 2.5 本) と本剤 25mg シリンジを単回皮下投与した際の薬物動態における生物学的同等性を検討する。													
試験デザイン	無作為化、非盲検、クロスオーバー試験													
対象	日本人健康成人男性 30 例													
主な 選択基準	年齢 20 歳以上、45 歳未満の健康成人男性 等													
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 抗体、又は梅毒検査が陽性であった者 2) 感染症又は感染症が疑われる者 3) 結核の既往を有する者あるいは結核感染が疑われる者 4) 易感染性の状態にある者 5) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する者及び家族歴のある者 6) 重篤な血液疾患 (汎血球減少、再生不良性貧血等) の患者又はその既往を有する者 7) 間質性肺炎の既往歴のある者 8) 本試験に参加した経験がある、もしくはエタネルセプトを投与した経験がある者 等													
試験方法	日本人健康成人男性 30 例を、A 群として本剤 10mg シリンジ 2.5 本先行投与群及び、B 群として本剤 25mg シリンジ 1 本先行投与群とし、15 例ずつ無作為に割付けた。休薬期間は 28 日間とし、第 I 期 (1 日目)、第 II 期 (29 日目)、それぞれ午前中のほぼ同時刻に、腹部に単回皮下投与した。PK 測定用採血は各期 9 ポイントとし、血清中薬物濃度を測定した。 <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>第 I 期 (1 日目)</th> <th>休薬期間</th> <th>第 II 期 (29 日目)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>本剤10mgシリンジ×2.5本</td> <td rowspan="2">28 日間</td> <td>本剤25mgシリンジ×1本</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>本剤25mgシリンジ×1本</td> <td>本剤10mgシリンジ×2.5本</td> </tr> </tbody> </table>			群	第 I 期 (1 日目)	休薬期間	第 II 期 (29 日目)	A	本剤10mgシリンジ×2.5本	28 日間	本剤25mgシリンジ×1本	B	本剤25mgシリンジ×1本	本剤10mgシリンジ×2.5本
群	第 I 期 (1 日目)	休薬期間	第 II 期 (29 日目)											
A	本剤10mgシリンジ×2.5本	28 日間	本剤25mgシリンジ×1本											
B	本剤25mgシリンジ×1本		本剤10mgシリンジ×2.5本											
症例数	組入れ例数：健康成人男性 30 例 薬物動態解析対象集団例数：28 例 安全性解析対象集団例数：本剤 10mg シリンジ群 28 例、本剤 25mg シリンジ群 30 例													
評価項目	<生物学的同等性> 主要評価項目：血清中エタネルセプト濃度の C_{max} 及び AUC_t 副次的評価項目：血清中エタネルセプト濃度の AUC_{inf} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 k_{el} 、 CL/F <安全性> 有害事象、臨床検査成績、生理学的検査、12 誘導心電図、胸部 X 線													
解析方法	<安全性> 有害事象は MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集 日本語版) ver.20.1 の PT 及び SOC に読み替えて集計した。臨床検査値は、血液学的検査及び血液生化学検査の各項目について治験薬ごとに各検査時期の要約統計量を算出した。尿検査の各項目は、治験薬ごとにシフトテーブルを作成した。生理学的検査、12 誘導心電図並びに胸部 X 線は被験者ごとの結果一覧表を作成し、内容を検討した													

[結果]

<安全性>

安全性解析対象集団とした本剤10mgシリンジ製剤28例及び本剤25mgシリンジ製剤30例において、有害事象は、本剤10mgシリンジ製剤で17.9% (5/28例)、本剤25mgシリンジ製剤で13.3% (4/30例) が認められ、このうち薬剤との因果関係を否定できなかった有害事象(副作用)は、本剤10mgシリンジ製剤で3.6% (1/28例)、本剤25mgシリンジ製剤では認められなかった。副作用は、先行バイオ医薬品*の既知の副作用であった。本治験で発現したすべての有害事象は回復又は軽快が確認された。また、重篤な有害事象は認められなかった。結果として、本剤10mgシリンジ製剤と本剤25mgシリンジ製剤の単回皮下投与における安全性プロファイルは、両製剤間に大きな差はないと考えられた。

<薬物動態>

「VII. 1. (3) 2) 国内第I相試験 (YLB113-005試験)」の項参照

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

(4) 探索的試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

国際共同第Ⅲ相試験 (YLB113-002試験) ²⁾

[試験概要]

目的	メトトレキサート (MTX) 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に、MTX と併用して本剤50mg又は先行バイオ医薬品*(欧州流通品)50mgを、週1回皮下投与した際の、投与第24週における有効性及び安全性の比較及び本剤投与の長期安全性及び免疫原性の評価を行う。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較第Ⅲ相試験
対象	一定用量のMTX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の患者
主な 選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 18歳以上75歳以下の成人男女 2) 2010 米国リウマチ学会 (ACR)/欧州リウマチ学会 (EULAR) 分類基準に従って関節リウマチと診断されている患者 3) 圧痛関節が6以上、腫脹関節が6以上 (66関節の腫脹関節数[SJC]と68関節の圧痛関節数[TJC]に基づく)^{注1)} 及び DAS28スコア^{注2)} 3.2以上の患者 4) 改訂ACR基準に基づきGlobal Functional Assessment Class I、II、又はⅢに分類される患者 5) 最適用量 (6～25mg/週、各国内の承認用量以下) のMTX投与を3ヵ月以上受けており、スクリーニング前 6週間以上用量が安定している患者 6) MTX以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) の投与を中止しており、薬物投与前に2週間以上又は5半減期以上 (いずれか長い方) のウォッシュアウト期間を完了している患者
主な 除外基準	何らかの自己免疫疾患に対して他の生物反応修飾物質 (トシリズマブ、アダリムマブ、anakinra、アバタセプト、インフリキシマブ、リツキシマブ、ゴリムマブ、エタネルセプト、セルトリズマブ、トファシチニブを含むがこれらに限定されない) の投与を受けた患者 等

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>本剤50mgシリンジ又は先行バイオ医薬品*(欧州流通品)50mgシリンジを週1回皮下注射により投与した。本試験は、3つのステージ(A:(日本63施設、ヨーロッパ34施設、インド10施設)、B:(日本60施設、ヨーロッパ30施設、インド8施設)、C:(ヨーロッパ10施設))で構成されている。</p> <p>ステージA スクリーニング後、選択基準に合致した症例を、本剤群又は先行バイオ医薬品*群に1:1で無作為に割り付け、それぞれ週1回50mgを24週間皮下投与した。</p> <p>ステージB ステージAの24週投与を行い評価が完了した症例のうち、ステージAと同じ製剤の投与を継続する意思のある症例を対象に、さらに28週間の投与を行った。</p> <p>ステージC(日本では実施していない) ステージAの12週又は24週評価時のDAS28が0.6以上減少した症例を対象に、ステージAの24週完遂後にステージAとは異なる製剤をさらに28週間投与し交差した影響を調査した。</p> <p>スクリーニング期間 28日</p> <p>ステージA 24週</p> <p>ステージB,C 28週</p> <p>0週 4週 8週 12週 24週 36週 44週 52週</p> <p>主要評価時期</p> <p>無作為に割り付け</p> <p>本剤群(263例)</p> <p>先行バイオ医薬品群(254例)</p> <p>本剤:継続群(235例)(ステージB)</p> <p>本剤から先行バイオ医薬品へ切替え群(8例)(ステージC)</p> <p>先行バイオ医薬品群:継続群(229例)(ステージB)</p> <p>先行バイオ医薬品から本剤へ切替え群(10例)(ステージC)</p> <p>スクリーニング期から試験終了までMTX(6~25mg/週、各国内の承認用量以下**)を投与する。</p> <p>MTXで効果不十分なRA患者(517例)</p> <p>主な選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 18歳以上75歳以下 ● 圧痛関節が6以上、腫脹関節が6以上及びDAS28スコア3.2以上の患者 ● MTX以外の疾患修飾性抗リウマチ薬の投与を2週間以上中止している患者 <p>()内の例数はFAS</p> <p>**MTXの国内における「関節リウマチ」に対する最大投与量は16mg/週である</p>
<p>患者数</p>	<p>ステージA 無作為化症例数: 528例(本剤群: 266例、先行バイオ医薬品*群: 262例) 解析対象: 最大の解析対象集団(FAS) 517例(本剤群: 263例、先行バイオ医薬品*群: 254例) 治験実施計画書に適合した対象集団(PPS) 496例(本剤群: 248例、先行バイオ医薬品*群: 248例) 安全性評価 517例(本剤群: 263例、先行バイオ医薬品*群: 254例)</p> <p>ステージB 解析対象: FAS 464例(本剤群: 235例、先行バイオ医薬品*群: 229例) PPS 448例(本剤群: 225例、先行バイオ医薬品*群: 223例) 安全性評価 464例(本剤群: 235例、先行バイオ医薬品*群: 229例)</p> <p>ステージC 安全性評価 18例(本剤から先行バイオ医薬品*群: 8例、先行バイオ医薬品*群から本剤群: 10例)</p>

V. 治療に関する項目

患者背景(ステージA・FAS)		本剤群	先行バイオ医薬品*群
		被験者数	254
年齢(歳)	平均	52.0	52.6
	標準偏差	12.5	11.5
	中央値	53.0	54.0
	最小～最大	22～75	18～74
	65歳未満	221 (84.0%)	215 (84.6%)
	65歳以上	42 (16.0%)	39 (15.4%)
性別	男性	63 (24.0%)	51 (20.1%)
	女性	200 (76.0%)	203 (79.9%)
地域	日本	131 (49.8%)	129 (50.8%)
	インド	16 (6.1%)	16 (6.3%)
	欧州	116 (44.1%)	109 (42.9%)
身長(cm)	平均	162.44	162.17
	標準偏差	8.84	8.71
	中央値	162.00	162.00
	最小～最大	137.2～186.0	138.4～186.6
体重(kg)	平均	65.95	66.12
	標準偏差	16.66	15.95
	中央値	63.00	64.00
	最小～最大	35.6～130.0	39.8～129.1
BMI(kg/m ²)	平均	24.84	25.01
	標準偏差	5.24	5.14
	中央値	23.90	23.65
	最小～最大	15.1～45.0	16.8～48.6
病歴	なし	57 (21.7%)	40 (15.7%)
	あり	206 (78.3%)	214 (84.3%)
合併症	なし	127 (48.3%)	106 (41.7%)
	あり	136 (51.7%)	148 (58.3%)
ACR 機能分類	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%)
	クラスIV	0 (0.0%)	0 (0.0%)
DAS28	5.1以下	86 (32.7%)	80 (31.5%)
	5.1超	177 (67.3%)	174 (68.5%)

BMI : 肥満度指数

V. 治療に関する項目

[結果]

<有効性>

①主要評価項目—投与開始後24週のACR20改善率

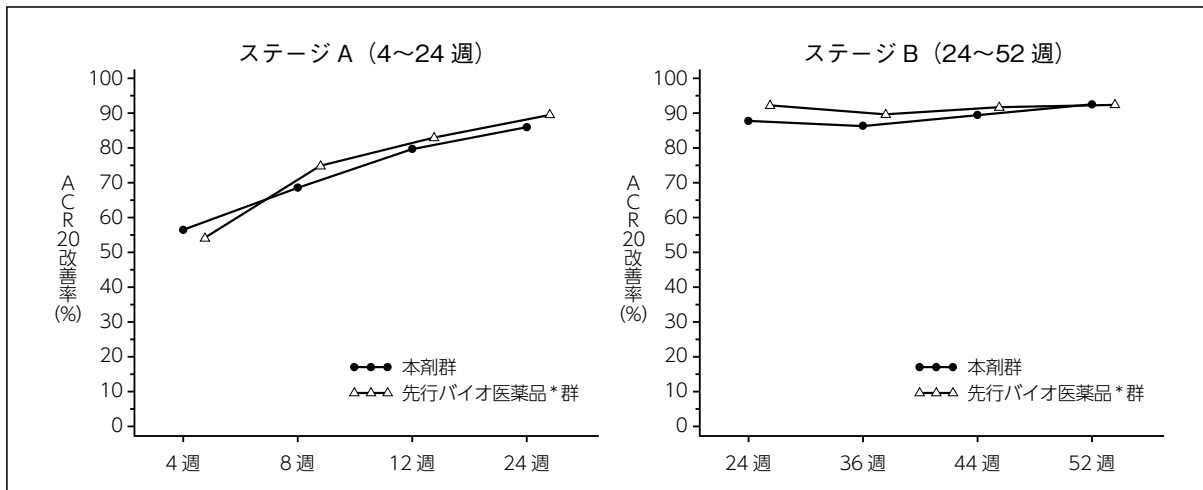
「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績(2)臨床効果」の項参照

②副次的評価項目

■ ACR20改善率の推移

本剤群及び先行バイオ医薬品*群のACR20改善率の推移は、投与開始後4週ではそれぞれ56.6% (146/258例) 及び54.6% (137/251例)、8週ではそれぞれ68.9% (175/254例) 及び75.3% (189/251例)、12週ではそれぞれ80.0% (204/255例) 及び83.4% (206/247例)、24週ではそれぞれ86.3% (214/248例) 及び89.8% (219/244例)であった。24週以降の改善率(ステージB)は概ね一定となっており、ステージAと同様、両群間に有意差は認められなかった。

図 2 ACR20 改善率の推移 (ステージ A、ステージ B・FAS)



ステージ A

時点	群	被験者数	無効例数*1	改善例数*2	改善率*3(%)	Fisherの正確検定 p値
4週	本剤群	258	112	146	56.6	0.657
	先行バイオ医薬品*群	251	114	137	54.6	
8週	本剤群	254	79	175	68.9	0.114
	先行バイオ医薬品*群	251	62	189	75.3	
12週	本剤群	255	51	204	80.0	0.357
	先行バイオ医薬品*群	247	41	206	83.4	
24週	本剤群	248	34	214	86.3	0.268
	先行バイオ医薬品*群	244	25	219	89.8	

*1: ACR20改善基準に満たない被験者数 *2: ACR20改善基準を満たす被験者数 *3: ACR20改善率

ステージ B

時点	群	被験者数	無効例数*1	改善例数*2	改善率*3(%)	Fisherの正確検定 p値
24週	本剤群	235	29	206	87.7	0.088
	先行バイオ医薬品*群	228	17	211	92.5	
36週	本剤群	232	32	200	86.2	0.253
	先行バイオ医薬品*群	225	23	202	89.8	
44週	本剤群	227	24	203	89.4	0.419
	先行バイオ医薬品*群	222	18	204	91.9	
52週	本剤群	226	17	209	92.5	1.000
	先行バイオ医薬品*群	219	16	203	92.7	

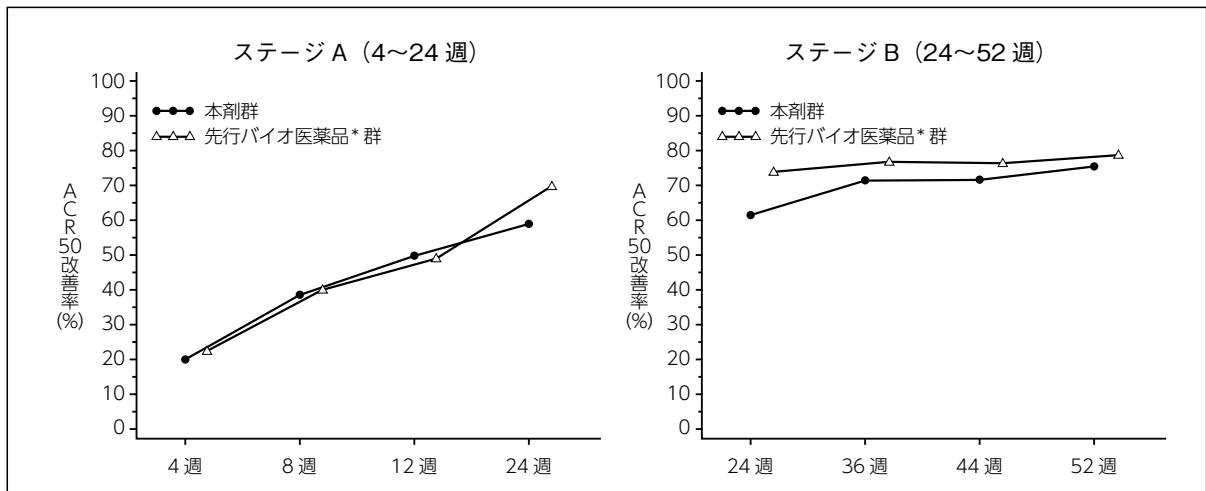
*1: ACR20改善基準に満たない被験者数 *2: ACR20改善基準を満たす被験者数 *3: ACR20改善率

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

■ ACR50改善率の推移

本剤群及び先行バイオ医薬品*群のACR50改善率の推移は、投与開始後4週ではそれぞれ19.8% (51/258例) 及び23.1% (58/251例)、8週ではそれぞれ38.6% (98/254例) 及び40.2% (101/251例)、12週ではそれぞれ49.8% (127/255例) 及び49.4% (122/247例)、24週ではそれぞれ59.3% (147/248例) 及び70.1% (171/244例) であった。ステージAの24週で認められた有意差はステージBの36週以降では認められなかった。

図3 ACR50改善率の推移（ステージA、ステージB・FAS）



ステージA

時点	群	被験者数	無効例数*1	改善例数*2	改善率*3(%)	Fisherの正確検定 p値
4週	本剤群	258	207	51	19.8	0.388
	先行バイオ医薬品*群	251	193	58	23.1	
8週	本剤群	254	156	98	38.6	0.716
	先行バイオ医薬品*群	251	150	101	40.2	
12週	本剤群	255	128	127	49.8	0.929
	先行バイオ医薬品*群	247	125	122	49.4	
24週	本剤群	248	101	147	59.3	0.014
	先行バイオ医薬品*群	244	73	171	70.1	

*1: ACR50改善基準に満たない被験者数 *2: ACR50改善基準を満たす被験者数 *3: ACR50改善率

ステージB

時点	群	被験者数	無効例数*1	改善例数*2	改善率*3(%)	Fisherの正確検定 p値
24週	本剤群	235	91	144	61.3	0.005
	先行バイオ医薬品*群	228	60	168	73.7	
36週	本剤群	232	67	165	71.1	0.204
	先行バイオ医薬品*群	225	53	172	76.4	
44週	本剤群	227	65	162	71.4	0.284
	先行バイオ医薬品*群	222	53	169	76.1	
52週	本剤群	226	56	170	75.2	0.433
	先行バイオ医薬品*群	219	47	172	78.5	

*1: ACR50改善基準に満たない被験者数 *2: ACR50改善基準を満たす被験者数 *3: ACR50改善率

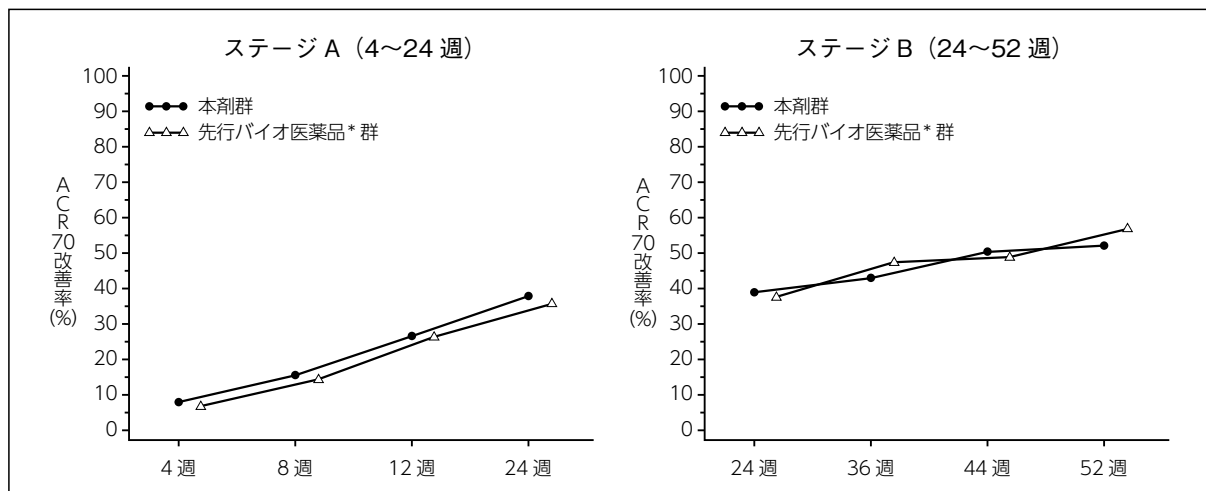
*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

V. 治療に関する項目

■ ACR70改善率の推移

本剤群及び先行バイオ医薬品*群のACR70改善率の推移は、投与開始後4週ではそれぞれ8.1% (21/258例) 及び7.2% (18/251例)、8週ではそれぞれ15.7% (40/254例) 及び14.7% (37/251例)、12週ではそれぞれ26.7% (68/255例) 及び26.7% (66/247例)、24週ではそれぞれ37.9% (94/248例) 及び36.1% (88/244例) であった。24週以降の改善率(ステージB)は、ステージAと同様、両群間に有意差は認められなかった。

図 4 ACR70 改善率の推移 (ステージ A、ステージ B・FAS)



ステージ A

時点	群	被験者数	無効例数*1	改善例数*2	改善率*3(%)	Fisherの正確検定 p値
4週	本剤群	258	237	21	8.1	0.740
	先行バイオ医薬品*群	251	233	18	7.2	
8週	本剤群	254	214	40	15.7	0.805
	先行バイオ医薬品*群	251	214	37	14.7	
12週	本剤群	255	187	68	26.7	1.000
	先行バイオ医薬品*群	247	181	66	26.7	
24週	本剤群	248	154	94	37.9	0.709
	先行バイオ医薬品*群	244	156	88	36.1	

*1: ACR70改善基準に満たない被験者数 *2: ACR70改善基準を満たす被験者数 *3: ACR70改善率

ステージ B

時点	群	被験者数	無効例数*1	改善例数*2	改善率*3(%)	Fisherの正確検定 p値
24週	本剤群	235	144	91	38.7	0.849
	先行バイオ医薬品*群	228	142	86	37.7	
36週	本剤群	232	132	100	43.1	0.349
	先行バイオ医薬品*群	225	118	107	47.6	
44週	本剤群	227	113	114	50.2	0.850
	先行バイオ医薬品*群	222	113	109	49.1	
52週	本剤群	226	108	118	52.2	0.341
	先行バイオ医薬品*群	219	94	125	57.1	

*1: ACR70改善基準に満たない被験者数 *2: ACR70改善基準を満たす被験者数 *3: ACR70改善率

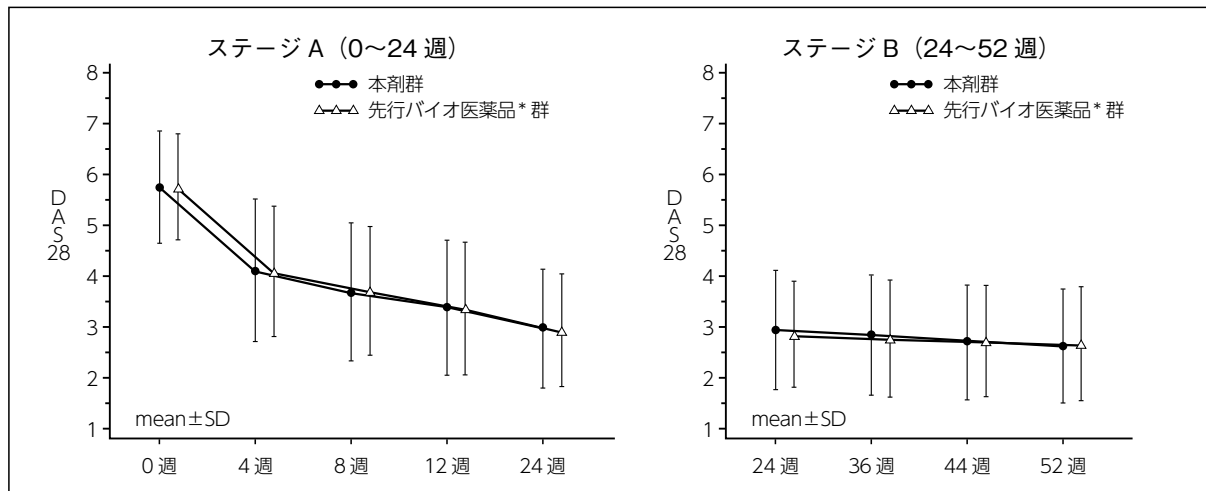
*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

V. 治療に関する項目

■ DAS28の推移

本剤群及び先行バイオ医薬品*群のDAS28(平均±SD)の推移は、投与開始時(0週)ではそれぞれ5.76±1.11及び5.77±1.04、投与開始後4週ではそれぞれ4.12±1.41及び4.11±1.28、8週ではそれぞれ3.69±1.37及び3.72±1.27、12週ではそれぞれ3.38±1.33及び3.38±1.30、24週ではそれぞれ2.97±1.17及び2.95±1.11であった。24週以降(ステージB)のDAS28の平均値の推移は、ステージAと同様、両群間に有意差は認められなかった。

図5 DAS28の推移(ステージA、ステージB・FAS)



ステージ A

時点	群	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	Studentのt検定 t値	p値
0週	本剤群	261	5.76	1.11	5.71	3.0	8.5	-	-
	先行バイオ医薬品*群	252	5.77	1.04	5.83	3.2	7.9	-	-
4週	本剤群	258	4.12	1.41	3.97	0.8	7.7	0.08	0.938
	先行バイオ医薬品*群	252	4.11	1.28	4.09	1.2	6.9	0.08	0.938
8週	本剤群	254	3.69	1.37	3.64	0.5	7.5	-0.29	0.774
	先行バイオ医薬品*群	252	3.72	1.27	3.65	1.0	7.0	-0.29	0.774
12週	本剤群	255	3.38	1.33	3.28	0.6	7.4	0.07	0.945
	先行バイオ医薬品*群	248	3.38	1.30	3.28	0.6	7.1	0.07	0.945
24週	本剤群	248	2.97	1.17	2.87	0.5	7.0	0.20	0.840
	先行バイオ医薬品*群	245	2.95	1.11	2.89	1.0	6.6	0.20	0.840

ステージ B

時点	群	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	Studentのt検定 t値	p値
24週	本剤群	235	2.94	1.17	2.85	0.5	7.0	0.68	0.497
	先行バイオ医薬品*群	229	2.87	1.05	2.85	1.0	6.1	0.68	0.497
36週	本剤群	231	2.84	1.18	2.75	0.5	7.4	0.65	0.519
	先行バイオ医薬品*群	226	2.77	1.15	2.66	0.5	6.2	0.65	0.519
44週	本剤群	227	2.71	1.12	2.61	0.8	6.1	-0.19	0.846
	先行バイオ医薬品*群	223	2.73	1.09	2.66	0.6	6.2	-0.19	0.846
52週	本剤群	226	2.63	1.12	2.57	0.5	6.0	-0.42	0.672
	先行バイオ医薬品*群	220	2.68	1.13	2.55	0.8	7.1	-0.42	0.672

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

V. 治療に関する項目

③その他の評価項目

■ 疾患活動性の推移

本剤群及び先行バイオ医薬品*群におけるDAS28に基づく疾患活動性を、高度活動性:DAS28>5.1、中等度活動性:3.2<DAS28≤5.1、低度活動性:DAS28≤3.2(ただし、寛解(DAS28<2.6)は含めない。)、寛解:DAS28<2.6とした時の投与後24週までの推移は以下の通りであった。

表 1 疾患活動性の推移 (ステージ A・FAS)

時点	群	被験者数		投与前(0週)			
				高度	中等度	低度	寛解
4週	本剤群	256	高度	64	1	0	0
	中等度		87	36	0	0	
低度	14		20	0	0		
寛解	15		18	1	0		
先行バイオ医薬品*群	250	高度	63	0	0	0	
		中等度	92	32	0	0	
		低度	11	17	0	0	
		寛解	14	21	0	0	
8週	本剤群	252	高度	43	0	0	0
	中等度		84	27	0	0	
低度	19		21	0	0		
寛解	30		27	1	0		
先行バイオ医薬品*群	250	高度	38	0	0	0	
		中等度	101	21	0	0	
		低度	26	13	0	0	
		寛解	16	35	0	0	
12週	本剤群	253	高度	28	2	0	0
	中等度		80	23	0	0	
低度	30		14	0	0		
寛解	39		36	1	0		
先行バイオ医薬品*群	246	高度	25	0	0	0	
		中等度	93	16	0	0	
		低度	22	14	0	0	
		寛解	37	39	0	0	
24週	本剤群	246	高度	6	0	0	0
	中等度		81	17	0	0	
低度	25		14	0	0		
寛解	59		43	1	0		
先行バイオ医薬品*群	243	高度	8	0	0	0	
		中等度	79	8	0	0	
		低度	37	14	0	0	
		寛解	51	46	0	0	

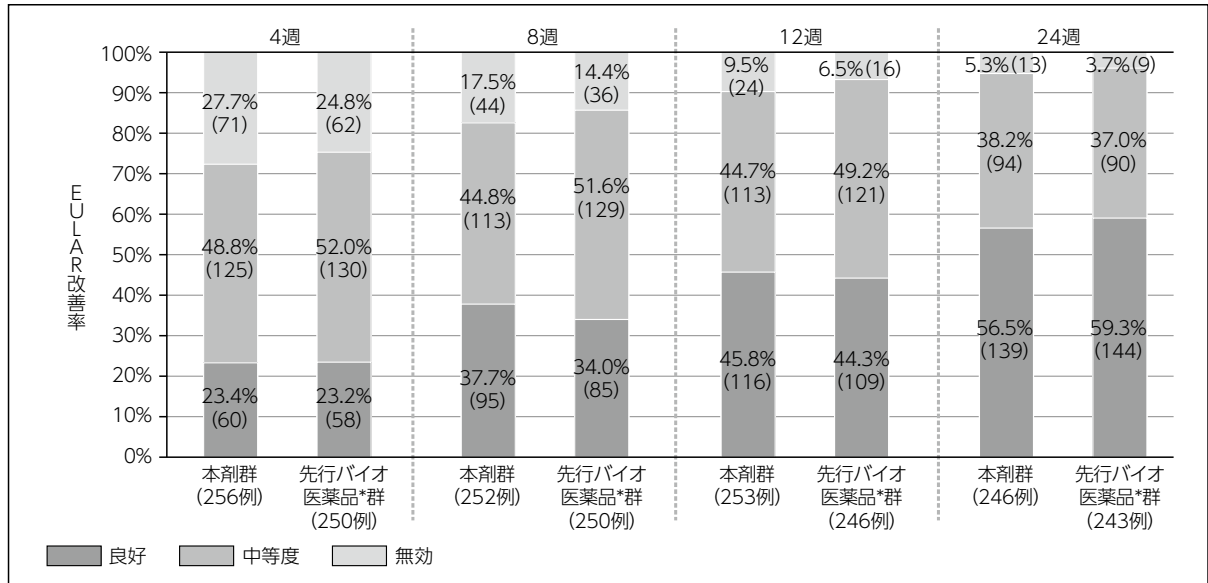
*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

V. 治療に関する項目

■ 投与開始4, 8, 12, 24週時点のDAS28によるEULAR改善率

本剤群及び先行バイオ医薬品*群における24週までのDAS28によるEULAR改善率は以下の通りであり、本剤群と先行バイオ医薬品*群に有意差は認められなかった(Fisherの正確検定)。

図6 EULAR 改善率 (ステージ A・FAS)



時点	群	被験者数	EULAR 改善率			Fisherの 正確検定 p値
			良好 n (%)	中等度 n (%)	無効 n (%)	
4週	本剤群	256	60 (23.4)	125 (48.8)	71 (27.7)	0.720
	先行バイオ医薬品*群	250	58 (23.2)	130 (52.0)	62 (24.8)	
8週	本剤群	252	95 (37.7)	113 (44.8)	44 (17.5)	0.303
	先行バイオ医薬品*群	250	85 (34.0)	129 (51.6)	36 (14.4)	
12週	本剤群	253	116 (45.8)	113 (44.7)	24 (9.5)	0.377
	先行バイオ医薬品*群	246	109 (44.3)	121 (49.2)	16 (6.5)	
24週	本剤群	246	139 (56.5)	94 (38.2)	13 (5.3)	0.635
	先行バイオ医薬品*群	243	144 (59.3)	90 (37.0)	9 (3.7)	

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

(参考) [EULAR 改善基準]

各時点でのDAS28	DAS28の投与前(初回投与日)からの変化量		
	1.2超	0.6超 1.2以下	0.6以下
3.2以下	良好反応	中等度反応	無効
3.2超 5.1以下	中等度反応	中等度反応	無効
5.1超	中等度反応	無効	無効

V. 治療に関する項目

■ 24週のACR20改善率における地域、年齢、DAS28別の検討

主要評価項目である24週のACR20改善率における地域別、年齢別、DAS28別の検討の結果は以下の通りであり、いずれの部分集団においても、本剤群と先行バイオ医薬品*群の差は同等性の許容範囲に含まれると考えられた。

表2 24週のACR20改善率における地域、年齢、DAS28別の検討 (FAS)

層別因子	群	被験者数	改善例数* ¹	改善率* ² (%)	改善率の差 [95%CI]	MH検定による改善率の差 [95%CI]	Breslow-Day検定による均質性 p値	
地域	日本	本剤群	131	114	87.0	-6.0 [-13.24,1.24]		
		先行バイオ医薬品*群	129	120	93.0			
	インド	本剤群	16	13	81.3	6.3 [-22.31,34.81]		-4.8 [-10.81,1.12]
		先行バイオ医薬品*群	16	12	75.0			
	欧州	本剤群	116	92	79.3	-5.1 [-15.13,4.94]		
		先行バイオ医薬品*群	109	92	84.4			
年齢	65歳未満	本剤群	221	184	83.3	-5.1 [-11.64,1.41]	-4.9 [-10.92,1.09]	
		先行バイオ医薬品*群	215	190	88.4			
	65歳以上	本剤群	42	35	83.3	-3.8 [-19.24,11.55]		
		先行バイオ医薬品*群	39	34	87.2			
DAS28	5.1以下	本剤群	86	75	87.2	1.0 [-9.37,11.29]	-4.9 [-10.96,1.08]	
		先行バイオ医薬品*群	80	69	86.3			
	5.1超	本剤群	177	144	81.4	-7.7 [-15.10,-0.35]		
		先行バイオ医薬品*群	174	155	89.1			

*1 : ACR20改善基準を満たす被験者数 *2 : ACR20改善率 95%CI : 95%信頼区間

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

<安全性>

ステージAとBの通算での副作用発現率は、本剤群25.9% (68/263例)、先行バイオ医薬品*群42.5% (108/254例)であった。いずれかの投与群で2%以上に認められた副作用[本剤群、先行バイオ医薬品*群]は、鼻咽頭炎[5.3% (14/263例)、9.1% (23/254例)]、注射部位反応[3.8% (10/263例)、13.4% (34/254例)]、咽頭炎[2.3% (6/263例)、1.6% (4/254例)]、注射部位紅斑[1.9% (5/263例)、9.4% (24/254例)]、注射部位そう痒感[1.1% (3/263例)、3.5% (9/254例)]、肝機能異常[0.4% (1/263例)、2.4% (6/254例)]であった。

ステージA及びBとで認められた重篤な副作用は、本剤群では「肺炎」「ニューモシチス・イロペチイ肺炎」「鼻炎」「副鼻腔炎」「大腸菌性尿路感染」「細菌性肺炎」「間質性肺疾患」「胸膜嚢胞」「成人発症スチル病」のそれぞれ1例(0.4%)、先行バイオ医薬品*群では「肺炎」「帯状疱疹」のそれぞれ1例(0.4%)であった。治験薬の投与中止に至った副作用は、本剤群では「直腸周囲膿瘍」「間質性肺疾患」「成人発症スチル病」のそれぞれ1例(0.4%)、先行バイオ医薬品*群では「発疹」「蕁麻疹」「注射部位反応」「局所反応」のそれぞれ1例(0.4%)であった。死亡例は認められなかった。

ステージCにおける先行バイオ医薬品*から本剤への切替え群と本剤から先行バイオ医薬品*への切替え群の副作用プロファイルは、同様であった。

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

V. 治療に関する項目

<免疫原性>

抗エタネルセプト抗体及び中和抗体を測定したところ、ステージAの期間中、1度でも抗エタネルセプト抗体が陽性となった症例は、本剤群で0.8% (2/262例)、先行バイオ医薬品*群で8.3% (21/254例)であった。

中和抗体では、本剤群で陽性を示した症例はなく、先行バイオ医薬品*群で2例に認められた。

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤：インフリキシマブ（遺伝子組換え）

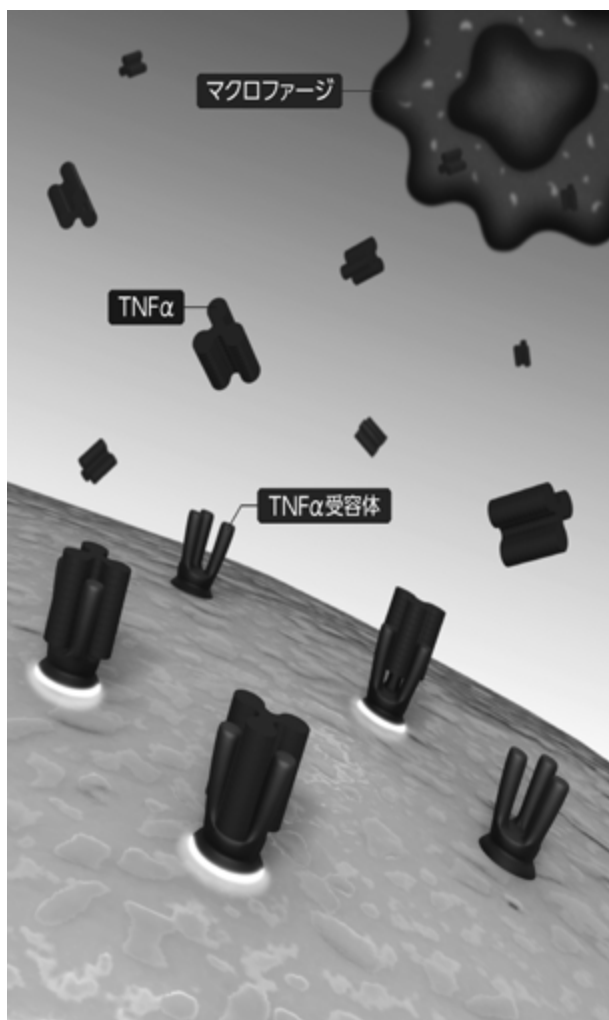
ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤：アダリムマブ（遺伝子組換え）、ゴリムマブ（遺伝子組換え）

ペグヒト化抗ヒトTNF α モノクローナル抗体Fab'断片製剤：セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）

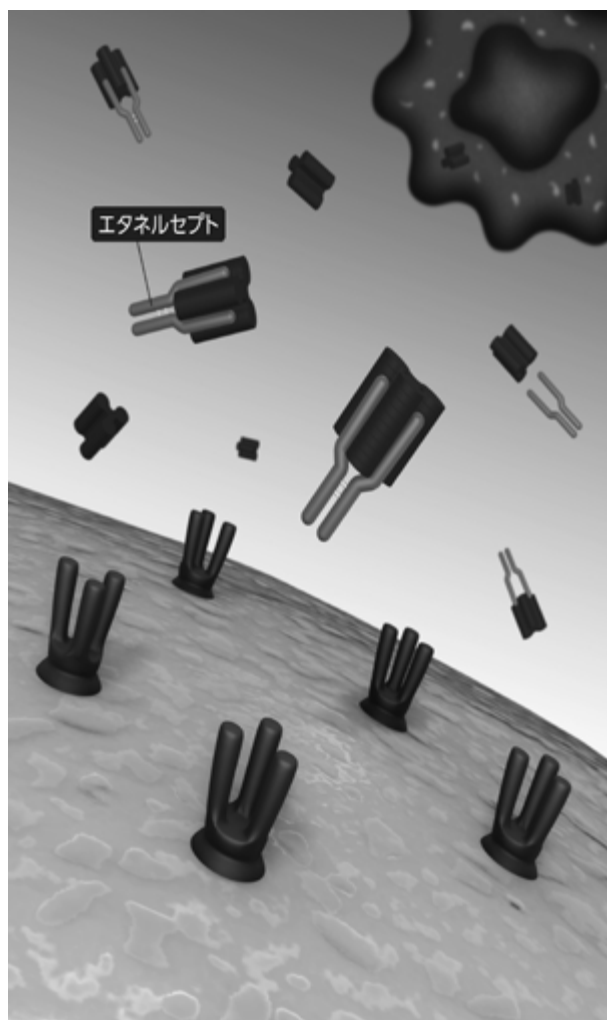
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、TNFII型受容体の細胞外領域とヒト免疫グロブリンG1のFc領域を融合させたサブユニットの2量体からなる糖タンパク質である。関節リウマチの炎症時に過剰に産生されたTNF α 及びLT α **を、本剤のTNFII型受容体部分が捕捉し、細胞表面のTNF受容体との結合を阻害することで、抗炎症、抗リウマチ作用を発揮する。



関節リウマチの炎症状態
(TNF α の過剰産生により炎症が起きる)



炎症状態におけるエタネルセプトの働き
(エタネルセプトがTNF α を捕捉している)

**LT α =lymphotoxin α , TNF β ともいう。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) TNFの細胞傷害作用に対する阻害活性 (*in vitro*)⁵⁾

本剤または先行バイオ医薬品* (日本、欧州、及びインド流通品) の、TNF α 及びLT α **の細胞傷害作用に対する阻害活性を比較検討した。TNF受容体が発現しているマウス線維肉腫細胞 (WEHI-13VAR) を用い、比色分析により生細胞数を検討した。

*エタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤
**LT α =lymphotoxin α , TNF β ともいう。

① TNF α 誘導性細胞傷害作用に対する阻害活性

先行バイオ医薬品*の活性値を 1.7×10^6 U/mgとした場合の活性値を算出した。その結果、先行バイオ医薬品* (日本流通品) の活性値は $1.5 \sim 1.7 \times 10^6$ U/mg、同 (欧州流通品) は $1.4 \sim 1.7 \times 10^6$ U/mg、同 (インド流通品) は $1.6 \sim 1.7 \times 10^6$ U/mg、本剤は $1.5 \sim 1.8 \times 10^6$ U/mgであった。本剤のTNF α 誘導性細胞傷害作用に対する活性値は、先行バイオ医薬品* (日本、欧州、及びインド流通品) の活性値と同程度であった。

表5 TNF α 誘導性細胞傷害作用に対する本剤と先行バイオ医薬品*の阻害活性の比較

製剤	活性値 ($\times 10^6$ U/mg)
本剤	1.5 ~ 1.8
先行バイオ医薬品* (日本流通品)	1.5 ~ 1.7
先行バイオ医薬品* (欧州流通品)	1.4 ~ 1.7
先行バイオ医薬品* (インド流通品)	1.6 ~ 1.7

*エタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤

② LT α **誘導性細胞傷害作用に対する阻害活性

LT α 誘導性細胞傷害作用に対する阻害活性を内部標準品の相対的割合として幾何平均を算出した。その結果、先行バイオ医薬品* (日本流通品) の幾何平均は90.2%~96.3%、同 (欧州流通品) は84.8~92.0%、同 (インド流通品) は86.2%~100.2%、本剤は82.3%~101.2%であった。本剤のLT α 誘導性細胞傷害作用に対する幾何平均は、先行バイオ医薬品* (日本、欧州、及びインド流通品) の幾何平均と同程度であった。

表6 LT α 誘導性細胞傷害作用に対する本剤と先行バイオ医薬品*の阻害活性の比較

製剤	幾何平均 (%)
本剤	82.3 ~ 101.2
先行バイオ医薬品* (日本流通品)	90.2 ~ 96.3
先行バイオ医薬品* (欧州流通品)	84.8 ~ 92.0
先行バイオ医薬品* (インド流通品)	86.2 ~ 100.2

*エタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤
**LT α =lymphotoxin α , TNF β ともいう。

2) TNFファミリーに対する結合親和性 (*in vitro*)⁵⁾

① TNF α 結合能 (*in vitro*)

本剤または先行バイオ医薬品* (日本、欧州、及びインド流通品) のTNF α 結合能をELISA法で測定し、内部標準品に対する相対的TNF α 結合能の幾何平均を算出した。その結果、先行バイオ医薬品* (日本流通品) の幾何平均は95.2%~104.5%、同 (欧州流通品) は97.8%~111.2%、同 (インド流通品) は92.3%~106.9%、本剤は90.5%~114.7%であった。本剤のTNF α 結合能の幾何平均は、先行バイオ医薬品* (日本、欧州、及びインド流通品) の幾何平均と同程度であった。

表7 TNF α に対する本剤と先行バイオ医薬品*の結合能の比較

製剤	幾何平均 (%)
本剤	90.5 ~ 114.7
先行バイオ医薬品* (日本流通品)	95.2 ~ 104.5
先行バイオ医薬品* (欧州流通品)	97.8 ~ 111.2
先行バイオ医薬品* (インド流通品)	92.3 ~ 106.9

*エタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤

② LT α **に対する結合動力学 (*in vitro*)

表面プラズモン共鳴 (SPR) を用いて本剤または先行バイオ医薬品* (日本、欧州、及びインド流通品) のLT α に対する結合動力学を測定した。その結果、先行バイオ医薬品 (日本流通品) の平衡解離定数は $2.10 \sim 2.63 \times 10^{-8}$ (M)、同 (欧州流通品) が $1.92 \sim 4.01 \times 10^{-8}$ (M)、同 (インド流通品) が $2.33 \sim 3.28 \times 10^{-8}$ (M)、本剤の平衡解離定数は $1.75 \sim 3.37 \times 10^{-8}$ (M) であった。本剤のLT α に対する平衡解離定数は、先行バイオ医薬品* (日本、欧州、及びインド流通品) の平衡解離定数と同程度であった。

表8 LT α に対する本剤と先行バイオ医薬品*の平衡解離定数の比較

製剤	平衡解離定数 ($\times 10^{-8}$ (M))
本剤	1.75 ~ 3.37
先行バイオ医薬品* (日本流通品)	2.10 ~ 2.63
先行バイオ医薬品* (欧州流通品)	1.92 ~ 4.01
先行バイオ医薬品* (インド流通品)	2.33 ~ 3.28

*エタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤
**LT α =lymphotoxin α , TNF β ともいう。

3) 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 (*in vitro*)⁵⁾

死細胞由来プロテアーゼ活性を指標として、本剤または先行バイオ医薬品* (日本、及び欧州流通品) のADCC活性を検討した。その結果、本剤及び先行バイオ医薬品* (日本、及び欧州流通品) ともにADCC活性が認められた。

表9 本剤と先行バイオ医薬品*のADCC活性の比較

製剤	相対活性 (%)
本剤	130.7 ~ 358.4
先行バイオ医薬品* (日本流通品)	80.3 ~ 134.3
先行バイオ医薬品* (欧州流通品)	68.2 ~ 113.9

*エタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 関節炎抑制作用(マウス)⁶⁾

ウシII型コラーゲン誘発関節炎モデルマウスを用いて、本剤と先行バイオ医薬品*(インド流通品)の抗炎症作用を比較検討した。両製剤の投与量は、それぞれ 0.1、1、10、50 μ g/body/dayとし、関節炎対照群及び正常対照群には媒体を投与した(各群10匹)。関節炎誘発後、本剤又は先行バイオ医薬品*(インド流通品)を、それぞれ14日間反復腹腔内投与し、その間の関節炎スコア及び足蹠の腫脹(足容積)を評価項目とした。

① 関節炎スコア

関節炎スコアは、関節の肉眼所見による腫脹、変形等の指標に基づき関節炎の重症度を5段階にスコア化し(0~4)、各個体の四肢を評価し合計した(0~16)。本剤及び先行バイオ医薬品*(インド流通品)投与群では両群とも関節炎対照群と比較して統計学的に有意な関節炎スコアの改善が認められた(one way ANOVA、Dunnett's test、有意水準5%)。

改善率は、以下の式に基づいて算出した。

$$\{1 - (\text{各群 各時点スコア} / \text{第0日スコア}) / (\text{関節炎対照群 各時点スコア} / \text{第0日スコア})\} \times 100$$

表10 マウスコラーゲン関節炎モデルにおける本剤と先行バイオ医薬品*の関節炎スコアの比較

群 投与量	0日目	7日目	7日目の 改善率 (%)	14日目	14日目の 改善率 (%)
関節炎対照	1.40 ± 0.31	4.50 ± 0.62	—	8.80 ± 0.93	—
本剤 0.1 μ g	1.20 ± 0.13	2.80 ± 0.25**	27	4.00 ± 0.49***	47
先行バイオ医薬品*(インド流通品) 0.1 μ g	1.20 ± 0.13	2.90 ± 0.23**	25	4.00 ± 0.39***	47
本剤 1 μ g	1.20 ± 0.13	2.60 ± 0.16***	33	3.70 ± 0.65***	51
先行バイオ医薬品*(インド流通品) 1 μ g	1.30 ± 0.15	3.00 ± 0.15**	28	3.80 ± 0.61***	53
本剤 10 μ g	1.20 ± 0.13	2.60 ± 0.27***	33	3.60 ± 0.48***	52
先行バイオ医薬品*(インド流通品) 10 μ g	1.40 ± 0.22	3.20 ± 0.25*	29	3.80 ± 0.70***	57
本剤 50 μ g	1.40 ± 0.22	2.70 ± 0.40**	40	2.50 ± 0.43***	72
先行バイオ医薬品*(インド流通品) 50 μ g	1.30 ± 0.21	3.10 ± 0.28*	26	2.80 ± 0.36***	66

平均±標準誤差, 各群10匹, *P<0.05, **P<0.001, ***P<0.0001 (one way ANOVA, Dunnett's test vs 関節炎対照群)

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

VI. 薬効薬理に関する項目

②足蹠の腫脹(足容積)

足蹠の腫脹は、Plethysmometerを用いて足容積を測定し評価した。本剤及び先行バイオ医薬品*(インド流通品)投与群では両群とも関節炎対照群と比較して統計学的に有意な抗炎症作用(足容積の抑制)が認められた(one way ANOVA、Dunnett's test、有意水準5%)。

改善率は、以下の式に基づいて算出した。

$$\{1 - (\text{各群 各時点足容積} / \text{第0日足容積}) / (\text{関節炎対照群 各時点足容積} / \text{第0日足容積})\} \times 100$$

表11 マウスコラーゲン関節炎モデルにおける本剤と先行バイオ医薬品*の足容積の比較

群 投与量	0日目	7日目	7日目の 改善率 (%)	14日目	14日目の 改善率 (%)
正常対照	0.10 ± 0.002	0.12 ± 0.002	—	0.12 ± 0.002	—
関節炎対照	0.13 ± 0.004	0.17 ± 0.012	—	0.21 ± 0.016	—
本剤 0.1 μ g	0.13 ± 0.003	0.15 ± 0.006	14	0.16 ± 0.010*	26
先行バイオ医薬品*(インド流通品) 0.1 μ g	0.13 ± 0.003	0.14 ± 0.003**	16	0.15 ± 0.011**	26
本剤 1 μ g	0.13 ± 0.003	0.14 ± 0.002**	21	0.14 ± 0.007***	33
先行バイオ医薬品*(インド流通品) 1 μ g	0.13 ± 0.003	0.14 ± 0.004**	17	0.16 ± 0.014*	22
本剤 10 μ g	0.13 ± 0.004	0.14 ± 0.004**	20	0.16 ± 0.016*	25
先行バイオ医薬品*(インド流通品) 10 μ g	0.13 ± 0.003	0.14 ± 0.003**	20	0.15 ± 0.007**	32
本剤 50 μ g	0.13 ± 0.003	0.14 ± 0.005**	20	0.15 ± 0.009**	30
先行バイオ医薬品*(インド流通品) 50 μ g	0.14 ± 0.002	0.14 ± 0.002**	24	0.14 ± 0.006***	36

平均±標準誤差, 各群10匹, *P<0.05, **P<0.001, ***P<0.0001(one way ANOVA, Dunnett's test vs 関節炎対照群)

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

VI. 薬効薬理に関する項目

③病理組織学的評価

関節病変の組織学的変化を観察し、病理組織学的スコアとして点数化し評価した。その結果、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、パンス形成の低減化、パンスによる軽度の浸潤と軽度の皮質骨破壊、辺縁の皮質骨及び髓骨の消失によって示される骨吸収の減少が認められた。また、トルイジンブルー染色による観察において、本剤投与群では軟骨のびらんの消失、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。

Ankle jointにおける病理組織学的スコアによる評価では、関節炎対照群に対する本剤群(0.1、1、10、50 μ g/body)の改善率は、炎症で50~63%、パンス形成で72~94%、軟骨損傷で67~89%、骨吸収で67~87%であり、各項目の平均改善率は69~86%であった。同様に先行バイオ医薬品*(インド流通品)群(0.1、1、10、50 μ g/body)は炎症で63~13%、パンス形成で28~72%、軟骨損傷で28~72%、骨吸収で20~73%であり、各項目の平均改善率は14~64%であった。また、tarsal/metatarsal/digit jointsにおける評価では、本剤群(0.1、1、10、50 μ g/body)の改善率は、炎症で33~78%、パンス形成で47~82%、軟骨損傷で65~81%、骨吸収で47~80%であり、各項目の平均改善率は54~81%であった。同様に先行バイオ医薬品*(インド流通品)群(0.1、1、10、50 μ g/body)は炎症で56~11%、パンス形成で0~53%、軟骨損傷で35~81%、骨吸収で13~53%であり、各項目の平均改善率は3~58%であった。

*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

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

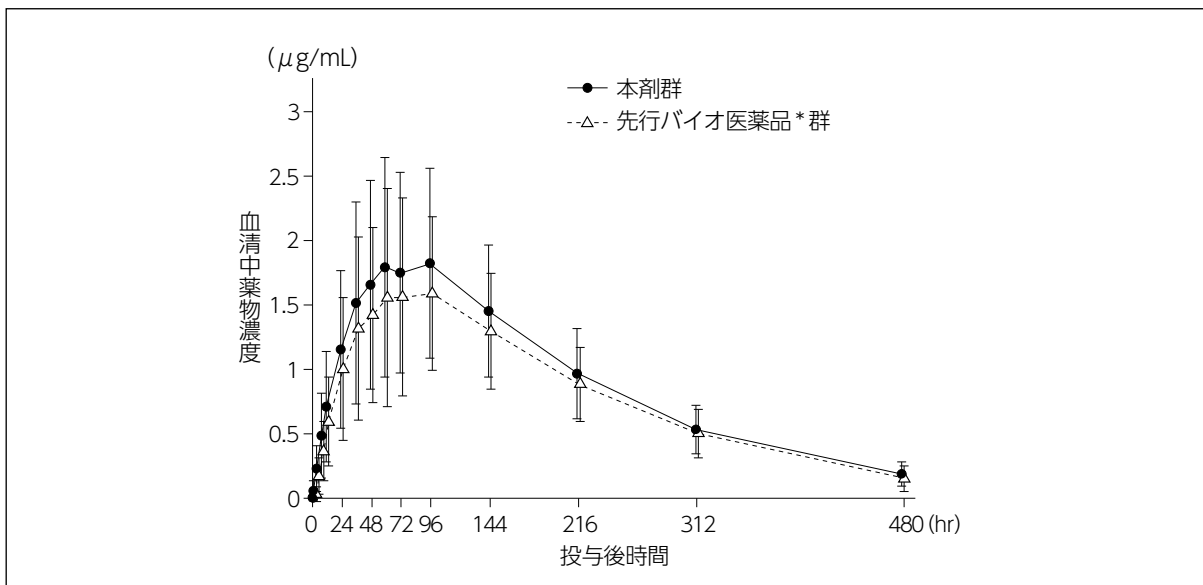
「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 国内第I相試験 (YLB113-001試験) (無作為化、二重盲検、クロスオーバー)³⁾

健康成人男性60例を対象に、本剤25mgシリンジ0.5mL及び、先行バイオ医薬品*皮下注25mgシリンジ0.5mL(日本流通品)を、休薬期間を28日とし、それぞれ25mg単回皮下投与した際の、薬物動態の同等性を検証した。解析対象集団58例における、平均血清中濃度の時間推移は以下の通りで、両製剤の血清中濃度の推移は類似していた。

図7 血清中エタネルセプト濃度の時間推移 (平均値±標準偏差)



両製剤の薬物動態パラメータ及び薬物動態パラメータの同等性判定の解析結果において、同等性の主要評価項目である C_{max} 及び AUC_t の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、同等性の許容域である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であったことから、本剤25mgシリンジは先行バイオ医薬品*皮下注25mgシリンジと生物学的に同等であることが検証された。

表12 薬物動態パラメータ

(平均値±標準偏差, n=58)

被験製剤	C_{max} (µg/mL)	AUC_t (µg·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)**
本剤	1.97 ± 0.86	431.28 ± 163.92	83.0 ± 29.8	115.14 ± 21.78
先行バイオ医薬品*	1.74 ± 0.86	380.84 ± 142.77	81.1 ± 20.3	114.83 ± 18.29

**n=57 C_{max} : 最高血清中濃度 AUC_t : 最終サンプリング時間までの血清中濃度曲線下面積
 t_{max} : 最高血清中濃度到達時間 $t_{1/2}$: 消失半減期

VII. 薬物動態に関する項目

表13 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	$\log(1.04) \sim \log(1.22)$	$\log(1.03) \sim \log(1.21)$

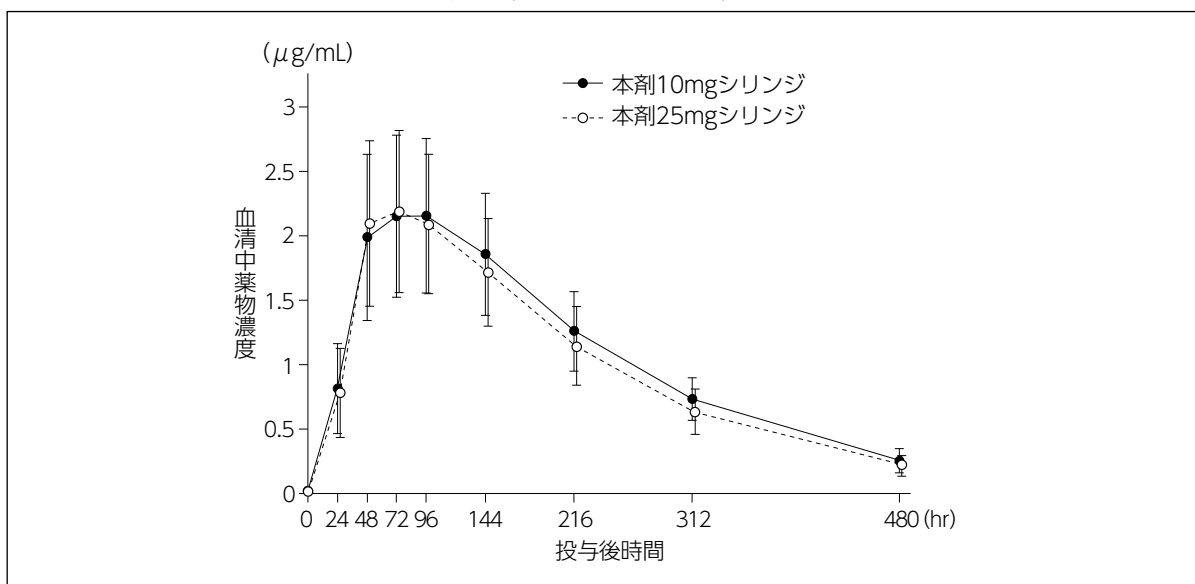
C_{max} ：最高血清中濃度 AUC_t ：最終サンプリング時間までの血清中濃度曲線下面積

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

2) 国内第I相試験(YLB113-005試験)(無作為化、非盲検、クロスオーバー)⁴⁾

健康成人男性30例を対象に、本剤10mgシリンジ及び本剤25mgシリンジを、休薬期間を28日とし、それぞれ25mgを単回投与した際の、薬物動態の同等性を検証した。解析対象集団28例における、平均血清中濃度の時間推移は以下の通りで、両製剤の血清中濃度の推移は類似していた。

図8 血清中エタネルセプト濃度の時間推移(平均値±標準偏差)



両製剤の薬物動態パラメータ及び薬物動態パラメータの同等性判定は解析結果において、同等性の主要評価項目である C_{max} 及び AUC_t の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、同等性の許容域である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であったことから、本剤10mgシリンジと本剤25mgシリンジ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検証された。

表14 薬物動態パラメータ

(平均値±標準偏差, n=28)

	C_{max} (µg/mL)	AUC_t (µg·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
本剤 10mg シリンジ	2.25±0.63	531.24±127.40	88.3±20.7	117.12±15.86
本剤 25mg シリンジ	2.25±0.62	498.62±128.20	69.4±20.0	108.62±11.42

C_{max} ：最高血清中濃度 AUC_t ：最終サンプリング時間までの血清中濃度曲線下面積
 t_{max} ：最高血清中濃度到達時間 $t_{1/2}$ ：消失半減期

表15 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	$\log(0.953) \sim \log(1.04)$	$\log(1.02) \sim \log(1.13)$

C_{max} ：最高血清中濃度 AUC_t ：最終サンプリング時間までの血清中濃度曲線下面積

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率
該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路
該当資料なし
- (2) 排泄率
該当資料なし
- (3) 排泄速度
該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

1. 警告内容とその理由

【警告】

1. 本剤又は先行バイオ医薬品^{注1)}投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が報告されており、関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。
また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
2. 感染症
 - (1) 重篤な感染症
敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
 - (2) 結核
先行バイオ医薬品^{注1)}において播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- 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。
先行バイオ医薬品^{注1)}では、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。
3. 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、先行バイオ医薬品^{注1)}を含むTNF抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
4. 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。
5. (1) 関節リウマチ
本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
- (2) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。[「小児等への投与」の項参照]

<解説>

健康成人を対象とした第I相臨床試験(YLB113-001、YLB113-005)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第III相試験(YLB113-002)より、本剤と先行バイオ医薬品^{注1)}の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせエタネルセプト製剤に共通の注意事項として設定した。

^{注1)} 「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。なお、「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]製剤を指す。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

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

<解説>

健康成人を対象とした第I相臨床試験(YLB113-001、YLB113-005)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第III相試験(YLB113-002)より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせエタネルセプト製剤に共通の注意事項として設定した。

^{注1)}「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。なお、「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]製剤を指す。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

<解説>

健康成人を対象とした第I相臨床試験（YLB113-001、YLB113-005）、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第III相試験（YLB113-002）より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせエタネルセプト製剤に共通の注意事項として設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNFの生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- (2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
 - 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
 - 3) インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。
- (3) 先行バイオ医薬品^{注1)}を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
- (4) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には、本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。[「その他の注意」の項参照]
- (5) 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。[「副作用」の「その他の副作用」の項参照]
- (6) 先行バイオ医薬品^{注1)}を含む抗TNF療法において、中枢神経系(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7) 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。[「副作用」の「重大な副作用」の項参照]また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (8) 先行バイオ医薬品^{注1)}の臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、先行バイオ医薬品^{注1)}を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。
- (9) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること(本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある)。
[「その他の注意」の項参照]
- (10) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器(注射針一体型)を廃棄する容器を提供すること。
- (11) 先行バイオ医薬品^{注1)}投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
- (12) 本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、先行バイオ医薬品^{注1)}を含む抗TNF製剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が先行バイオ医薬品^{注1)}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>

健康成人を対象とした第I相臨床試験(YLB113-001、YLB113-005)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第III相試験(YLB113-002)より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせエタネルセプト製剤に共通の注意事項として設定した。

^{注1)} 「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。なお、「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]製剤を指す。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

(2) 併用注意とその理由

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サラゾスルファピリジン	サラゾスルファピリジン投与中の患者に先行バイオ医薬品 ^{注1)} を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。	機序は不明である。

<解説>

健康成人を対象とした第I相臨床試験(YLB113-001、YLB113-005)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(YLB113-002)より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせエタネルセプト製剤に共通の注意事項として設定した。

注1) 「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。なお、「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]製剤を指す。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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

注2) 鼻咽頭炎、咽頭炎、気管支炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、副鼻腔炎、尿路感染等

注3) 注射部位反応、紅斑、内出血、そう痒感

<解説>

国際共同第Ⅲ相試験(YLB113-002)の成績(ステージA及びBの通算)に基づき記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) 敗血症(頻度不明)^{注4)}、肺炎(ニューモシスティス肺炎を含む)(1.1%)、真菌感染症(0.4%)等の日和見感染症(0.4%)

このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、先行バイオ医薬品^{注1)}において感染症により死亡に至った症例が報告されている。

(発現頻度は、承認時(関節リウマチ)までの臨床試験の成績より算出した。)

2) 結核(頻度不明)^{注4)}

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カ月間は可能な限り1カ月に1回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、先行バイオ医薬品^{注1)}において肺外結核(胸膜、リンパ節等)も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 重篤なアレルギー反応(頻度不明)^{注4)}

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

4) 重篤な血液障害(頻度不明)^{注4)}

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

5) 脱髄疾患(頻度不明)^{注4)}

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

6) 間質性肺炎(0.4%)

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

(発現頻度は、承認時(関節リウマチ)までの臨床試験の成績より算出した。)

7) 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(頻度不明)^{注4)}

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

8) 肝機能障害(頻度不明)^{注4)}

AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN) (頻度不明)^{注4)}、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群) (頻度不明)^{注4)}、多形紅斑(頻度不明)^{注4)}

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管炎(頻度不明)^{注4)}

抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 急性腎障害(頻度不明)^{注4)}、ネフローゼ症候群(頻度不明)^{注4)}

急性腎障害、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) 心不全(頻度不明)^{注4)}

心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

<解説>

健康成人を対象とした第I相臨床試験(YLB113-001、YLB113-005)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第III相試験(YLB113-002)より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせエタネルセプト製剤に共通の注意事項として設定した。

注1) 「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。なお、「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]製剤を指す。

注4) 本剤の承認時の臨床試験で認められていないため頻度不明であるが、先行バイオ医薬品^{注1)}で認められているもの。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度 種類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注4)}
呼吸器	鼻咽頭炎	咽頭炎	気管支炎、副鼻腔炎、上気道の炎症、咳嗽、鼻炎、扁桃炎、インフルエンザ、気道感染	感冒、上気道感染、鼻漏、喘息、喀痰、嗆声、鼻閉、血痰、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、肺嚢胞、胸水
皮膚			発疹、蕁麻疹、足部白癬、光線過敏症、膿疱疹	湿疹、皮膚炎、紅斑、そう痒症、脱毛、爪囲炎、皮膚乾燥、爪感染、膿疱性乾癬、爪の異常、肝臓、乾癬(悪化を含む)、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑、乾癬様皮疹
消化器			口内炎、嘔吐、歯周炎	胃腸炎、下痢・軟便、腹痛、咽喉頭疼痛、悪心、便秘、食欲不振、歯肉炎、齦炎、胃部不快感、消化性潰瘍、咽頭不快感、口唇炎(口角炎等)、腹部膨満、歯痛、歯髄炎、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔、腭炎
投与部位	注射部位反応 ^{注5)} (紅斑、内出血、そう痒感等)			注射部位反応 ^{注5)} (出血斑、皮膚炎、疼痛、挫傷等)
泌尿器			尿路感染(膀胱炎等)	腎盂腎炎、BUN増加、尿沈渣、血尿、蛋白尿、クレアチニン上昇、頻尿、尿糖、残尿感、腎結石
精神神経系				頭痛、浮動性めまい、感覚減退(しびれ感等)、不眠、錯感覚(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			ALP増加、肝機能異常	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、LDH上昇
循環器			高血圧	血圧上昇、動悸、潮紅、期外収縮、頻脈、血管炎(白血球破砕性血管炎、IgA血管炎等)
血液			白血球増加症、リンパ球増加症、好中球数増加	貧血(鉄欠乏性を含む)、ヘモグロビン減少、好酸球増加、ヘマトクリット減少、赤血球減少、血小板増加、血沈亢進、赤血球形態異常、白血球分画異常、網状赤血球増加
眼				結膜炎、麦粒腫、ブドウ膜炎、白内障、結膜充血、角膜潰瘍、眼精疲労、眼のちらつき、眼乾燥、眼痛、強膜炎、眼の異常感
筋・骨格系				化膿性関節炎、疼痛(四肢、腰、背部、臀部等)、関節痛、筋痛、ループス様症候群 ^{注6)} 、滑膜炎、肩こり、靭帯障害、関節脱臼、脊椎症
抵抗機構			帯状疱疹、口腔ヘルペス	蜂巣炎、膿瘍、創傷感染、化膿性リンパ節炎、サルコイドーシス
生殖器				月経不順、乳腺炎
その他		発熱	コレステロール増加、CRP増加	倦怠感、浮腫(局所性を含む)、出血、胸痛、中耳炎、胸部X線異常、胸部不快感、疲労、脱力感、アルブミン減少、口渇、自己抗体陽性 ^{注6)} 、難聴、気分不良、体重減少、痙攣、外耳炎、四肢不快感、総蛋白増加、脱水、耳下腺腫脹、総蛋白減少

発現頻度は、承認時(関節リウマチ)までの臨床試験の成績より算出した。

注4) 本剤の承認時の臨床試験で認められていないため頻度不明であるが、先行バイオ医薬品^{注1)}で認められているもの。

注5) 注射部位反応は、投与開始から1か月の間に高頻度で発現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

注6) 「その他の注意」参照のこと。

<解説>

関節リウマチ患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験(YLB113-002試験)の成績に基づき記載した。先行バイオ医薬品^{注1)}で認められている副作用のうち本剤の承認時の臨床試験で認められていない副作用は、「頻度不明」として記載した。

注1) 「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。なお、「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]製剤を指す。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況

安全性評価対象例数	263
副作用発現症例数 (%)	68 (25.9)

副作用*	発現例数 (発現率%)	副作用*	発現例数 (発現率%)
感染症及び寄生虫症	36 (13.7)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5 (1.9)
・鼻咽頭炎	14 (5.3)	・上気道の炎症	2 (0.8)
・咽頭炎	6 (2.3)	・咳嗽	1 (0.4)
・気管支炎	2 (0.8)	・間質性肺疾患	1 (0.4)
・副鼻腔炎	2 (0.8)	・胸膜嚢胞	1 (0.4)
・尿路感染	2 (0.8)	胃腸障害	3 (1.1)
・ニューモシスチス・イロパチ肺炎	2 (0.8)	・口内炎	1 (0.4)
・口腔ヘルペス	1 (0.4)	・嘔吐	1 (0.4)
・帯状疱疹	1 (0.4)	・直腸炎	1 (0.4)
・インフルエンザ	1 (0.4)	肝胆道系障害	1 (0.4)
・肺炎	1 (0.4)	・肝機能異常	1 (0.4)
・扁桃炎	1 (0.4)	・非アルコール性脂肪肝	1 (0.4)
・爪の皮膚糸状菌症	1 (0.4)	皮膚及び皮下組織障害	5 (1.9)
・足部白癬	1 (0.4)	・発疹	1 (0.4)
・膀胱炎	1 (0.4)	・蕁麻疹	1 (0.4)
・膿痂疹	1 (0.4)	・ざ瘡	1 (0.4)
・歯周炎	1 (0.4)	・光線過敏性反応	1 (0.4)
・鼻炎	1 (0.4)	・紫斑	1 (0.4)
・歯感染	1 (0.4)	筋骨格系及び結合組織障害	2 (0.8)
・大腸菌性尿路感染	1 (0.4)	・関節リウマチ	1 (0.4)
・直腸周囲膿瘍	1 (0.4)	・成人発症スチル病	1 (0.4)
・細菌性肺炎	1 (0.4)	腎及び尿路障害	1 (0.4)
・気道感染	1 (0.4)	・糸球体腎炎	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)	一般・全身障害及び投与部位の状態	23 (8.7)
・皮膚乳頭腫	1 (0.4)	・注射部位反応	10 (3.8)
血液及びリンパ系障害	7 (2.7)	・注射部位紅斑	5 (1.9)
・白血球減少症	4 (1.5)	・注射部位内出血	4 (1.5)
・好中球減少症	4 (1.5)	・注射部位そう痒感	3 (1.1)
・リンパ球減少症	1 (0.4)	・発熱	3 (1.1)
・白血球増加症	1 (0.4)	・投与部位反応	1 (0.4)
・リンパ球増加症	1 (0.4)	臨床検査	5 (1.9)
代謝及び栄養障害	2 (0.8)	・血中コレステロール増加	1 (0.4)
・テタニー	1 (0.4)	・血中トリグリセリド増加	1 (0.4)
・脂質異常症	1 (0.4)	・C-反応性蛋白増加	1 (0.4)
血管障害	1 (0.4)	・好中球数増加	1 (0.4)
・高血圧	1 (0.4)	・白血球数減少	1 (0.4)
		・血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)

*: MedDRA Version 19.1

例数: 器官別大分類 / 基本語で少なくとも 1 事象を有する患者の数

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

4. 本剤の成分又は他のエタネルセプト製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

- (7) 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。[「副作用」の「重大な副作用」の項参照]
- また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

4. 副作用

(1) 重大な副作用

3) 重篤なアレルギー反応（頻度不明）^{注4)}

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

9) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（頻度不明）^{注4)}、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）^{注4)}、多形紅斑（頻度不明）^{注4)}

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注4)}
皮膚			発疹、蕁麻疹、足部白癬、光線過敏症、膿疱疹	湿疹、皮膚炎、紅斑、そう痒症、脱毛、爪囲炎、皮膚乾燥、爪感染、膿疱性乾癬、爪の異常、胼胝、乾癬（悪化を含む）、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑、乾癬様皮疹
投与部位	注射部位反応 ^{注2)} （紅斑、内出血、そう痒感等）			注射部位反応 ^{注2)} （出血斑、皮膚炎、疼痛、挫傷等）

注1) 先行バイオ医薬品¹⁾はエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「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]製剤を指す。

注2) 注射部位反応は、投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

注4) 本剤の承認時の臨床試験で認められていないため頻度不明であるが、先行バイオ医薬品^{注1)}で認められているもの。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 高齢者への投与

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

<解説>

健康成人を対象とした第I相臨床試験(YLB113-001、YLB113-005)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第III相試験(YLB113-002)より、本剤と先行バイオ医薬品*の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品*に合わせエタネルセプト製剤に共通の注意事項として設定した。

*:「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。なお、「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]製剤を指す

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児においては、感染症発現のリスクが否定できないため、生ワクチン接種時などには感染に注意すること。[先行バイオ医薬品^{注1)}は胎盤通過性があり、出生児の血清から先行バイオ医薬品^{注1)}が検出されたとの報告がある。]
- (3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[先行バイオ医薬品^{注1)}はヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

<解説>

健康成人を対象とした第I相臨床試験(YLB113-001、YLB113-005)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第III相試験(YLB113-002)より、本剤と先行バイオ医薬品^{注1)}の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品^{注1)}に合わせエタネルセプト製剤に共通の注意事項として設定した。

^{注1)}「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。なお、「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]製剤を指す。

11. 小児等への投与

4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

<解説>

健康成人を対象とした第I相臨床試験(YLB113-001、YLB113-005)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第III相試験(YLB113-002)より、本剤と先行バイオ医薬品*の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品*に合わせエタネルセプト製剤に共通の注意事項として設定した。

*:「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。なお、「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]製剤を指す。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。先行バイオ医薬品^{注1)}の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。本剤の解毒薬は知られていない。

<解説>

健康成人を対象とした第I相臨床試験(YLB113-001、YLB113-005)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第III相試験(YLB113-002)より、本剤と先行バイオ医薬品^{注1)}の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品^{注1)}に合わせエタネルセプト製剤に共通の注意事項として設定した。

注1) 「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。なお、「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]製剤を指す。

14. 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 投与前

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

(3) 投与时

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

(4) その他

本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

<解説>

健康成人を対象とした第I相臨床試験(YLB113-001、YLB113-005)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第III相試験(YLB113-002)より、本剤と先行バイオ医薬品*の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品*に合わせエタネルセプト製剤に共通の注意事項として設定した。

* : 「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。なお、「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]製剤を指す

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

15. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、国内では52週間までの投与期間で実施されており、52週を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (2) 先行バイオ医薬品^{注1)}の比較臨床試験において、抗核抗体陽性化(ANA)($\geq 1:40$)、抗dsDNA抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた先行バイオ医薬品^{注1)}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先行バイオ医薬品^{注1)}において報告されている。
- (3) 海外において、先行バイオ医薬品^{注1)}を投与中の乾癬性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効なB細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし先行バイオ医薬品^{注1)}を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が2倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。
- (4) 本剤においてがん原性試験は実施されていない。
- (5) 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- (6) 海外で敗血症性ショックの患者141例を対象に、プラセボ又は先行バイオ医薬品^{注1)}0.15、0.45、1.5mg/kgを単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、先行バイオ医薬品^{注1)}の投与では疾患の進行を妨げることができず、先行バイオ医薬品^{注1)}投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である28日間死亡率は、プラセボ群で30%(10/33例)、先行バイオ医薬品^{注1)}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⁷⁾。
- (7) 海外でうつ血性心不全患者(NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ)を対象とした先行バイオ医薬品^{注1)}の2つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された(追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7カ月、5.7カ月であった)。最初の試験では、先行バイオ医薬品^{注1)}25mg週2回群(308例)及び先行バイオ医薬品^{注1)}25mg週3回群(308例)のいずれも、プラセボ群(309例)と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。投与後24週の心不全の悪化は、先行バイオ医薬品^{注1)}25mg週2回群が89例(29%)、25mg週3回群が83例(27%)、プラセボ群が62例(20%)であった。また最終死亡例数は、先行バイオ医薬品^{注1)}25mg週2回群が55例(18%)、25mg週3回群61例(20%)、プラセボ群が44例(14%)であった。2番目の試験では、1123例が先行バイオ医薬品^{注1)}25mg週1回群、先行バイオ医薬品^{注1)}25mg週2回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、先行バイオ医薬品^{注1)}投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった⁸⁾。
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⁹⁾。
- (8) 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。

<解説>

- (1) 国際共同第Ⅲ相試験の投与期間が52週までであったことに基づき記載した。
- (2)～(8) 健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験(YLB113-001、YLB113-005)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(YLB113-002)より、本剤と先行バイオ医薬品^{注1)}の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品^{注1)}に合わせエタネルセプト製剤に共通の注意事項として設定した。

^{注1)} 「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。なお、「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]製剤を指す。

16. その他

該当しない

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」参照）
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁰⁾

マウス(雌雄各5)に500mg/kg及びラット(雌雄各5)に250mg/kg(いずれもヒト等価用量の50倍)の本剤又は媒体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。その結果、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。

表16 マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験

動物種/系統	投与経路	用量(mg/kg)	試験期間
マウス/ Swiss Albino	皮下	媒体、本剤500	15日間
マウス/ Swiss Albino	静脈内	媒体、本剤500	15日間
ラット/ Wister	皮下	媒体、本剤250	15日間
ラット/ Wister	静脈内	媒体、本剤250	15日間

(2) 反復投与毒性試験¹⁰⁾

マウス(雌雄各6)、ウサギ(雌雄各3)、及びカニクイザル(雌雄各3、回復群は雌雄各2)を用い、下表の投与量で反復投与毒性試験を実施した。マウス(雌雄各6)には10mg/kgの先行バイオ医薬品*(インド流通品)を、カニクイザル(雌雄各3、回復群は雌雄各2)には15mg/kgの先行バイオ医薬品*(日本流通品)を皮下投与し、本剤と比較した。その結果、本剤投与群では、体重、臨床症状、採餌量、病理学的検査等いずれの評価においても明らかな毒性を伴う変化は認められなかった。また、本剤と先行バイオ医薬品*(インド流通品、又は日本流通品)の比較においても安全性プロファイルに明らかな差を認めなかった。

表17 マウス、ウサギ及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験

動物種/系統	投与経路	試験群・投与量(mg/kg/回)	投与期間
マウス/ Swiss Albino	皮下	媒体及び媒体回復群 本剤：10, 50, 100, 500(回復群) 先行バイオ医薬品*：10	4週間(1回/週) 回復期間2週間
ウサギ/ New Zealand White	皮下	媒体及び媒体回復群 本剤：2.5, 12.5, 25, 25(回復群)	4週間(1回/週)
サル/カニクイザル	皮下	媒体及び媒体回復群 本剤：1, 5, 15, 15(回復群) 先行バイオ医薬品*：15, 15(回復群)	4週間(2回/週) 回復期間2週間

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性¹⁰⁾

1) 局所刺激性試験

マウス及びカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験において、投与部位における反応性を評価した。マウスでは、本剤、先行バイオ医薬品*投与群及び媒体投与対照群において、投与部位に顆粒球及び単核球の浸潤が認められた。これらの変化は、本剤投与後14日間において回復する傾向が認められ、その程度は媒体投与対照回復群と同程度であった。カニクイザルでは、投与部位に限局したごく軽微な炎症反応(肉芽腫性炎症、皮下の線維化等)が、媒体投与対照群を含めた全ての群で認められた。本剤と先行バイオ医薬品との比較において投与部位における反応性に明らかな違いは認められなかった。

2) 免疫原性試験

カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験において、抗薬物抗体の産生性について評価した。本剤又は先行バイオ医薬品*を投与した群で様々な割合で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。

*エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤及び有効成分	規制区分
全製剤共通	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分：エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続2]	劇薬

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

製品名	有効期間
エタネルセプト B S皮下注 10mg シリンジ 1.0mL 「TY」	36 ヶ月（安定性試験結果に基づく）
エタネルセプト B S皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「TY」	36 ヶ月（安定性試験結果に基づく）
エタネルセプト B S皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「TY」	36 ヶ月（安定性試験結果に基づく）
エタネルセプト B S皮下注 50mg ペン 1.0mL 「TY」	36 ヶ月（安定性試験結果に基づく）

表示の使用期限内に使用すること。（表示の使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること）
（「IV.5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 貯法・保存条件

遮光保存、凍結を避け、2～8℃で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

また、外箱開封後も光を遮り保存すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII.1. 警告内容とその理由」の項1、「VIII.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(1)、(2)及び(10)、
「VIII-8. 副作用」の項(2)4、「VIII.14. 適用上の注意」及び「X.3. 貯法・保存条件」の項参照

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

患者用資材：あり

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 包装

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「TY」：1シリンジ

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「TY」：1シリンジ

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「TY」：1シリンジ

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「TY」：1キット

7. 容器の材質

エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「TY」

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「TY」

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「TY」

シリンジバレル：硬質ガラス、シリコン

27ゲージ注射針：ステンレススチール、シリコン

ニードルシールド(注射針キャップ)：合成ポリイソブレン

リジッドシールド：ポリプロピレン

プランジャーストップパー(ゴム栓)：ブチルゴム

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「TY」

シリンジバレル：硬質ガラス、シリコン

27ゲージ注射針：ステンレススチール、シリコン

ニードルシールド(注射針キャップ)：合成ポリイソブレン

リジッドシールド：ポリプロピレン

プランジャーストップパー(ゴム栓)：ブチルゴム

注入器部分：アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン

ステンレススチール

ポリオキシメチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エンブレル皮下注用10mg

エンブレル皮下注用25mg

エンブレル皮下注25mgシリンジ0.5mL

エンブレル皮下注25mgペン0.5mL

エンブレル皮下注50mgシリンジ1.0mL

エンブレル皮下注50mgペン1.0mL

エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」

エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」

同効薬：インフリキシマブ(遺伝子組換え)、アダリムマブ(遺伝子組換え)、ゴリムマブ(遺伝子組換え)、

セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)、トシリズマブ(遺伝子組換え)、メトレキサートなどの抗リウマチ薬

9. 国際誕生年月日

2019年3月26日

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「TY」	2019年3月26日	23100AMX00304000
エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「TY」	2019年3月26日	23100AMX00303000
エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「TY」	2019年3月26日	23100AMX00305000
エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「TY」	2019年3月26日	23100AMX00306000

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「TY」	2019年5月29日
エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「TY」	2019年5月29日
エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「TY」	2019年5月29日
エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「TY」	2019年5月29日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

製品名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「TY」	126760002	3999451G1022	622676001
エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「TY」	126761702	3999451G2029	622676101
エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「TY」	126762402	3999451G3025	622676201
エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「TY」	126763102	3999451G4021	622676301

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬において加算等の算定対象となる後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) (株)陽進堂社内資料(安定性試験)
- 2) (株)陽進堂社内資料(国際共同第Ⅲ相試験(YLB113-002試験))
- 3) (株)陽進堂社内資料(国内第I相試験(YLB113-001試験))
- 4) (株)陽進堂社内資料(国内第I相試験(YLB113-005試験))
- 5) (株)陽進堂社内資料(薬理試験—*in vitro*薬理作用—)
- 6) (株)陽進堂社内資料(薬理試験—マウスのコラーゲン誘発関節炎モデルにおける検討—)
- 7) Fisher, C. J. , et al.:N. Engl. J. Med. , 334:1697(1996)
- 8) Mann, D. L. , et al. :Circulation, 109:1594(2004)
- 9) Chung, E. S. , et al.:Circulation, 107:3133(2003)
- 10) (株)陽進堂社内資料(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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元



株式会社 陽進堂

富山県富山市婦中町萩島3697番地8号