

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（一部2018に準拠）

<p>完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤</p> <p>皮下注用10mg「MA」/皮下注用25mg「MA」</p> <p>エタネルセプトBS 皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」/皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」</p> <p>皮下注25mgペン0.5mL「MA」/皮下注50mgペン1.0mL「MA」</p> <p>Etanercept BS for Subcutaneous Injection 10mg MA / 25mg MA</p> <p>Etanercept BS Subcutaneous Injection 25mg Syringe 0.5mL MA / 50mg Syringe 1.0mL MA</p> <p>Etanercept BS Subcutaneous Injection 25mg Pen 0.5mL MA / 50mg Pen 1.0mL MA</p>

剤形	エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」：注射用凍結乾燥製剤 エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」：注射用凍結乾燥製剤 エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」：注射液 エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」：注射液 エタネルセプトBS皮下注25mgペン0.5mL「MA」：注射液 エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」：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皮下注用10mg「MA」： 1バイアル中エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1] 10mg含有 エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」： 1バイアル中エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1] 25mg含有 エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」： 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1] 25mg含有 エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」： 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1] 50mg含有 エタネルセプトBS皮下注25mgペン0.5mL「MA」： 1キット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1] 25mg含有 エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」： 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1] 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1]（JAN） 洋名：Etanercept (Genetical Recombination) [Etanercept Biosimilar 1]（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	薬価基準 収載年月日	発売年月日
	エタネルセプトBS 皮下注用10mg「MA」 25mg「MA」	2018年 1月19日	2018年 5月30日	2018年 5月30日
	皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」 50mgシリンジ1.0mL「MA」 皮下注50mgペン1.0mL「MA」			
	エタネルセプトBS 皮下注25mgペン0.5mL「MA」	2019年 8月6日	2019年 12月13日	2019年 12月13日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社 販 売：あゆみ製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	あゆみ製薬株式会社 くすり相談室 TEL：0120-137-413 FAX：0120-431-374 医療関係者向けホームページ http://www.ayumi-pharma.com/med			

本IFは2022年11月改訂（皮下注用10mg「MA」/皮下注用25mg「MA」、皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」/皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」、皮下注25mgペン0.5mL「MA」/皮下注50mgペン1.0mL「MA」）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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があり、その取扱いには十分留意するべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013年4月改訂)

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・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	6
3. 注射剤の調製法	8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
5. 製剤の各種条件下における安定性 ²⁾	9
6. 溶解後の安定性	12
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12
8. 生物学的試験法	12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12
10. 製剤中の有効成分の定量法	13
11. 力価	13
12. 混入する可能性のある夾雑物	13
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13
14. その他	13
V. 治療に関する項目	14
1. 効能又は効果	14
2. 用法及び用量	15
3. 臨床成績	17
VI. 薬効薬理に関する項目	36
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	36
2. 薬理作用	36
VII. 薬物動態に関する項目	45
1. 血中濃度の推移・測定法	45

2. 薬物速度論的パラメータ	52
3. 吸収	53
4. 分布	53
5. 代謝	53
6. 排泄	54
7. トランスポーターに関する情報	54
8. 透析等による除去率	54
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	55
1. 警告内容とその理由	55
2. 禁忌内容とその理由	57
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	57
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	57
5. 重要な基本的注意とその理由	58
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	59
7. 相互作用	62
8. 副作用	62
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	66
10. 過量投与	66
11. 適用上の注意	67
12. その他の注意	68
IX. 非臨床試験に関する項目	71
1. 薬理試験	71
2. 毒性試験	71
X. 管理的事項に関する項目	73
1. 規制区分	73
2. 有効期間又は使用期限	73
3. 貯法・保存条件	73
4. 薬剤取扱い上の注意点	74
5. 承認条件等	74
6. 包装	74
7. 容器の材質	75
8. 同一成分・同効薬	75
9. 国際誕生年月日	75
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	76
11. 薬価基準収載年月日	76
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	76
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	76
14. 再審査期間	76
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	76
16. 各種コード	77
17. 保険給付上の注意	77
XI. 文献	78
1. 引用文献	78
2. その他の参考文献	78

XII. 参考資料	79
1. 主な外国での発売状況	79
2. 海外における臨床支援情報	79
XIII. 備考	80
その他の関連資料	80

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続 1] の有効成分は、チャイニーズハムスター卵巣（Chinese Hamster Ovary、CHO）細胞を宿主とした遺伝子組換えにより製造された、完全ヒト型可溶性 TNF α /LT α *レセプターであり、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したバイオ後続品である。

韓国 LG Life Sciences（現 LG Chem）社はエタネルセプト後続品（本剤）の開発を開始し、その後に持田製薬株式会社と共同開発を行った。

持田製薬株式会社は、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（薬食審査発第 0304007 号）」に従い本邦の承認申請に必要な品質試験、非臨床試験及び臨床試験を実施した。それぞれの試験にて、本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性が示されたことから、先行バイオ医薬品と同じ効能・効果、用法・用量で、本剤をエタネルセプトのバイオ後続品として、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」について、2016 年 12 月に医薬品製造販売承認申請を行い、2018 年 1 月に承認を取得した。エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」については、2018 年 8 月に医薬品製造販売承認申請を行い、2019 年 8 月に承認を取得した。

*LT α : Lymphotoxin α 、TNF β ともいわれる。

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として、日本初のバイオ後続品である。（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）
- (2) 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（S-S）の位置が同一である。
- (3) 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に同等性が示された。
- (4) 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。
- (5) エタネルセプトBS皮下注25mgペン0.5mL「MA」、エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」は、キャップを外して押し込むだけの2ステップで自己注射ができる。
- (6) 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を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現頻度は、エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」投与群で51.3%（96/187例）であった。主な副作用は、感染症^{注1} 31.6%（59/187例）、注射部位反応^{注2} 10.2%（19/187例）、肝機能検査値上昇4.3%（8/187例）、白血球減少3.7%（7/187例）、発疹2.1%（4/187例）、間質性肺疾患、上気道の炎症、口腔咽頭痛、回転性めまい及び貧血各1.6%（3/187例）等であった¹）。

注1) 鼻咽頭炎、上気道感染、気管支炎、潜伏結核、インフルエンザ、肺炎、膀胱炎、口腔ヘルペス、帯状疱疹、胃腸炎、副鼻腔炎、腎盂腎炎等

注2) 注射部位の紅斑、そう痒感、腫脹等

重大な副作用として敗血症や肺炎（ニューモシチス肺炎を含む）及び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、心不全があらわれることがある。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

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 25mg ペン 0.5mL 「MA」
エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」

(2) 洋名

Etanercept BS for Subcutaneous Injection 10mg MA
Etanercept BS for Subcutaneous Injection 25mg MA
Etanercept BS Subcutaneous Injection 25mg Syringe 0.5mL MA
Etanercept BS Subcutaneous Injection 50mg Syringe 1.0mL MA
Etanercept BS Subcutaneous Injection 25mg Pen 0.5mL MA
Etanercept BS Subcutaneous Injection 50mg Pen 1.0mL MA

(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 1] （JAN）

(2) 洋名（命名法）

Etanercept (Genetical Recombination) [Etanercept Biosimilar 1] （JAN）

(3) ステム

TNF レセプター：-nercept

3. 構造式又は示性式

ヒト IgG1 の Fc 領域と分子量 75kDa(p75)のヒト腫瘍壊死因子 II 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る糖蛋白質

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

記号番号：LBEC0101

7. CAS 登録番号

185243-69-0

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～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液である。

(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：6.0～6.6

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	-70℃	ポリカーボネート製 ボトル	60箇月	規格内
—	-20℃		6箇月	規格内
	5℃		6箇月	規格内

測定項目：性状、確認試験、pH、シアル酸含量、糖鎖プロファイル、純度試験、エンドトキシン、微生物限度、生物活性、定量法

3. 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）

等電点電気泳動法

ペプチドマップ法

4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法（波長 280nm 及び 340nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」

区別：用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

規格：1バイアル中エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1] 10mgを含有する。

性状：白色の塊（凍結乾燥製剤）。（1バイアルを日局注射用水1 mLで溶解後は、無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液である。）

エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」

区別：用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

規格：1バイアル中エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1] 25mgを含有する。

性状：白色の塊（凍結乾燥製剤）。（1バイアルを日局注射用水1 mLで溶解後は、無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液である。）

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」

区別：水性注射剤

規格：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1] 25mgを含有する。

性状：無色～黄色の液

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」

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1] 50mgを含有する。

性状：無色～黄色の液

エタネルセプトBS皮下注25mgペン0.5mL「MA」

区別：水性注射剤

規格：1キット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1] 25mgを含有する固定注射針付きシリンジに注入器（オートインジェクター）を組み付けたキット製品である。

性状：無色～黄色の液

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」

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1] 50mgを含有する固定注射針付きシリンジに注入器（オートインジェクター）を組み付けたキット製品である。

性状：無色～黄色の液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」

溶解時のpH：6.6～7.2 [10mg/mL日局注射用水]

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比） [10mg/mL日局注射用水]

エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」

溶解時のpH：6.5～7.1 [25mg/mL日局注射用水]

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比） [25mg/mL日局注射用水]

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」/皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」

エタネルセプトBS皮下注25mgペン0.5mL「MA」/皮下注50mgペン1.0mL「MA」

pH：6.0～6.6

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」/皮下注用25mg「MA」

窒素による置換が行われている。

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」/皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」

エタネルセプトBS皮下注25mgペン0.5mL「MA」/皮下注50mgペン1.0mL「MA」

該当しない

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皮下注用10mg「MA」

1バイアル中：エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1]を10mg含有する。

エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」

1バイアル中：エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1]を25mg含有する。

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」

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1]を25mg含有する。

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」

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1]を50mg含有する。

エタネルセプトBS皮下注25mgペン0.5mL「MA」

1キット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1]を25mg含有する。

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」

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1]を50mg含有する。

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 添加物

エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」

1バイアル中：

精製白糖	50mg
塩化ナトリウム	3.66mg
無水リン酸一水素ナトリウム	0.89mg
リン酸二水素ナトリウム	0.58mg
L-メチオニン	1.87mg
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量

エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」

1バイアル中：

精製白糖	50mg
塩化ナトリウム	3.66mg
無水リン酸一水素ナトリウム	0.89mg
リン酸二水素ナトリウム	0.58mg
L-メチオニン	1.87mg
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」

1シリンジ0.5mL中：

塩化ナトリウム	3.65mg
L-メチオニン	1.87mg
無水リン酸一水素ナトリウム	0.19mg
リン酸二水素ナトリウム	0.57mg

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」

1シリンジ1.0mL中：

塩化ナトリウム	7.31mg
L-メチオニン	3.73mg
無水リン酸一水素ナトリウム	0.38mg
リン酸二水素ナトリウム	1.14mg

エタネルセプトBS皮下注25mgペン0.5mL「MA」

1キット0.5 mL中：

塩化ナトリウム	3.65mg
L-メチオニン	1.87mg
無水リン酸一水素ナトリウム	0.19mg
リン酸二水素ナトリウム	0.57mg

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」

1キット1.0 mL中：

塩化ナトリウム	7.31mg
L-メチオニン	3.73mg
無水リン酸一水素ナトリウム	0.38mg
リン酸二水素ナトリウム	1.14mg

(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

エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」/皮下注用25mg「MA」

- 1) 日局注射用水 1mL をゆっくりとバイアル内に注入する。内容物を泡立て過ぎないように注意し、ゆるやかに渦をまくように回しながら溶解すること。激しく振とうしないこと。本剤は完全に溶解するまで、数分から 10 分程度の時間を要する。
- 2) 溶解後は速やかに使用すること（なお、溶解後やむをえず保存する場合は、2～8℃で保存し、6 時間以内に使用すること。保存した注射液は、投与約 15～30 分前に室温に戻しておくこと）。

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²⁾

(1) 長期保存試験

エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
5℃	密封透明 ガラスバイアル	60箇月	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であり、顕著な変化は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性、定量法

エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
5℃	密封透明 ガラスバイアル	60箇月	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であり、顕著な変化は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性、定量法

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
5℃	密封透明 ガラス製注射筒	36箇月	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であり、顕著な変化は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、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、生物活性、定量法

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
5℃	密封透明 ガラス製注射筒	36箇月	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であり、顕著な変化は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、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、生物活性、定量法

エタネルセプトBS皮下注25mgペン0.5mL「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
5℃	密封透明 ガラス製注射筒※	36箇月	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であり、顕著な変化は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、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、生物活性、定量法

※エタネルセプトBS皮下注25mgペン0.5mL「MA」はエタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」に注入器（オートインジェクター）を組み付けたキット製品であるため、安定性はエタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」を用いて評価した。

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
5℃	密封透明 ガラス製注射筒*	36箇月	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であり、顕著な変化は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、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、生物活性、定量法

※エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」はエタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」に注入器（オートインジェクター）を組み付けたキット製品であるため、安定性はエタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」を用いて評価した。

(2) 加速試験

エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
25℃ /60%RH	密封透明 ガラスバイアル	12箇月	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であり、顕著な変化は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性、定量法

エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
25℃ /60%RH	密封透明 ガラスバイアル	12箇月	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であり、顕著な変化は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性、定量法

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
25℃ /60%RH	密封透明 ガラス製注射筒	12箇月	測定結果は3箇月まで規格の範囲内であった。6箇月の時点で、純度試験において分解物の量が規格を超過した。

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、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、生物活性、定量法

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
25℃ /60%RH	密封透明 ガラス製注射筒	12箇月	測定結果は3箇月まで規格の範囲内であった。6箇月の時点で、純度試験において分解物の量が規格を超過した。

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、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、生物活性、定量法

(3) 苛酷試験

エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
40℃ /75%RH	密封透明 ガラスバイアル	2箇月	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であり、顕著な変化は認められなかった。
25℃、 紫外/可視光 を照射	密封透明 ガラスバイアル	200W・hr/m ² 及び 120万lx・hr	類縁物質の増加が認められた。※

測定項目：性状、浸透圧比、pH、純度試験、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性、定量法
※エンブレル® ※1) の安定性と同等以上の安定性であった。

エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
40℃ /75%RH	密封透明 ガラスバイアル	2箇月	いずれの測定項目についても、規格の範囲内であり、顕著な変化は認められなかった。
25℃、 紫外/可視光 を照射	密封透明 ガラスバイアル	200W・hr/m ² 及び 120万lx・hr	類縁物質の増加が認められた。※

測定項目：性状、浸透圧比、pH、純度試験、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性、定量法
※エンブレル® ※1) の安定性と同等以上の安定性であった。

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
40℃ /75%RH	密封透明 ガラス製注射筒	8週間	純度試験において高分子量ピーク含量及び分解物の増加が認められた。
25℃、 紫外/可視光 を照射	密封透明 ガラス製注射筒 (非包装)	200W・hr/m ² 及び 120万lx・hr	純度試験において高分子量ピーク含量の増加が認められた。
	密封透明 ガラス製注射筒 (紙箱包装)		いずれの測定項目についても、規格の範囲内であり、顕著な変化は認められなかった。

測定項目：性状、浸透圧比、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性、定量法

エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
40℃ /75%RH	密封透明 ガラス製注射筒	8週間	純度試験において高分子量ピーク含量及び分解物の増加が認められた。
25℃、 紫外/可視光 を照射	密封透明 ガラス製注射筒 (非包装)	200W・hr/m ² 及び 120万lx・hr	純度試験において高分子量ピーク含量の増加が認められた。
	密封透明 ガラス製注射筒 (紙箱包装)		いずれの測定項目についても、規格の範囲内であり、顕著な変化は認められなかった。

測定項目：性状、浸透圧比、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性、定量法

エンブレル® ※1) との同等性／同質性評価における加速及び光安定性比較試験において、本剤の品質特性の変化はエンブレル® ※1) と同等であり、本剤に設定された試験方法に基づき実施した純度試験における不純物の増加傾向について両剤は同様であることが確認された

※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

6. 溶解後の安定性

エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」

日局注射用水1 mLに溶解後の安定性

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
5℃	密封透明 ガラスバイアル	48時間	変化なし
25℃、60%RH	密封透明 ガラスバイアル	24時間	変化なし
25℃、 紫外/可視光を照射	密封透明 ガラスバイアル (曝光)	200W・hr/m ² 及び120万lx・hr	類縁物質の増加、生物活性の低下が認められた。
	密封透明 ガラスバイアル (遮光)		変化なし

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性、定量法

エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」

日局注射用水1 mLに溶解後の安定性

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
5℃	密封透明 ガラスバイアル	48時間	変化なし
25℃、60%RH	密封透明 ガラスバイアル	24時間	変化なし
25℃、 紫外/可視光を照射	密封透明 ガラスバイアル (曝光)	200W・hr/m ² 及び120万lx・hr	類縁物質の増加、生物活性の低下が認められた。また、白色の凝集体を認めた。
	密封透明 ガラスバイアル (遮光)		変化なし

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性、定量法

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

マウス線維芽細胞（L929 細胞株）に対する TNF α 依存性細胞傷害阻害活性を指標として生物学的活性を測定する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ELISA 法

サイズ排除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 280 nm 及び 340 nm）

11. カ価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物：エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続 1] 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

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」 /皮下注用 25mg 「MA」

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
- 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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】

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（LG-ECCL003 試験）、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験（LG-ECCL002 試験）より、本剤とエンブレルの有効性の同等性が示されたことから、エンブレル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。

エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」

エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

【解説】

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（LG-ECCL003 試験）、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験（LG-ECCL002 試験）より、本剤とエンブレルの有効性の同等性が示されたことから、エンブレル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。

2. 用法及び用量

エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」 /皮下注用 25mg 「MA」

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、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 1] 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〉

本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、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 1] 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）

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】

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（LG-ECCL003 試験）、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験（LG-ECCL002 試験）より、本剤とエンブレルの薬物動態の同等性が示されたことから、エンブレル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。

エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」

エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」

6. 用法及び用量

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1〕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。

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】

健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（LG-ECCL003 試験）、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（LG-ECCL002 試験）より、本剤とエンブレルの薬物動態の同等性が示されたことから、エンブレル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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表 V-1 評価資料

Phase	試験番号	対象 投与例数	本剤の 用法用量	薬物 動態	有効性	安全性	概要
I	LG-ECCL 003	健康成人男性 46 例	単回 25mg 皮下投与	○	—	○	本剤と Enbrel [®] ※1) の薬物動態の同等性を検証し安全性を比較検討する試験 ランダム化、二重盲検、実薬対照、二期クロスオーバー
I	LBEC 010123 N81	健康成人男性 112 例	単回 0.2mg/kg 皮下投与	○	—	○	本剤の 25mg バイアル製剤と本剤の 25mg シリンジ製剤間及び本剤の 25mg と 10mg のバイアル製剤間の生物学的同等性を検証し、安全性を比較検討する試験 ランダム化、非盲検、実薬対照、二期クロスオーバー
III	LG-ECCL 002	関節リウマチ 患者 374 例	週 1 回 50mg 皮下投与 52 週	○	○	○	メトトレキサート併用下における本剤の Enbrel [®] ※1) に対する有効性の同等性を検証し、安全性を比較検討する試験 ランダム化、多施設共同、二重盲検、並行群間、実薬対照比較

※1) Enbrel[®] : 韓国で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤

(2) 臨床効果

有効性及び安全性に関する試験

〈本剤〉

〈関節リウマチ〉

国際共同第Ⅲ相試験 (LG-ECCL002 試験) ¹⁾

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を対象としたエタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」 (本剤) 及び Enbrel[®] ^{※1)} 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL (Enbrel[®]) 週 1 回投与の二重盲検比較試験 (有効性解析対象症例数 329 例) における投与 24 週時の「DAS28-ESR^{a)} 変化量」 (表 V-2) 及び「ACR 改善基準による有効率 (ACR20^{b)})」 (表 V-3) を示す。主要エンドポイントである投与 24 週時の DAS28-ESR^{a)} 変化量は、本剤投与群及び Enbrel[®] ^{※1)} 投与群で -3.009 及び -2.859 であり、群間差の推定値及びその 95% 信頼区間は、同等待許容域の範囲内 [-0.6, 0.6] に含まれ、両剤の有効性の同等性が確認された。副次エンドポイントである投与 24 週時の ACR20^{b)} は、本剤投与群及び Enbrel[®] ^{※1)} 投与群で 93.3% 及び 86.7% であった。

(「V. 3. (5) 2) 比較試験」の項参照)

副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現頻度は、本剤投与群で 51.3% (96/187 例) であった。主な副作用は、感染症^{注1)} 31.6% (59/187 例)、注射部位反応^{注2)} 10.2% (19/187 例)、肝機能検査値上昇 4.3% (8/187 例)、白血球減少 3.7% (7/187 例)、発疹 2.1% (4/187 例)、間質性肺疾患、上気道の炎症、口腔咽頭痛、回転性めまい及び貧血各 1.6% (3/187 例) 等であった。

注 1) 鼻咽頭炎、上気道感染、気管支炎、潜伏結核、インフルエンザ、肺炎、膀胱炎、口腔ヘルペス、帯状疱疹、胃腸炎、副鼻腔炎、腎盂腎炎等

注 2) 注射部位の紅斑、そう痒感、腫脹等

表 V-2 24 週時における DAS28-ESR^{a)} 変化量

	本剤 (164 例)	Enbrel [®] ^{※1)} (165 例)
DAS28-ESR ^{a)} 変化量の平均値 [95%信頼区間]	-3.009 [-3.1981, -2.8198]	-2.859 [-3.0513, -2.6673]
DAS28-ESR ^{a)} 変化量の差 [95%信頼区間]	-0.150 [-0.3768, 0.0775]	

表 V-3 24 週時における ACR20^{b)} 改善率

	本剤 (164 例)	Enbrel [®] ^{※1)} (165 例)
ACR20 ^{b)} [改善基準に達した症例数]	93.3% [153 例]	86.7% [143 例]

※1) Enbrel[®]: 韓国で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤

a) DAS28-ESR: 赤血球沈降速度 (ESR) を評価を含む関節リウマチ疾患活動性スコア (評価関節数 28)

b) ACR20: ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20% 以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20% 以上改善した症例の割合

1) 持田製薬社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験) [承認時評価資料]

〈エンブレル®〉

1) 国内での成績

〈関節リウマチ〉

①国内第Ⅱ相試験（凍結乾燥製剤のデータ）

エタネルセプトの 10mg 及び 25mg 週 2 回投与の DMARD 無効の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（有効性解析対象症例数 147 例）における 12 週評価日の「ACR 改善基準による有効率（ACR20）^{a)}」を示す（表 V-4）。エタネルセプト投与群における ACR20^{a)} は、各々プラセボ群に比較し有意に高かった。

表 V-4 12 週評価日の ACR20^{a)}（週 2 回投与）

投与量（×2/週）	プラセボ	10mg	25mg
ACR20 ^{a)} [改善基準に達した症例数/総症例数]	6.3% [3/48]	64.0% [32/50]	65.3% [32/49]

副作用の発現率は、エタネルセプト 10mg 群 69.2% (36/52 例)、エタネルセプト 25mg 群 60.8% (31/51 例) 及びプラセボ群 54.0% (27/50 例) であった。主な副作用は、エタネルセプト 10mg 群で注射部位反応 15.4% (8/52 例)、鼻咽頭炎 13.5% (7/52 例)、皮膚炎 7.7% (4/52 例)、エタネルセプト 25mg 群で注射部位反応 15.7% (8/51 例)、鼻咽頭炎 11.8% (6/51 例)、注射部位紅斑 9.8% (5/51 例) であった。

②国内第Ⅲ相試験（25mg 週 2 回投与と 50mg 週 1 回投与の比較）

エタネルセプトの 25mg 週 2 回投与により、疾患活動性が安定している関節リウマチ患者を対象として、25mg を週 2 回 4 週間投与に続き、50mg 週 1 回 8 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。本臨床試験（有効性解析対象症例数 41 例）における 4 週評価日（25mg 週 2 回投与終了時）及び 12 週評価日（50mg 週 1 回投与終了時）の 28 関節疾患活動性スコア（DAS28）（平均値）は、それぞれ 3.26 及び 3.13（両群の差：-0.10）であった。

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、エタネルセプト 25mg 週 2 回群 2.4% (1/42 例)、エタネルセプト 50mg 週 1 回群 12.2% (5/41 例) であった。主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、エタネルセプト 25mg 週 2 回群で発疹 2.4% (1/42 例)、エタネルセプト 50mg 週 1 回群で腹痛、口内乾燥、胃潰瘍、耳下腺腫大、末梢性浮腫、光線性皮膚症各 2.4% (各 1/41 例) であった。感染症の発現率は、エタネルセプト 25mg 週 2 回群 2.4% (1/42 例)、エタネルセプト 50mg 週 1 回群 17.1% (7/41 例) であった。投与部位反応（因果関係を問わない）は、エタネルセプト 25mg 週 2 回群では認められず、エタネルセプト 50mg 週 1 回群で 2.4% (1/41 例) に認められた。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

a) ACR20 : ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20%以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20%以上改善した症例の割合

③国内第Ⅲ相試験（10mg 週 2 回投与と 25mg 週 1 回投与の比較）

DMARD 無効の関節リウマチ患者を対象として、エタネルセプトの 10mg 週 2 回投与及び 25mg 週 1 回投与の有効性及び安全性を検討した二重盲検比較試験（有効性解析対象症例数 95 例）における 12 週評価日の DAS28 のベースラインからの変化量（平均値）は、10mg 週 2 回投与群及び 25mg 週 1 回投与群それぞれにおいて 2.07 及び 2.25（両群の差：-0.18）であった。副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、エタネルセプト 10mg 週 2 回群 17.0%（8/47 例）、エタネルセプト 25mg 週 1 回群 22.9%（11/48 例）であった。主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、エタネルセプト 10mg 週 2 回群で肝障害、発疹各 4.3%（各 2/47 例）、エタネルセプト 25mg 週 1 回群で ALT 増加、AST 増加各 8.3%（各 4/48 例）であった。感染症の発現率は、エタネルセプト 10mg 週 2 回群 21.3%（10/47 例）、エタネルセプト 25mg 週 1 回群 8.3%（4/48 例）であった。投与部位反応（因果関係を問わない）の発現率は、エタネルセプト 10mg 週 2 回群 10.6%（5/47 例）、エタネルセプト 25mg 週 1 回群 16.7%（8/48 例）であった。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

④国内第Ⅲ相試験（関節の構造的損傷に対する防止効果）³⁾

エタネルセプトの 10mg 及び 25mg 週 2 回投与の DMARD 無効の関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート対照二重盲検比較試験（関節評価解析対象症例数 542 例、有効性評価解析対象症例数 550 例）におけるベースラインから 52 週評価日までの関節破壊進展を手及び足の X 線スコア（modifiedTotalSharpScore：mTSS）で評価した結果を示す（表 V-5）。エタネルセプト投与群は、メトトレキサート群（MTX 群）に比較しいずれも有意に関節破壊の進展を抑制した。また、エタネルセプト 10mg 及び 25mg 投与群の ACR20^{a)} は、24 週評価日でそれぞれ 77.0%、77.5%、52 週評価日でそれぞれ 75.9%、78.6%であり、MTX 群では 24 週評価日で 56.3%、52 週評価日で 62.5%であった。エタネルセプト投与群は、MTX 群に比較しいずれも有意に高かった。

表 V-5 52 週評価日の mTSS のベースラインからの変化量

治療	メトトレキサート ^{注)}	10mg 週2回	25mg 週2回
症例数	171	190	181
mTSSのベースラインからの平均変化量 [標準誤差]	9.82 [1.16]	5.19* [0.93]	3.33* [0.73]
中央値	4.00	1.00	0.50

*：p<0.0001 対メトトレキサート群、共分散分析モデルを使用
注) 1 週間に 6~8mg を 2~3 回に分割して投与。

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、エタネルセプト 10mg 群 41.7%（80/192 例）、エタネルセプト 25mg 群 41.2%（75/182 例）及び MTX 群 43.8%（77/176 例）であった。主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、エタネルセプト 10mg 群で ALT 増加 4.7%（9/192 例）、AST 増加 4.2%（8/192 例）、口内炎 3.6%（7/192 例）、エタネルセプト 25mg 群で ALT 増加 5.5%（10/182 例）、AST 増加 4.4%（8/182 例）、発疹 3.8%（7/182 例）であった。感染症の発現率は、エタネルセプト 10mg 群 37.0%（71/192 例）、エタネルセプト 25mg 群 38.5%（70/182 例）及び MTX 群 36.4%（64/176 例）であった。投与部位反応（因果関係を問わない）は、エタネルセプト 10mg 群 20.8%（40/192 例）、エタネルセプト 25mg 群 20.3%（37/182 例）及び MTX 群 1.7%（3/176 例）であった。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

a) ACR20：ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20%以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20%以上改善した症例の割合

〈若年性特発性関節炎患者〉

①国内第Ⅱ相試験

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者（5～17歳）を対象としたオープン試験（有効性主要解析対象症例数 22 例）において、エタネルセプト 0.4mg/kg（25mg を上限）を週 2 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。12 週評価日の「ACR 改善基準による有効率（JRA30%DOI）^{※1)}」は 90.9%（20/22 例）であった（表 V-6）。

表 V-6 12 週評価日の JRA30%DOI

投与量（×2/週）	204 試験 0.4mg/kg
JRA30%DOI ^{※1)} [改善基準に達した症例数/総症例数]	90.9% [20/22]

副作用の発現率は 100%（22/22 例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎 86.4%（19/22 例）、注射部位反応 77.3%（17/22 例）、胃腸炎 50.0%（11/22 例）、インフルエンザ、便秘各 40.9%（各 9/22 例）であった。

②国内第Ⅱ相試験

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者（5～17歳）を対象としたオープン試験（有効性主要解析対象症例数 13 例）において、エタネルセプト 0.2mg/kg（12.5mg を上限）を週 2 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。12 週評価日の JRA30%DOI^{※1)} は 92.3%（12/13 例）であった（表 V-7）。

表 V-7 12 週評価日の JRA30%DOI

投与量（×2/週）	208-JA 試験 0.2mg/kg
JRA30%DOI ^{※1)} [改善基準に達した症例数/総症例数]	92.3% [12/13]

副作用の発現率は、92.3%（12/13 例）であった。主な副作用は、注射部位反応 61.5%（8/13 例）、鼻咽頭炎 53.8%（7/13 例）、頭痛 23.1%（3/13 例）であった。

※1) JRA30%DOI を達成したと判断するには、以下の 2 項目全てを満たす必要がある：

1. JRA コアセット 6 項目中 3 項目以上でベースラインから 30%以上の改善が認められる
2. JRA コアセットの評価項目におけるベースラインからの 30%以上の悪化が 6 項目中 1 項目までであること

注) バイアル製剤のみ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者への効能又は効果を有している。

2) 海外での成績

〈関節リウマチ〉

①海外第Ⅱ相試験（凍結乾燥製剤のデータ）⁴⁾

DMARD の効果が減弱した活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（有効性解析対象症例数 180 例）において、投与開始 85 日後の ACR20^{a)} を示す（表 V-8）。有効性と投与用量との間に相関性が認められ、エタネルセプト 16mg/m² 群の ACR20^{a)} は他群と比較して有意に高かった。

表 V-8 投与開始 85 日後の ACR20^{a)}

体表面積あたり 投与量（×2/週）	プラセボ	0.25mg/m ²	2mg/m ²	16mg/m ²
症例数	44	46	46	44
ACR20 ^{a)}	14%	33%	46%	75%

副作用の発現率は、エタネルセプト 0.25mg/m² 群 21.7%（10/46 例）、エタネルセプト 2mg/m² 群 26.1%（12/46 例）、エタネルセプト 16mg/m² 群 72.7%（32/44 例）及びプラセボ群 18.2%（8/44 例）であった。主な副作用は、エタネルセプト 0.25mg/m² 群で嘔気 8.7%（4/46 例）、投与部位反応 4.3%（2/46 例）、エタネルセプト 2mg/m² 群で投与部位反応 13.0%（6/46 例）、浮動性めまい 4.3%（2/46 例）、エタネルセプト 16mg/m² 群で投与部位反応 52.3%（23/44 例）、浮動性めまい、発疹、そう痒症、注射部位過敏各 4.5%（各 2/44 例）であった。

注) 本邦で本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は 10～25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射である。

a) ACR20 : ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20%以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20%以上改善した症例の割合

②海外第Ⅲ相試験⁵⁾

DMARD の効果が減弱した活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(有効性解析対象症例数 229 例)において、投与開始 2 週、3 ヶ月及び 6 ヶ月後の ACR20^{a)}を示す(表 V-9)。エタネルセプト投与群の ACR20^{a)} は 2 週、3 ヶ月及び 6 ヶ月後のいずれにおいても、プラセボ群に比して有意に高く、2 週間後から効果の発現が認められた。

表 V-9 投与開始 2 週、3 ヶ月、6 ヶ月後の ACR20^{a)}

投与量 (×2/週)		プラセボ	10mg	25mg
症例数		79	73	77
ACR20 ^{a)}	2週	1%	18%	31%
	3ヵ月	23%	47%	62%
	6ヵ月	11%	53%	60%

副作用(感染症、投与部位反応を除く)の発現率は、エタネルセプト 10mg 群 28.9% (22/76 例)、エタネルセプト 25mg 群 25.6% (20/78 例) 及びプラセボ群 11.3% (9/80 例) であった。主な副作用(感染症、投与部位反応を除く)は、エタネルセプト 10mg 群で頭痛 5.3% (4/76 例)、鼻炎 3.9% (3/76 例)、発疹、脱毛症、咳嗽増加、下痢、嘔気各 2.6% (各 2/76 例)、エタネルセプト 25mg 群で頭痛 5.1% (4/78 例)、発疹、そう痒症各 3.8% (各 3/78 例)、脱毛症、咳嗽増加各 2.6% (各 2/78 例) であった。感染症(因果関係を問わない)の発現率は、エタネルセプト 10mg 群 56.6% (43/76 例)、エタネルセプト 25mg 群 57.7% (45/78 例) 及びプラセボ群 37.5% (30/80 例) であった。投与部位反応は、エタネルセプト 10mg 群で 43.4% (33/76 例)、エタネルセプト 25mg 群で 47.4% (37/78 例) 及びプラセボ群で 12.5% (10/80 例) に認められた。(注: 本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。)

③海外第Ⅲ相試験 (25mg 週 2 回投与と 50mg 週 1 回投与の比較)

エタネルセプトの 25mg 週 2 回投与及び 50mg 週 1 回投与の DMARD 無効の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(有効性解析対象症例数 420 例)における 8 週評価日の ACR 改善基準による有効率 (ACR20^{a)}) は、エタネルセプト 50mg 週 1 回群において 50% (107/214 例)、25mg 週 2 回群において 49% (75/153 例) であり、有効性における非劣性が検証された。

8 週までの副作用の発現率は、エタネルセプト 50mg 週 1 回群 38.3% (82/214 例)、エタネルセプト 25mg 週 2 回群 41.8% (64/153 例) 及びプラセボ群 32.1% (17/53 例) であった。8 週までに発現した主な副作用は、エタネルセプト 50mg 週 1 回群で注射部位反応 17.8% (38/214 例)、発疹 5.1% (11/214 例)、頭痛 3.7% (8/214 例)、エタネルセプト 25mg 週 2 回群で注射部位反応 17.0% (26/153 例)、悪心 7.8% (12/153 例)、頭痛 6.5% (10/153 例) であった。16 週までの副作用の発現率は、エタネルセプト 50mg 週 1 回群 43.5% (93/214 例)、エタネルセプト 25mg 週 2 回群 47.7% (73/153 例) であった。主な副作用は、エタネルセプト 50mg 週 1 回群で注射部位反応 18.2% (39/214 例)、発疹 6.1% (13/214 例)、頭痛 4.7% (10/214 例)、エタネルセプト 25mg 週 2 回群で注射部位反応 18.3% (28/153 例)、悪心 8.5% (13/153 例)、頭痛 7.2% (11/153 例) であった。

a) ACR20 : ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20%以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20%以上改善した症例の割合

④海外第Ⅲ相試験（関節の構造的損傷に対する防止効果）⁶⁾

エタネルセプトの 10mg 及び 25mg 週 2 回投与の DMARD 無効の早期関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート対照二重盲検比較試験（関節評価解析対象症例数 616 例、有効性評価解析対象症例数 632 例）におけるベースラインから 1 年後の関節破壊進展を手及び足の X 線スコア（modified Total Sharp Score : mTSS）を用いて評価した結果を示す（表 V-10）。エタネルセプト 25mg 群は、メトトレキサート群（MTX 群）及びエタネルセプト 10mg 群に比較しいずれも有意に関節破壊の進展を抑制した。また、エタネルセプト 10mg 及び 25mg 群の ACR20^{a)} は、それぞれ 55%、69%であり、MTX 群では 64%であった。

表 V-10 1 年後の mTSS のベースラインからの変化量

治療	メトトレキサート ^{注)}	10mg 週2回	25mg 週2回
症例数	213	199	204
mTSSのベースラインからの 平均変化量 [標準誤差]	1.74 [0.30]	1.44 [0.30]	0.77* [#] [0.18]
中央値	0.48	0.00	0.00

* : p<0.001 対メトトレキサート群、罹病期間で層別した van Elteren 検定

: p<0.05 対 10mg 投与群、罹病期間で層別した van Elteren 検定

注) 1 週間に 20mg まで。

副作用（感染症及び投与部位反応を除く）の発現率は、エタネルセプト 10mg 群 52.9% (110/208 例)、エタネルセプト 25mg 群 57.0% (118/207 例) 及び MTX 群 68.2% (148/217 例) であった。主な副作用（感染症及び投与部位反応を除く）は、エタネルセプト 10mg 群で頭痛 13.9% (29/208 例)、悪心 9.6% (20/208 例)、下痢 7.7% (16/208 例)、エタネルセプト 25mg 群で頭痛 10.6% (22/207 例)、悪心 9.2% (19/207 例)、浮動性めまい 7.7% (16/207 例) であった。感染症（因果関係を問わない）の発現率は、エタネルセプト 10mg 群 75% (156/208 例)、エタネルセプト 25mg 群 79.7% (165/207 例) 及び MTX 群 80.6% (175/217 例) であった。投与部位反応は、エタネルセプト 10mg 群 30.8% (64/208 例)、エタネルセプト 25mg 群 38.2% (79/207 例) 及び MTX 群 8.3% (18/217 例) であった。（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

a) ACR20 : ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20%以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20%以上改善した症例の割合

〈若年性特発性関節炎患者〉

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験⁷⁾

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者（4～17歳）を対象にエタネルセプトの有効性を検討した。

パート1：

オープン試験における12週評価日の「ACR改善基準による有効率（JRA30%DOI）^{※1)}」を示す（表V-11）。

表V-11 12週評価日のJRA30%DOI

投与量（×2/週）	0.4mg/kg
JRA30%DOI ^{※1)} [改善基準に達した症例数/総症例数]	74% [51/69]

パート2：

パート1でレスポnderと判定された被験者（JRA30%DOIの基準を満たした被験者51例）を対象に、エタネルセプト0.4mg/kgの週2回皮下投与をプラセボ投与（最大210日間）に切り替えたときの「ACR改善基準による有効率（JRA30%DOI）^{※1)}」を示す（表V-12）。エタネルセプト投与群ではプラセボ群に比較し効果の持続性が認められた。

表V-12 投与後210日までのJRA30%DOI

投与量（×2/週）	プラセボ	0.4mg/kg
JRA30%DOI ^{※1)} [改善基準に達した症例数/総症例数]	35% [9/26]	80% [20/25]

パート1で副作用（感染症及び投与部位反応を除く）の発現率は、39.1%（27/69例）であった。主な副作用は、頭痛13.0%（9/69例）、鼻炎11.6%（8/69例）、嘔吐7.2%（5/69例）であった。投与部位反応の発現率は37.7%（26/69例）であった。また、感染症（因果関係を問わない）の発現率は、62.3%（43/69例）であった。

パート2で副作用（感染症及び投与部位反応を除く）の発現率は、エタネルセプト群28.0%（7/25例）、プラセボ群19.2%（5/26例）であった。エタネルセプト群でみられた主な副作用は、頭痛、鼻炎各12.0%（各3/25例）であった。投与部位反応の発現率は、エタネルセプト群4.0%（1/25例）、プラセボ群3.8%（1/26例）であった。また、感染症（因果関係を問わない）の発現率は、エタネルセプト群60.0%（15/25例）、プラセボ群30.8%（8/26例）であった。

（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

※1) JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある：

1. JRAコアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
2. JRAコアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

注) バイアル製剤のみ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者への効能又は効果を有している。

(3) 臨床薬理試験

忍容性試験：単回皮下投与試験

1) 海外第 I 相試験（承認時評価資料、LG-ECCL003 試験）⁸⁾

表 V-13 LG-ECCL003 試験の概要

試験デザイン	ランダム化、二重盲検、実薬対照、二期クロスオーバー											
目的	健康成人男性にエタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL「MA」(本剤) 又は Enbrel [®] ※1) 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL (Enbrel [®]) を単回皮下投与し、両製剤間の薬物動態の同等性を検証し安全性を比較検討した。											
対象	健康成人男性											
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20 歳以上 45 歳以下の者 ・体重が 50kg 以上で、体格指数 (BMI) が 18.0 以上 30.0kg/m² 以下の者等 											
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・活動性結核あるいは潜在性結核に罹患している、結核の既往歴がある、結核を含む慢性あるいは局所性の活動性感染を有する者 ・治験薬投与前の 1 ヶ月以内に、敗血症等の重篤な感染症のために、入院又は抗生物質による治療を必要とした者 ・過去にエタネルセプトを投与された者 ・HBs 抗原検査、HCV 抗体検査、HIV 抗体検査及び梅毒検査において、いずれか 1 つでも陽性であった者等 											
方法	<p>[投与群、投与量及び投与方法]</p> <p>健康成人を A 群又は B 群に同数ずつランダムに割り付け、第 1 期 1 日目及び第 2 期 1 日目 (第 1 期投与 36 日目) に本剤又は Enbrel[®]※1) を単回皮下投与した。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>第 1 期</th> <th>第 2 期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Enbrel[®]※1)</td> <td>本剤</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>本剤</td> <td>Enbrel[®]※1)</td> </tr> </tbody> </table>			群	第 1 期	第 2 期	A	Enbrel [®] ※1)	本剤	B	本剤	Enbrel [®] ※1)
群	第 1 期	第 2 期										
A	Enbrel [®] ※1)	本剤										
B	本剤	Enbrel [®] ※1)										
被験者数 (解析対象集団)	<p>[薬物動態解析対象集団]</p> <p>43 例 (本剤 : 43 例、Enbrel[®]※1) : 43 例)</p> <p>[安全性解析対象集団]</p> <p>46 例 (本剤 : 44 例、Enbrel[®]※1) : 46 例)</p>											
評価項目	<p><薬物動態></p> <p>血清中エタネルセプト濃度及び薬物動態パラメータ</p> <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・心電図 ・バイタルサイン ・一般臨床検査 (血液学検査、血液生化学的検査、尿検査) ・免疫原性 (抗エタネルセプト抗体) <p style="text-align: right;">等</p>											
解析計画	<p><安全性></p> <p>第 1 期の治験薬投与後から試験終了後来院完了までに発現した有害事象及び副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) の発現件数及び発現例数を、製剤ごとに算出した。</p> <p>有害事象の集計は MedDRA Ver.15.0 の基本語を用いて行った。有害事象名の変換 (英語から日本語) は MedDRA/J Ver.19.0 を用いた。</p>											

※1) Enbrel[®] : 韓国で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤

8) 持田製薬社内資料 (海外第 I 相試験) [承認時評価資料]

【結果】

<安全性>

副作用発現率は、本剤投与時で 22.7% (10/44 例) 及び Enbrel[®] ※1) 投与時で 19.6% (9/46 例) であった。いずれかの製剤投与時に 2 件以上で認められた副作用は、本剤投与時では上気道感染 4 件、頭痛、口腔咽頭痛、鼻漏及び蕁麻疹各 2 件であり、Enbrel[®] ※1) 投与時では上気道感染 3 件、筋骨格硬直及び頭痛各 2 件であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は第 1 期に Enbrel[®] ※1) を投与された 1 例に認められ、投与後 32 日目に認められた精巣上体炎であった。Enbrel[®] ※1) との因果関係はなしと判断された。死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

抗エタネルセプト抗体は、本剤投与後に 6.8% (3/44 例)、Enbrel[®] ※1) 投与後に 15.2% (7/46 例) で認められたが、本剤投与後に抗エタネルセプト抗体が陽性となった被験者と、Enbrel[®] ※1) 投与後に抗エタネルセプト抗体が陽性となった被験者において、抗エタネルセプト抗体の薬物動態パラメータへの影響は認められなかった。また、当該陽性例の副作用の発現について、抗エタネルセプト抗体が陰性である被験者と比較して特筆すべき違いは認められなかった。

以上より、本剤を健康成人男性に投与した場合、Enbrel[®] ※1) と同程度の忍容性と安全性プロファイルを示すことが結論づけられた。

※1) Enbrel[®] : 韓国で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤

2) 国内生物学的同等性試験（承認時評価資料、LBEC010123N81 試験）⁹⁾

表 V-14 LBEC010123N81 試験の概要

試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照、二期クロスオーバー																		
目的	健康成人男性を対象に本剤を単回皮下投与し、以下の組み合わせ間の生物学的同等性を検証し、安全性を比較検討した。 検証 1 ・エタネルセプト BS 皮下注用 25mg 「MA」 (本剤 25mg バイアル製剤) ・エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」 (本剤 25mg シリンジ製剤) 検証 2 ・エタネルセプト BS 皮下注用 25mg 「MA」 (本剤 25mg バイアル製剤) ・エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」 (本剤 10mg バイアル製剤)																		
対象	健康成人男性																		
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 40 歳以下の者 ・ 体格指数 (BMI) が 18.5kg/m²以上 25.0kg/m²未満の者等 																		
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 以下の既往歴を有する者 敗血症を含む重篤な感染症、日和見感染症、慢性又は再発性の感染症、間質性肺炎 ・ 活動性結核又は潜在性結核に罹患している者 ・ HBs 抗原検査、HBs 抗体検査、HBc 抗体検査、HCV 抗体検査、HIV 抗原抗体検査において、いずれか 1 つでも陽性の結果を示した者 ・ 脱髄疾患の既往歴又は家族歴を有する者 ・ エタネルセプト使用歴のある者等 																		
方法	<p>[投与群、投与量及び投与方法]</p> <p>検証 1 健康成人を A 群又は B 群に同数ずつランダムに割り付け、第 1 期 1 日目及び第 2 期 1 日目 (第 1 期投与 29 日目) に本剤 25mg バイアル製剤 0.2 mg/kg 又は本剤 25mg シリンジ製剤 0.2mg/kg を単回皮下投与した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>第 1 期</th> <th>第 2 期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>本剤 25mg バイアル製剤</td> <td>本剤 25mg シリンジ製剤</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>本剤 25mg シリンジ製剤</td> <td>本剤 25mg バイアル製剤</td> </tr> </tbody> </table> <p>検証 2 健康成人を C 群又は D 群に同数ずつランダムに割り付け、第 1 期 1 日目及び第 2 期 1 日目 (第 1 期投与 29 日目) に本剤 25mg バイアル製剤 0.2mg/kg 又は本剤 10 mg バイアル製剤 0.2mg/kg を単回皮下投与した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>第 1 期</th> <th>第 2 期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C</td> <td>本剤 25mg バイアル製剤</td> <td>本剤 10mg バイアル製剤</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>本剤 10mg バイアル製剤</td> <td>本剤 25mg バイアル製剤</td> </tr> </tbody> </table>	群	第 1 期	第 2 期	A	本剤 25mg バイアル製剤	本剤 25mg シリンジ製剤	B	本剤 25mg シリンジ製剤	本剤 25mg バイアル製剤	群	第 1 期	第 2 期	C	本剤 25mg バイアル製剤	本剤 10mg バイアル製剤	D	本剤 10mg バイアル製剤	本剤 25mg バイアル製剤
群	第 1 期	第 2 期																	
A	本剤 25mg バイアル製剤	本剤 25mg シリンジ製剤																	
B	本剤 25mg シリンジ製剤	本剤 25mg バイアル製剤																	
群	第 1 期	第 2 期																	
C	本剤 25mg バイアル製剤	本剤 10mg バイアル製剤																	
D	本剤 10mg バイアル製剤	本剤 25mg バイアル製剤																	

被験者数 (解析対象集団)	[生物学的同等性解析対象集団] 検証 1 : 55 例 (A 群 : 28 例、B 群 : 27 例) 検証 2 : 52 例 (C 群 : 25 例、D 群 : 27 例) [安全性解析対象集団] 検証 1 : 56 例 (A 群 : 28 例、B 群 : 28 例) 検証 2 : 56 例 (C 群 : 28 例、D 群 : 28 例)
評価項目	<薬物動態> 血清中エタネルセプト濃度及び薬物動態パラメータ <安全性> ・有害事象 ・心電図 ・バイタルサイン ・一般臨床検査 (血液学検査、血液生化学的検査、尿検査) ・免疫原性 [抗エタネルセプト抗体 (陽性の場合、中和活性を測定し)] 等
解析計画	<安全性> 第 1 期の治験薬投与開始後から 56 日目の最終外来検査終了まで安全性評価を行い、製剤ごとに、有害事象及び副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) の発現率を算出した。また、臨床検査の異常変動の一覧を作成し、血液学的検査、血液生化学的検査及びバイタルサインの要約統計量を算出した。

9) 持田製薬社内資料 (生物学的同等性試験) [承認時評価資料]

【結果】

<安全性>

検証 1

副作用発現率は、本剤 25mg バイアル製剤投与時 10.9% (6/55 例) 及び本剤 25mg シリンジ製剤投与時 10.7% (6/56 例) であった。いずれかの製剤投与時に 2 例以上で認められた副作用は、本剤 25mg バイアル製剤投与時で上気道感染 2 例であり、本剤 25mg シリンジ製剤投与時ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は第 1 期に本剤 25mg シリンジ製剤を投与された 1 例に認められ、投与後 9 日目に認められた注射部位紅斑及び注射部位そう痒感であった。本剤との因果関係は否定できないと判断された。

死亡例、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

検証 2

副作用発現率は、本剤 25mg バイアル製剤投与時 10.9% (6/55 例) 及び本剤 10mg バイアル製剤投与時 18.9% (10/53 例) であった。いずれかの製剤投与時に 2 例以上で認められた副作用は、本剤 10mg バイアル製剤投与時の白血球数増加 4 例のみであった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 3 例に認められた。第 1 期に本剤 25mg バイアル製剤を投与された 1 例では投与後 15 日目に上気道感染が認められ、第 1 期に 10mg バイアル製剤を投与された 1 例では投与後 28 日目に胃腸炎が認められ、いずれも本剤との因果関係は否定できないと判断された。第 1 期に本剤 25mg バイアル製剤を投与された 1 例では投与後 3 日目に尿管結石が認められたが、本剤との因果関係は否定された。

死亡例、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

検証 1 及び検証 2 いずれにおいても、抗エタネルセプト抗体及び中和抗体は認められなかった。以上より、各製剤 (本剤 25mg バイアル製剤、本剤 10mg バイアル製剤、本剤 25mg シリンジ製剤) 投与時の安全性に問題はないと判断した。

(4) 探索的試験
該当資料なし

(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（承認時評価資料、LG-ECCL002 試験）¹⁾

表 V-15 LG-ECCL002 試験の概要

試験デザイン	国際共同、多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較
目的	メトトレキサート (MTX) 治療で効果不十分な関節リウマチ (RA) 患者を対象に、MTX 併用下で、週 1 回皮下投与時におけるエタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」 (本剤) の Enbrel [®] ※ ¹⁾ 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL (Enbrel [®]) に対する有効性の同等性/同質性を検証し、安全性を比較検討した。
対象	RA 患者
主な選択基準	同意取得時に RA の罹病期間が 6 ヶ月以上であり、前観察期に ACR の分類基準に基づき RA と診断される患者。また、前観察期に ACR の機能障害度分類基準に基づき class I、II 又は III に該当する患者 等
主な除外基準	過去にエタネルセプトを投与された患者、2 剤以上の Biological DMARDs を投与された患者 等
方法	<p>[投与群、投与量及び投与方法]</p> <p>MTX 治療で効果不十分な RA 患者を本剤投与群及び Enbrel[®] ※¹⁾ 投与群にランダムに割り付け、本剤又は Enbrel[®] ※¹⁾ を 1 回 50mg、週 1 回皮下投与した。</p> <p>[併用必須薬]</p> <p>MTX (日本では 6~16mg/週及び韓国では 7.5~15mg/週) を併用必須薬とし、投与期及び後観察期における用量の変更を原則禁止した。</p> <p>[試験期間]</p> <p>投与期 I 期：24 週間、投与期 II 期：28 週間、後観察期：2 週間</p>

※1) Enbrel[®]：韓国で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

<p>患者数 (解析対象集団)</p>	<p>[有効性解析対象集団] PPS-24w : 329 例 (本剤投与群 164 例、Enbrel[®] ※1) 投与群 165 例) PPS-52w : 296 例 (本剤投与群 150 例、Enbrel[®] ※1) 投与群 146 例)</p> <p>[安全性解析対象集団] 374 例 (本剤投与群 187 例、Enbrel[®] ※1) 投与群 187 例)</p> <p>[薬物動態解析集団] 372 例 (本剤投与群 185 例、Enbrel[®] ※1) 投与群 187 例)</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性> 主要評価項目 ・投与開始 24 週時点の DAS28-ESR^{a)} のベースラインからの変化量 副次評価項目 ・投与開始 12、52 週時点の DAS28-ESR^{a)} のベースラインからの変化量 ・投与開始 12、24、52 週時点の ACR20^{b)} 達成率 等</p> <p><薬物動態> ・投与期 12、24、52 週時における血清中エタネルセプト濃度</p> <p><安全性> ・有害事象 ・バイタルサイン ・心電図 ・臨床検査 ・免疫原性 [抗エタネルセプト抗体 (陽性の場合、中和活性を測定した)] 等</p>
<p>解析計画</p>	<p><有効性> 有効性の主要な解析対象集団は PPS とし、投与期 24 週時及び投与期 52 週時の解析用にそれぞれ定義した (PPS-24w 及び PPS-52w)。 日韓全体における有効性の同等性/同質性の評価 DAS28-ESR^{a)} 変化量の投与群間の差の点推定値及びその両側95%信頼区間が同等性/同質性許容域 [-0.6, 0.6] に含まれた場合に、本剤と Enbrel[®] ※1) の有効性の同等性/同質性が検証されたと判断することとした。DAS28-ESR^{a)} 変化量の投与群間の差の点推定値及びその信頼区間はANCOVAモデルを用いて算出した。ANCOVAモデルには、因子として投与群、国及び Biological DMARDs 使用歴の有無を、共変量としてベースライン時の DAS28-ESR^{a)} を用いた。</p> <p><安全性> 安全性解析対象集団は、以下の条件に合致する患者を含む集団とした。 (1) 治験薬を 1 度でも投与された患者 (2) 投与後の安全性に関するデータのある患者</p>

※1) Enbrel[®] : 韓国で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤

a) DAS28-ESR : 赤血球沈降速度 (ESR) を評価に含む関節リウマチ疾患活動性スコア (評価関節数 28)

b) ACR20 : ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20%以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20%以上改善した症例の割合

1) 持田製薬社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験) [承認時評価資料]

【結果】

＜有効性＞

[主要評価項目]

投与期 24 週時の DAS28-ESR^{a)} のベースラインからの変化量

有効性の同等性／同質性

投与期 24 週時の DAS28-ESR^{a)} のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）[両側 95%信頼区間] は、本剤投与群-3.009 [-3.1981, -2.8198] 及び Enbrel[®] ※1) 投与群-2.859 [-3.0513, -2.6673] であり、投与群間の差の点推定値[両側 95%信頼区間] は、-0.150 [-0.3768, 0.0775] であった。投与群間の差の点推定値及び両側 95%信頼区間は、いずれも同等性／同質性許容域 [-0.6, 0.6] に含まれ、本剤と Enbrel[®] ※1) の有効性について同等性／同質性が認められた。

表 V-16 有効性の同等性／同質性 (PPS-24w)

	Least Square Means with 95% CI
DAS28-ESR ^{a)} 変化量	
本剤投与群(N=164)	-3.009 [-3.1981, -2.8198]
Enbrel [®] ※1) (N=165)	-2.859 [-3.0513, -2.6673]
群間差	-0.150 [-0.3768, 0.0775]

ANCOVA モデルによる解析。因子として投与群、国および Biological DMARDs 使用歴の有無を、共変量としてベースライン時の DAS28-ESR を用いた。

※1) Enbrel[®] : 韓国で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

a) DAS28-ESR : 赤血球沈降速度 (ESR) を評価に含む関節リウマチ疾患活動性スコア (評価関節数 28)

[副次評価項目]

投与期 12、24、52 週時の DAS28-ESR^{a)} のベースラインからの変化量

DAS28-ESR^{a)} のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、PPS-24w における投与期 12 週時で本剤投与群-2.5487 ± 1.0977 及び Enbrel[®] ※1) 投与群-2.5928 ± 1.1722 であった。PPS-52w における投与期 52 週時の DAS28-ESR^{a)} 変化量の平均値±標準偏差は、本剤投与群-3.1799 ± 1.2236 及び Enbrel[®] ※1) 投与群-3.0666 ± 1.2380 であった。PPS-24w 及び PPS-52w における DAS28-ESR^{a)} の推移を以下に示した。

表 V-17 DAS28-ESR^{a)} 及び DAS28-ESR^{a)} 変化量

	Week	n	Mean	SD	SE	Minimum	25%	Median	75%	Maximum
DAS28-ESR^{a)} Score										
本剤投与群	Baseline	164	6.0884	0.8950	0.0699	3.569	5.4800	6.0140	6.6290	8.814
	Week 12	163	3.5433	1.0915	0.0855	1.107	2.8270	3.4050	4.2550	7.230
	Week 24	164	3.1560	1.0484	0.0819	1.026	2.3080	3.0390	3.8620	6.302
	Week 52	150	2.8860	1.0569	0.0863	0.499	2.1770	2.6765	3.6070	5.753
Enbrel [®] ※1) 投与群	Baseline	165	6.2686	0.8453	0.0658	4.058	5.7330	6.1800	6.9120	8.449
	Week 12	164	3.6713	1.1948	0.0933	0.210	2.9340	3.6595	4.4970	6.490
	Week 24	165	3.3751	1.1485	0.0894	0.448	2.4770	3.3140	4.1590	6.277
	Week 52	146	3.2034	1.1936	0.0988	0.793	2.4120	3.0425	3.6460	7.969
Change from baseline										
本剤投与群	Week 12	163	-2.5487	1.0977	0.0860	-5.947	-3.1910	-2.5400	-1.7810	0.455
	Week 24	164	-2.9324	1.1124	0.0869	-6.128	-3.7345	-2.9370	-2.1275	-0.322
	Week 52	150	-3.1799	1.2236	0.0999	-5.648	-4.1250	-3.1695	-2.3250	-0.045
Enbrel [®] ※1) 投与群	Week 12	164	-2.5928	1.1722	0.0915	-6.142	-3.2680	-2.5040	-1.7920	-0.047
	Week 24	165	-2.8935	1.2135	0.0945	-6.343	-3.6610	-2.7740	-2.0630	-0.023
	Week 52	146	-3.0666	1.2380	0.1025	-6.814	-3.9770	-3.0975	-2.3620	0.542

解析対象 投与開始 0、12、24 週時点：PPS-24w
投与開始 52 週時点：PPS-52w

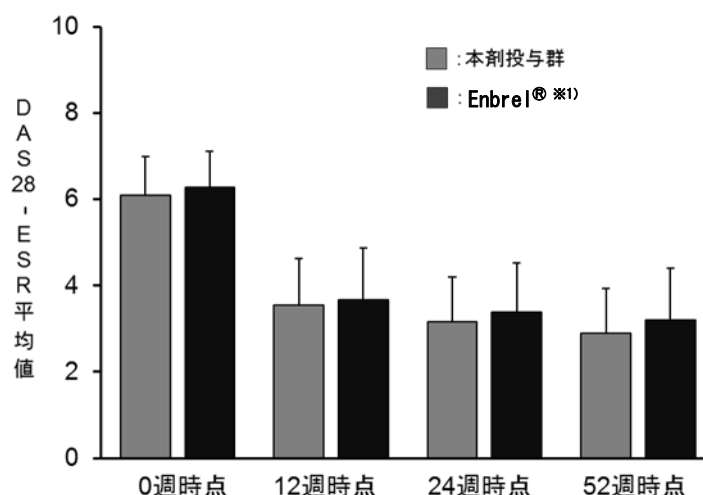


図 V-1 DAS28-ESR^{a)} の推移

※1) Enbrel[®]：韓国で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

a) DAS28-ESR：赤血球沈降速度（ESR）を評価に含む関節リウマチ疾患活動性スコア（評価関節数 28）

投与期 12、24、52 週時での ACR20^{b)} 反応率

PPS-24w における投与期 12 週時の ACR20^{b)} 反応率は、本剤投与群 85.4% (140/164 例) 及び Enbrel[®] ※1) 投与群 83.0% (137/165 例) であった。同様に投与期 24 週時では、本剤投与群 93.3% (153/164 例) 及び Enbrel[®] ※1) 投与群 86.7% (143/165 例) であった。PPS-52w における投与期 52 週時の ACR20^{a)} 反応率は、本剤投与群 92.0% (138/150 例) 及び Enbrel[®] ※1) 投与群 88.4% (129/146 例) であった。

表 V-18 ACR20^{a)} 反応率

Variable Week	Treatment group	N	Responder n (%)	Non responder n (%)	Response rate difference relative to reference product	95% confidence interval
ACR20^{a)}						
Week 12	本剤投与群 Enbrel [®] ※1) 投与群	164	140 (85.4)	24 (14.6)	2.3	-5.5 - 10.2
		165	137 (83.0)	28 (17.0)		
Week 24	本剤投与群 Enbrel [®] ※1) 投与群	164	153 (93.3)	11 (6.7)	6.6	0.2 - 13.1
		165	143 (86.7)	22 (13.3)		
Week 52	本剤投与群 Enbrel [®] ※1) 投与群	150	138 (92.0)	12 (8.0)	3.6	-3.1 - 10.4
		146	129 (88.4)	17 (11.6)		

※1) Enbrel[®] : 韓国で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤

a) ACR20 : ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20%以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20%以上改善した症例の割合

<安全性>

副作用発現率は、本剤投与群 51.3% (96/187 例) 及び Enbrel[®] ※1) 投与群 62.0% (116/187 例) であった。いずれかの投与群で 5%以上に認められた副作用 [本剤投与群、Enbrel[®] ※1) 投与群の発現率] は、鼻咽頭炎 [14.4% (27/187 例)、12.3% (23/187 例)]、注射部位紅斑 [5.3% (10/187 例)、25.1% (47/187 例)]、上気道感染 [3.7% (7/187 例)、5.9% (11/187 例)]、注射部位そう痒感 [3.7% (7/187 例)、19.8% (37/187 例)] 及び注射部位腫脹 [2.1% (4/187 例)、7.0% (13/187 例)] であった。

重篤な副作用の発現率は、本剤投与群 7.0% (13/187 例) 及び Enbrel[®] ※1) 投与群 7.0% (13/187 例) であり、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な副作用は、急性腎盂腎炎 (本剤投与群 2 例、Enbrel[®] ※1) 投与群 0 例)、間質性肺疾患 (本剤投与群 3 例、Enbrel[®] ※1) 投与群 2 例) であった。

治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は、本剤投与群 4.3% (8/187 例) 及び Enbrel[®] ※1) 投与群 5.3% (10/187 例) であり、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与中止に至った副作用は、間質性肺疾患 (本剤投与群 3 例、Enbrel[®] ※1) 投与群 2 例) であった。

死亡例は、本剤投与群の 3 例※2) (急性呼吸窮迫症候群、循環虚脱及び急性心不全各 1 例) 及び Enbrel[®] ※1) 投与群の 1 例 (自殺既遂) に認められ、本剤投与群の 3 例は本剤との因果関係が否定できないと判断された。

抗エタネルセプト抗体が陽性となった患者の割合は、本剤投与群 1.6% (3/187 例) 及び Enbrel[®] ※1) 投与群 9.6% (18/187 例) であった。中和抗体はいずれの群においても認められなかった。

※1) Enbrel[®]: 韓国で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤

※2) 本剤投与群の死亡例 (3 例)

- ・急性呼吸窮迫症候群
原因として間質性肺炎の急性増悪や感染の可能性も考えられたが、正確な原因は不明であった。
- ・循環虚脱
腸炎に伴う下痢により血管内脱水が続いたことが原因とされた。循環虚脱を引き起こした腸炎は、肺炎治療に使用した抗菌薬の影響も考えられた。
- ・急性心不全
剖検は行われず、原因は不明であった。

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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）

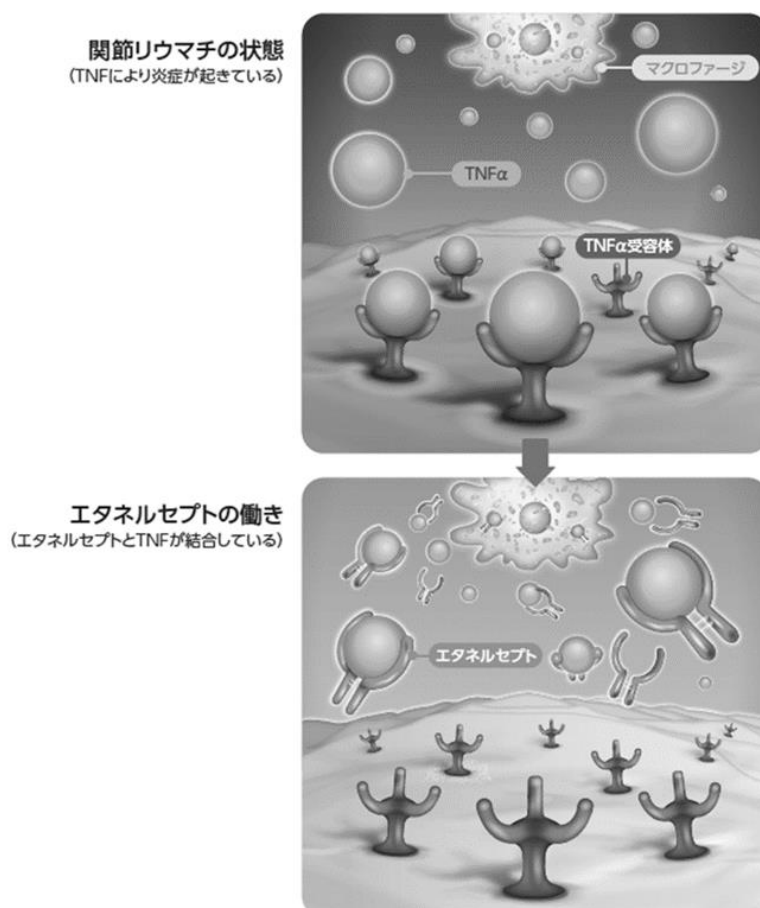
ペグヒト化抗ヒト TNF α モノクローナル抗体 Fab'断片製剤：セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エタネルセプトは、ヒト TNF 可溶性レセプター部分が、過剰に産生された TNF α 及び LT α を、おとりレセプターとして捕捉し（レセプター結合反応）、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。なお、本剤と TNF α 及び LT α との結合は可逆的であり、いったん捕捉した TNF α 及び LT α は再び遊離される。

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（解離定数 (K_i) = 1×10⁻¹⁰M）。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

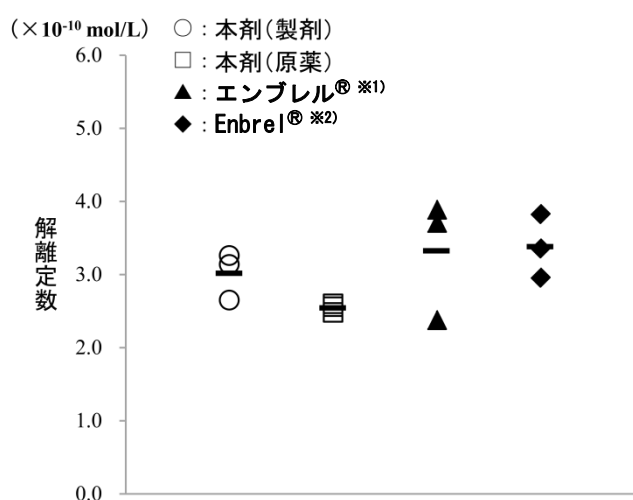
〈本剤〉

1) TNF ファミリーに対する結合親和性 (*in vitro*)¹⁰⁾

①可溶性 TNF α に対する結合親和性

本剤（製剤及び原薬）又はエンブレル[®]※1) 及び Enbrel[®]※2) の可溶性 TNF α に対する結合親和性を、表面プラズモン共鳴（SPR）法により算出した解離定数を指標として検討した。解離定数は、本剤（製剤）では $2.65\sim 3.26\times 10^{-10}$ mol/L、本剤（原薬）では $2.48\sim 2.60\times 10^{-10}$ mol/L、エンブレル[®]※1) では $2.38\sim 3.89\times 10^{-10}$ mol/L、Enbrel[®]※2) では $2.96\sim 3.83\times 10^{-10}$ mol/L であった。

本剤（製剤及び原薬）の解離定数は、いずれもエンブレル[®]※2) 及び Enbrel[®]※1) の解離定数の範囲内 ($2.38\sim 3.89\times 10^{-10}$ mol/L) であった。



図VI-1 可溶性 TNF α に対する結合親和性

本剤（製剤及び原薬）並びにエンブレル[®]※1) 及び Enbrel[®]※2) のいずれも 3 ロットを使用した。各シンボルは、被験物質各ロットの triplicate assay の平均を示す。各水平バーは、被験物質 3 ロットの平均を示す。

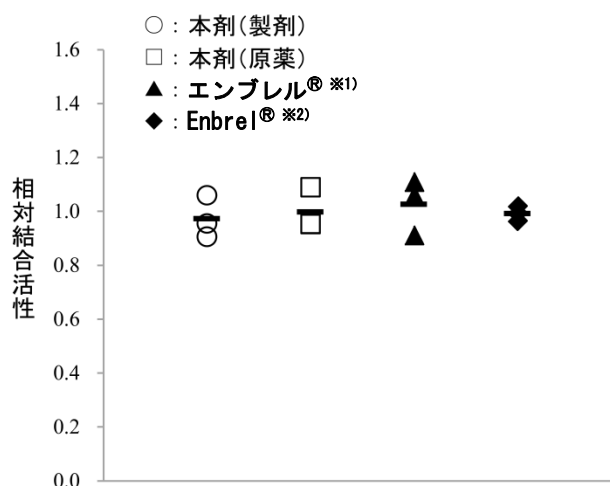
※1) エンブレル[®]：国内で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

※2) Enbrel[®]：韓国で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

②膜結合型 TNF α に対する結合親和性

本剤（製剤及び原薬）又はエンブレル[®]※¹ 及び Enbrel[®]※² の膜結合型 TNF α に対する結合親和性を、ヒト膜結合型 TNF α を発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO-K1 細胞）を用いて、ELISA 法により算出した相対結合活性を指標として検討した。

相対結合活性は、本剤（製剤）では 0.906~1.06、本剤（原薬）では 0.953~1.09、エンブレル[®]※¹ では 0.912~1.11、Enbrel[®]※² では 0.965~1.02 であった。本剤（製剤及び原薬）の相対結合活性は、ほぼエンブレル[®]※¹ 及び Enbrel[®]※² の相対結合活性の範囲内 (0.912~1.11) であった。



図VI-2 膜結合型 TNF α に対する結合親和性

本剤（製剤及び原薬）並びにエンブレル[®]※¹ 及び Enbrel[®]※² のいずれも 3 ロットを使用した。各シンボルは、被験物質各ロットの triplicate assay の平均を示す。各水平バーは、被験物質 3 ロットの平均を示す。相対結合活性は、下式により算出した。

相対結合活性 = 暫定標準物質 (Enbrel[®]※²) の 1 ロットの EC₅₀ 値 / 各被験物質の EC₅₀ 値

※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

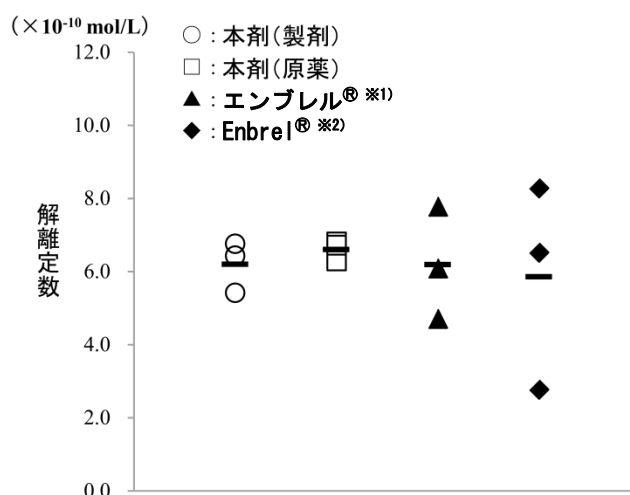
※2) Enbrel[®] : 韓国で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

③可溶性LT α に対する結合親和性

本剤（製剤及び原薬）又はエンブレル[®]※¹及びEnbrel[®]※²の可溶性LT α に対する結合親和性を、SPR法により算出した解離定数を指標として検討した。

解離定数は、本剤（製剤）では $5.42\sim 6.76\times 10^{-10}$ mol/L、本剤（原薬）では $6.29\sim 6.81\times 10^{-10}$ mol/L、エンブレル[®]※¹では $4.71\sim 7.78\times 10^{-10}$ mol/L、Enbrel[®]※²では $2.77\sim 8.28\times 10^{-10}$ mol/Lであった。

本剤（製剤及び原薬）の解離定数は、いずれもエンブレル[®]※¹及びEnbrel[®]※²の解離定数の範囲内（ $2.77\sim 8.28\times 10^{-10}$ mol/L）であった。



図VI-3 可溶性LT α に対する結合親和性

本剤（製剤及び原薬）並びにエンブレル[®]※¹及びEnbrel[®]※²のいずれも3ロットを使用した。各シンボルは、被験物質各ロットのtriplicate assayの平均を示す。各水平バーは、被験物質3ロットの平均を示す。

※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

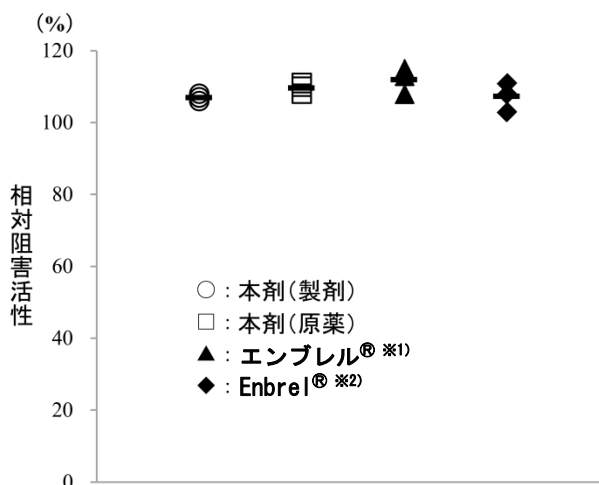
※2) Enbrel[®]：韓国で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

2) TNF α 誘導性細胞傷害に対する阻害活性 (*in vitro*)¹⁰⁾

本剤（製剤及び原薬）又はエンブレル[®]※¹⁾及び Enbrel[®]※²⁾の TNF α 誘導性細胞傷害に対する阻害活性を、マウス線維芽細胞株 WEHI-13VAR 細胞を用いた細胞アッセイ法により算出した相対阻害活性を指標として検討した。

相対阻害活性は、本剤（製剤）では 106~108%、本剤（原薬）では 108~111%、エンブレル[®]※¹⁾では 108~115%、Enbrel[®]※²⁾では 103~111%であった。

本剤（製剤及び原薬）の相対阻害活性は、いずれもエンブレル[®]※¹⁾及び Enbrel[®]※²⁾の相対阻害活性の範囲内（103~115%）であった。



図VI-4 TNF α 誘導性細胞傷害に対する阻害活性

本剤（製剤及び原薬）並びにエンブレル[®]※¹⁾及び Enbrel[®]※²⁾のいずれも 3 ロットを使用した。各シンボルは、被験物質各ロットの triplicate assay の平均を示す。各水平バーは、被験物質 3 ロットの平均を示す。相対阻害活性は、下式により算出した。

相対阻害活性 = 暫定標準物質（Enbrel[®]※²⁾の 1 ロット）の IC₅₀ 値 / 各被験物質の IC₅₀ 値 × 100

※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

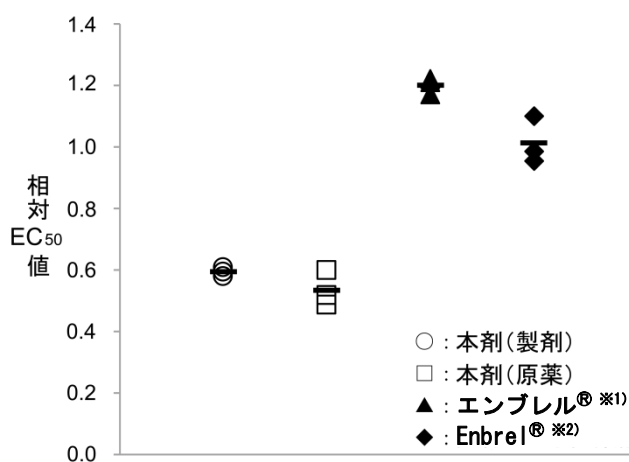
※2) Enbrel[®]：韓国で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

3) 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 (*in vitro*)¹⁰⁾

本剤 (製剤及び原薬) 又はエンブレル[®] ※¹⁾ 及び Enbrel[®] ※²⁾ の ADCC 活性を、標的細胞としてヒト膜結合型 TNF α を発現した CHO-K1 細胞、エフェクター細胞として Jurkat 細胞を用いて、レポーターバイオアッセイ法により検討した。ヒト IgG 非存在下及び生理的濃度のヒト IgG 存在下における被験物質濃度と化学発光強度比の用量反応曲線を作成し、ADCC 活性の EC₅₀ 値及び暫定標準物質に対する相対 EC₅₀ 値を算出した。

IgG 非存在下における相対 EC₅₀ 値は、本剤 (製剤) では 0.580~0.609、本剤 (原薬) では 0.486~0.599、エンブレル[®] ※¹⁾ では 1.17~1.22、Enbrel[®] ※²⁾ では 0.953~1.10 であった。本剤 (製剤及び原薬) の相対 EC₅₀ 値は、エンブレル[®] ※¹⁾ 及び Enbrel[®] ※²⁾ の相対 EC₅₀ 値の範囲 (0.953~1.22) より低値であった。

一方、本剤 (製剤及び原薬) 又はエンブレル[®] ※¹⁾ 及び Enbrel[®] ※²⁾ は、いずれも生理的濃度のヒト IgG 存在下において ADCC 活性が低下し、ほとんど ADCC 活性を示さなかった。



図VI-5 IgG 非存在下における ADCC 活性

本剤 (製剤及び原薬) 並びにエンブレル[®] ※¹⁾ 及び Enbrel[®] ※²⁾ のいずれも 3 ロットを使用した。各シンボルは、被験物質各ロットの triplicate assay の平均を示す。各水平バーは、被験物質 3 ロットの平均を示す。相対 EC₅₀ 値は、下式により算出した。

相対 EC₅₀ 値 = 各被験物質の EC₅₀ 値 / 暫定標準物質 (Enbrel[®] ※²⁾ の 1 ロットの EC₅₀ 値

※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

※2) Enbrel[®]: 韓国で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤

4) 関節炎抑制作用（マウス）¹¹⁾

マウスコラーゲン誘発関節炎（CIA）モデルを作製し、本剤（原薬）及び Enbrel[®]※¹⁾ の反復皮下投与が関節炎の発症に及ぼす影響を、肉眼的所見による関節炎スコア、後肢の厚さの合計値及び組織学的所見による関節炎スコアを用いて評価した。

試験方法：

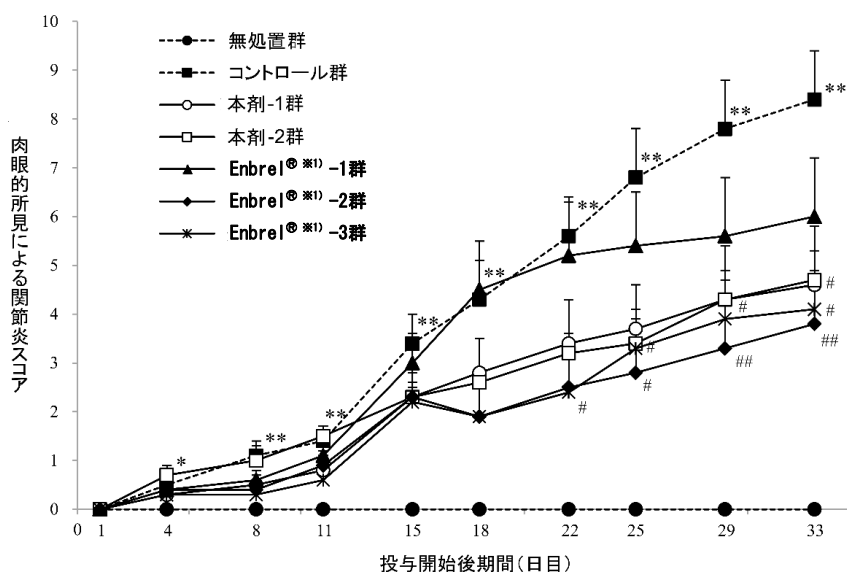
マウス CIA モデルを作製し、本剤（原薬）30mg/kg（2ロット、2群）あるいは Enbrel[®]※¹⁾ 30mg/kg（3ロット、3群）を週2回、二次感作日の翌日から29日間反復皮下投与した（合計9回）。体重、肉眼的所見による関節炎スコア及び後肢の厚さを測定し、さらに両後肢の膝関節炎の病理組織学的評価を実施した。なお、溶媒を投与するコントロール群及びコラーゲン感作しない無処置群も設定した。

マウス CIA モデルの作製方法：

9週齢の雄性 DBA/1J マウス（1群12例）に対して、ウシII型コラーゲン（100 μ g/body）をフロイントの完全アジュバントに懸濁し、尾根部に皮下投与した（一次感作）。さらにその20日後にウシII型コラーゲン（100 μ g/body）をフロイントの不完全アジュバントと共に尾根部に皮下投与して関節炎を誘発した（二次感作）。

①肉眼的所見による関節炎スコア

本剤群における関節炎スコアは、Enbrel[®]※¹⁾ 群のいずれのロットとの比較においても統計学的に有意な差は認められなかった（Kruskal Wallis の検定）。



*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs. 無処置群 (Wilcoxon の 2 標本検定)

#: $p < 0.05$, ##: $p < 0.01$ vs. コントロール群 (Steel の検定)

図VI-6 肉眼的所見による関節炎スコアの推移

※1) Enbrel[®]：韓国で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

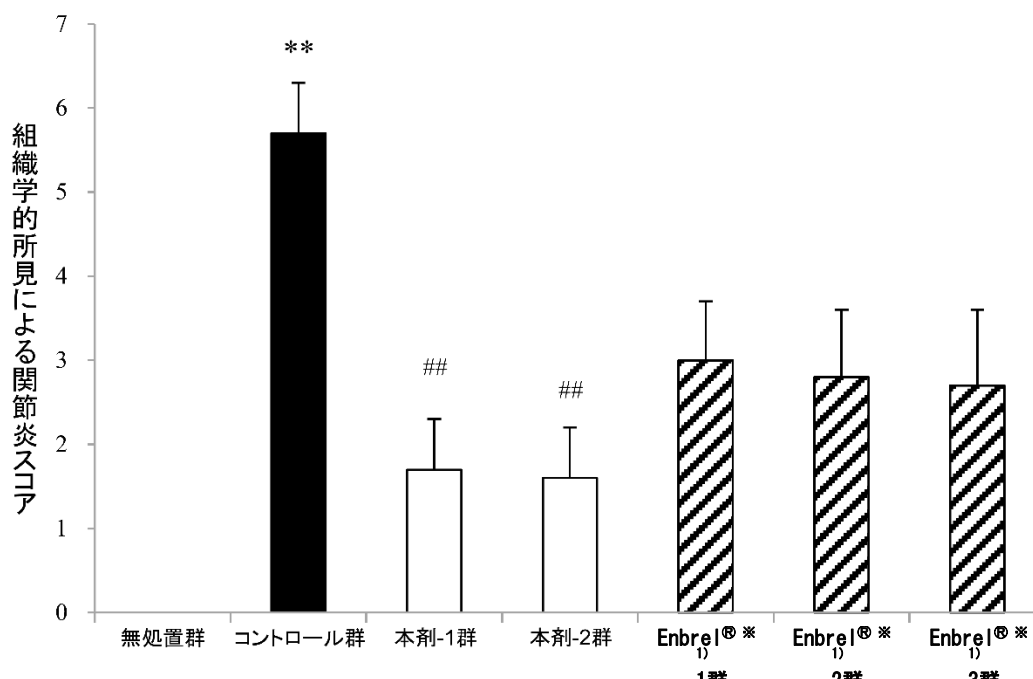
肉眼的所見による関節炎スコア：マウスの四肢を観察し、各肢の炎症の程度を0から4点で数値化し、四肢のスコアの合計値で評価した（動物1個体につき最大で16点）。

②後肢の厚さの合計値

後肢の厚さは、投与開始後 4 日目以降は本剤群と Enbrel[®]※1) 群の間に統計学的な有意差は認められなかった (ANOVA)。

③組織学的所見による関節炎スコア

組織学的所見において、本剤群と Enbrel[®]※1) 群のいずれのロットの間にも統計学的な有意差は認められなかった (Kruskal Wallis の検定)。



**： $p < 0.01$ vs. 無処置群 (Wilcoxon の 2 標本検定)

##： $p < 0.01$ vs. コントロール群 (Steel の検定)

図VI-7 組織学的所見による関節炎スコア

組織学的所見による関節炎スコア：

H&E 染色したマウス後肢膝関節の組織標本を観察し、各肢の炎症の程度を 0 から 4 点で数値化し、両後肢のスコアの合計値で評価した (動物 1 個体につき最大で 8 点)。

以上の結果より、本剤 (原薬) はマウス CIA モデルにおいて関節炎の発症を抑制し、その程度は Enbrel[®]※1) と同様であることが示された。

※1) Enbrel[®]：韓国で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤

〈エンブレル®〉

1) 関節炎抑制作用

ラット抗原誘発関節炎モデル

エタネルセプトはラット抗原誘発関節炎モデルに対して、 $5 \mu\text{g}/\text{joint}$ 以上の関節内投与により膝関節腫脹を抑制し、関節炎スコアを改善した。

マウス II 型コラーゲン関節炎モデル

エタネルセプトはトリ II 型コラーゲン関節炎モデルに対して、 $1 \mu\text{g}/\text{body}$ 以上の腹腔内投与により関節炎発症抑制効果を示した。また、 $150 \mu\text{g}/\text{body}$ の腹腔内投与により関節炎及び軟骨破壊のスコアを改善した。ウシ II 型コラーゲン関節炎モデルに対しては、 $50 \mu\text{g}/\text{body}$ の腹腔内投与により、関節炎及び血清中抗 II 型コラーゲン抗体価を抑制した。ブタ II 型コラーゲン関節炎モデルに対しても、 $10 \mu\text{g}/\text{body}$ の腹腔内投与により、関節炎発症率を抑制した。

2) TNF ファミリーに対する結合親和性

エタネルセプトは TNF α 及び LT α のいずれに対しても結合親和性を有するが、LT β に対する結合親和性は持たない。

3) TNF の細胞傷害に対する抑制作用 (*in vitro*)

L929 細胞の TNF 誘発細胞傷害に対して、エタネルセプトは $10\text{ng}/\text{mL}$ 以上の濃度で生細胞数の減少を抑制した。

4) IL-1 α 併用 TNF 誘発致死に対する抑制作用 (*in vivo*)

マウスの IL-1 α ($30 \mu\text{g}/\text{body}$) 併用 TNF ($3 \mu\text{g}/\text{body}$) 誘発致死に対して、エタネルセプトは $30 \mu\text{g}/\text{body}$ 以上の静脈内投与により致死抑制作用を示した。

5) 細胞傷害活性 (*in vitro*)

エタネルセプトは補体依存性の細胞傷害活性を誘導しなかった。

(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・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

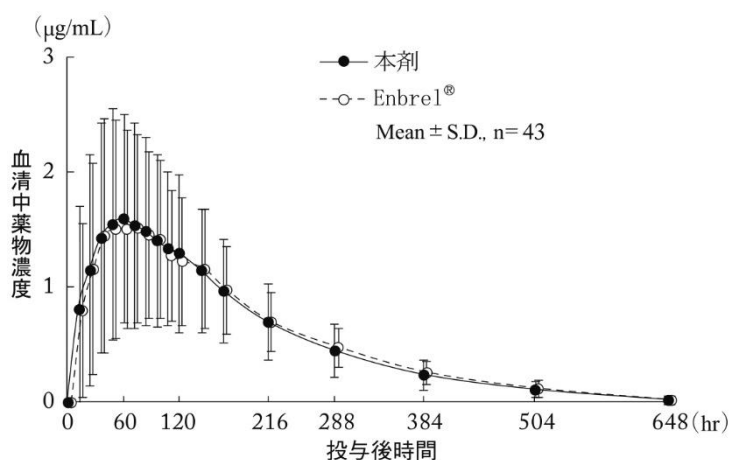
「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（生物学的同等性試験）

①海外での成績（海外第 I 相試験：外国人データ）⁸⁾

エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」（本剤）と Enbrel[®]※¹⁾ 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL (Enbrel[®]) を二重盲検二期クロスオーバー法により健康成人男子 43 名に絶食単回皮下投与して血清中薬物濃度を測定した。薬物動態パラメータ (C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf}) の常用対数変換した値について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、80~125%の範囲内であり、両剤の同等性が確認された。両剤の血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータを図 VII-1 及び表 VII-1 に、両剤の薬物動態パラメータの比較を表 VII-2 に示す。



図VII-1 本剤及び Enbrel[®]※¹⁾ 単回投与後の血清中薬物濃度推移

※1) Enbrel[®]: 韓国で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

表VII-1 血清中エタネルセプト濃度の薬物動態パラメータ

	C_{max} (μ g/mL)	AUC_{last} (μ g · hr/mL)	AUC_{inf} (μ g · hr/mL)	T_{max}^* (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
本剤	1.77 ± 1.04	345.86 ± 172.82	365.45 ± 171.89	72.00 [24.00, 169.13]	115.30 ± 26.28
Enbrel [®] ※1)	1.71 ± 1.00	348.14 ± 154.46	370.41 ± 151.95	60.00 [24.00, 169.17]	122.03 ± 43.59

(Mean ± S.D., n=43)

* : 中央値 [最小値, 最大値]

表VII-2 製剤間における薬物動態パラメータの比較

		C_{max} (μ g/mL)	AUC_{last} (μ g · hr/mL)	AUC_{inf} (μ g · hr/mL)
幾何平均	本剤	1.49	301.67	324.52
	Enbrel [®] ※1)	1.46	314.76	340.16
幾何平均比 [両側90%信頼区間]		1.02 [0.92, 1.13]	0.96 [0.87, 1.06]	0.96 [0.87, 1.05]

(Mean ± S.D., n=43)

※1) Enbrel[®] : 韓国で承認されたエタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤

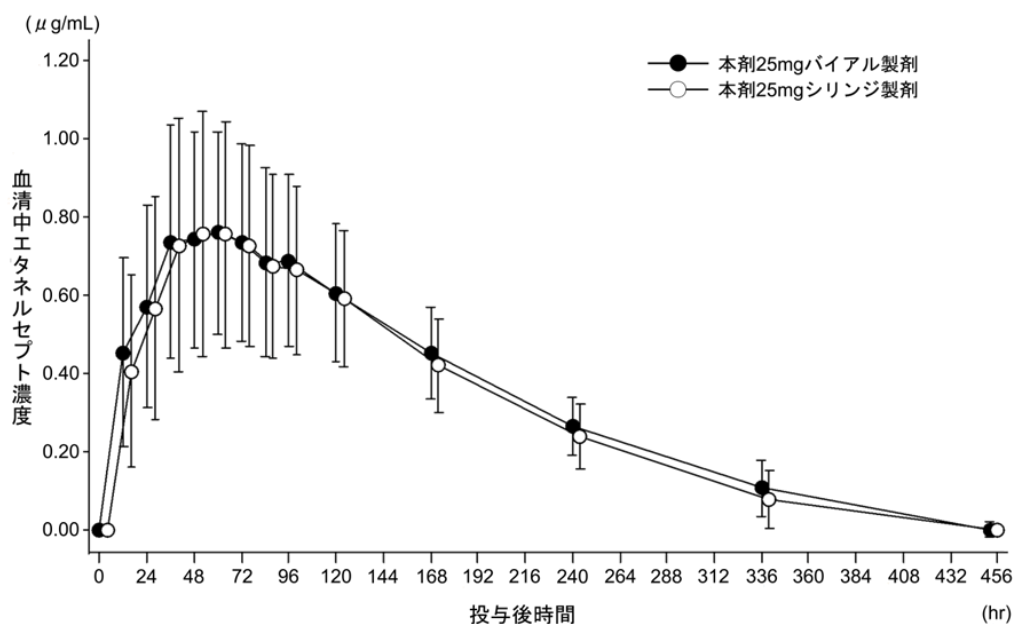
②国内での成績（国内生物学的同等性試験）⁹⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発第 0229 第 10 号）」に準拠し、生物学的同等性を検証した。

検証 1

非盲検二期クロスオーバー法により、健康成人男性 55 例を対象に、エタネルセプト BS 皮下注用 25mg 「MA」（本剤 25mg バイアル製剤）とエタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」（本剤 25mg シリンジ製剤）をそれぞれ 0.2 mg/kg 絶食単回皮下投与して血清中エタネルセプト濃度を測定した。

得られた薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 AUC_t ）の常用対数変換した値について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、あらかじめ定めた同等性の判定基準 [0.80, 1.25] を満たしていたことから、両剤の同等性が確認された。



図VII-2 検証1での投与製剤別の平均血清中エタネルセプト濃度推移

表VII-3 血清中エタネルセプト濃度の薬物動態パラメータ

	本剤25mgバイアル製剤	本剤25mgシリンジ製剤
C_{max} (µg/mL)	0.8088 ± 0.2746	0.8153 ± 0.2969
AUC_t (µg hr/mL)	152.2654 ± 45.0995	143.1281 ± 47.7359
T_{max} (hr)	63.7 ± 22.7	65.7 ± 24.6
$t_{1/2}$ (hr)	97.59 ± 20.90	92.91 ± 16.60*

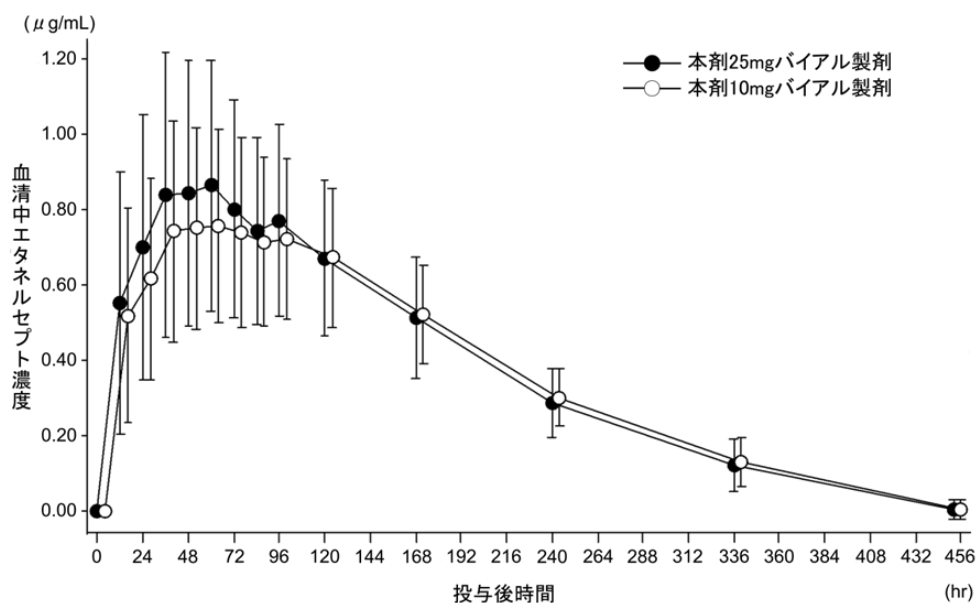
Mean ± S.D., n=55

* : n=53

検証 2

非盲検二期クロスオーバー法により、健康成人男性 52 例を対象に、エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」 (本剤 10mg バイアル製剤) とエタネルセプト BS 皮下注用 25mg 「MA」 (本剤 25mg バイアル製剤) をそれぞれ 0.2mg/kg 絶食単回皮下投与して血清中エタネルセプト濃度を測定した。

得られた薬物動態パラメータ (C_{max} 、 AUC_t) の常用対数変換した値について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、あらかじめ定めた同等性の判定基準 [0.80, 1.25] を満たしていたことから、両剤の同等性が確認された。



図VII-3 検証2での投与製剤別の平均血清中エタネルセプト濃度推移

表VII-4 血清中エタネルセプト濃度の薬物動態パラメータ

	本剤10mgバイアル製剤	本剤25mgバイアル製剤
C_{max} (µg/mL)	0.8175 ± 0.2835	0.9109 ± 0.3542
AUC_t (µg · hr/mL)	166.7660 ± 45.2361	171.2616 ± 57.3035
T_{max} (hr)	66.0 ± 33.3	62.5 ± 25.9
$t_{1/2}$ (hr)	93.97 ± 16.78*	94.52 ± 19.11

Mean ± S.D., n=52

* : n=50

2) 反復投与¹⁾

関節リウマチ患者における薬物動態

国際共同第Ⅲ相試験：外国人データ含む

メトトレキサート (MTX) 治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、MTX (日本では 6～16mg/週及び韓国では 7.5～15mg/週) 併用下で、エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」 50mg (本剤) 又は Enbrel[®] ※1) 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL (Enbrel[®]) を週 1 回皮下投与し、トラフ時血清中エタネルセプト濃度を測定した。

本剤投与群のトラフ時血清中エタネルセプト濃度は、投与期 12 週時で 3888.1±2164.74 ng/mL、投与期 24 週時で 4143.4±2116.72 ng/mL、投与期 52 週時で 2579.1±1395.56 ng/mL であった。

表Ⅶ-5 トラフ時血清中エタネルセプト濃度

		本剤	Enbrel [®] ※1)
C _{trough} (ng/mL)	12週時	3888.1 ± 2164.74 (n=158)	3232.7 ± 1603.99 (n=164)
	24週時	4143.4 ± 2116.72 (n=140)	3586.5 ± 1944.92 (n=160)
	52週時	2579.1 ± 1395.56 (n=135)	2166.8 ± 1245.30 (n=145)

Mean ± S.D.

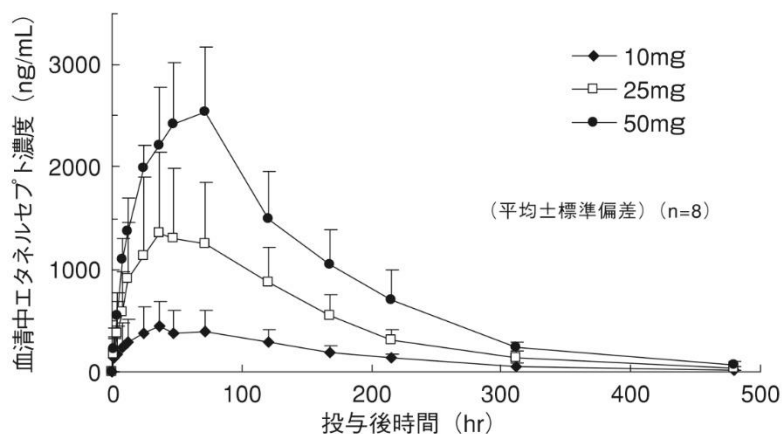
※1) Enbrel[®]：韓国で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

〈エンブレル®〉

1) 単回投与（エンブレル®皮下注用 25mg）

①日本人における成績¹²⁾

8名の日本人健康成人男子に、エタネルセプト 10mg、25mg 及び 50mg を単回皮下投与したときの血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータを図VII-4 及び表VII-6 に示す。



図VII-4 エタネルセプト単回投与後の血清中薬物濃度推移

表VII-6 薬物動態パラメータ (n=8)

	AUC ₀₋₄₈₀ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	AUC _{0-\infty} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	CL/F (mL/hr)	t _{1/2} (hr)
10mg S.C.	76.5±33.4	78.6±33.7	474±230	43.5±19.2	153.1±73.5	87.6±18.1
25mg S.C.	222.3±91.9	227.3±91.9	1415±761	52.5±16.9	134.5±78.1	86.3±22.5
50mg S.C.	412.0±95.7	419.6±98.7	2668±684	49.5±16.3	125.0±28.6	77.9±10.3

平均値±標準偏差

8名の健康成人男子に、50mg を単回皮下投与したときの結果から、エタネルセプトの薬物動態は良好な線形性を示した。

②外国人における成績

米国の健康成人に、エタネルセプト 10mg、25mg 又は 50mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表VII-7 の通りで、日本人健康成人の値とほぼ同様であった^{13,14)}。

表VII-7 薬物動態パラメータ

	n	AUC ₀₋₄₈₀ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	CL/F (mL/hr)	t _{1/2} (hr)
10mg S.C.	6	79.0±24.4	81.7±24.6	425±205	66±22	132±41	92±8
25mg S.C.	26	241.7±76.0	245.2±76.6	1650±660	49±17	113.8±42	72.1±13.6
50mg S.C.	28	460±179	502±196	3440±1920	48±21	118±52	78.0±17.4

平均値±標準偏差

米国の健康成人 33 名を対象に実施した生物学的同等性試験¹⁵⁾の結果、エンブレル[®]皮下注 25mg シリンジ 0.5mL は、調製したエンブレル[®]皮下注用 25mg (凍結乾燥製剤) と生物学的に同等であることが確認された (外国人データ)。

2) 反復投与 (エンブレル[®]皮下注用 25mg)

〈関節リウマチ患者〉

①週 2 回投与

日本人関節リウマチ患者 99 名に 10mg 又は 25mg のエタネルセプトを 1 週間に 2 回 12 週間皮下投与したときの平均血清中エタネルセプト濃度 (トラフ値) は、投与開始 1 ヶ月後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持していた (表VII-8)。また、52 週間投与したときの血清中濃度も 12 週間投与時と同様であり、長期投与による薬物動態への影響はみられなかった。

②週 1 回投与¹⁶⁾

日本人関節リウマチ患者に 50mg のエタネルセプトを 1 週間に 1 回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、25mg のエタネルセプトを 1 週間に 2 回皮下投与したときと同様であり、また、25mg のエタネルセプトを 1 週間に 1 回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、10mg のエタネルセプトを 1 週間に 2 回皮下投与したときとほぼ同様であった。

〈若年性特発性関節炎患者〉

日本人若年性特発性関節炎患者 13 名に 0.2mg/kg、21 名に 0.4mg/kg のエタネルセプトを 1 週間に 2 回 12 週間皮下投与したときの血清中エタネルセプト濃度 (トラフ値) は、投与開始 2 週間後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持しており、反復投与による薬物動態への影響はみられなかった (表VII-8)。

0.2mg/kg 又は 0.4mg/kg 投与における日本人若年性特発性関節炎患者の血清中エタネルセプト濃度のトラフ値の範囲は、それぞれ関節リウマチ患者の 10mg 及び 25mg 投与とほぼ同様であった。0.2mg/kg 週 2 回投与におけるトラフ濃度は 0.4mg/kg 週 2 回投与のほぼ 1/2 であった。

注) バイアル製剤のみ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者への効能又は効果を有している。

表VII-8 エタネルセプト反復投与における関節リウマチ患者及び若年性特発性関節炎患者の血清中エタネルセプト濃度（トラフ値）

	試験 (投与量)	血清中エタネルセプト濃度（トラフ値）(ng/mL)			
		2週評価日	4週評価日	8週評価日	12週評価日
関節リウマチ患者	202-JA (10mg)	—	950±476 (48)	1017±572 (45)	982±415 (45)
	202-JA (25mg)	—	2221±1124 (48)	2447±993 (47)	2590±1000 (47)
若年性特発性 関節炎患者	208-JA (0.2mg/kg)	1299±449 (13)	1005±723 (12)	1057±481 (12)	1183±442 (11)
	204 (0.4mg/kg)	2941±875 (21)	2217±1169 (21)	2871±1052 (20)	3269±1265 (21)

(平均値±標準偏差 (n))

(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

表VII-9 健康成人を対象とした単回皮下投与時の消失速度定数 (Kel) ⁹⁾

投与被験者 (例数)	投与量	Kel (/hr)
健康成人男性 (55)	エタネルセプトBS皮下注用25mg 「MA」 0.2 mg/kg	0.0074 ± 0.0014
健康成人男性 (52)		0.0076 ± 0.0013
健康成人男性 (53)	エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL 「MA」 0.2 mg/kg	0.0077 ± 0.0014
健康成人男性 (50)	エタネルセプトBS皮下注用10mg 「MA」 0.2 mg/kg	0.0076 ± 0.0012

Mean ± S.D.

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路
〈本剤〉
該当資料なし

〈エンブレル[®]〉

エタネルセプトが TNF に結合すると、複合体はアミノ酸の再循環又は胆汁及び尿への排泄のいずれかによってペプチド経路及びアミノ酸経路を通じて代謝されると推察される。

(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

〈本剤〉

該当資料なし

〈エンブレル®〉

エタネルセプトを単回皮下投与した場合、エタネルセプトの尿中への排泄はほとんど認められなかった。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

〈エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」 /皮下注用 25mg 「MA」〉

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。[2.3、8.1、8.2、8.7、8.8、9.1.2、9.1.3、11.1.2 参照]

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。

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]

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（LG-ECCL003 試験）、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験（LG-ECCL002 試験）より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

〈エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」 〉

〈エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」 〉

1. 警告

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。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

[解説]

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（LG-ECCL003 試験）、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験（LG-ECCL002 試験）より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

2. 禁忌内容とその理由

〈全製剤共通〉

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〕

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（LG-ECCL003 試験）、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験（LG-ECCL002 試験）より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

〈全製剤共通〉

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（エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」/皮下注用 25mg 「MA」：14.2.1 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〕

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（LG-ECCL003 試験）、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験（LG-ECCL002 試験）より、本剤とエンブレル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、エンブレル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. 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

〈全製剤共通〉

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

定期的な問診を行うなど、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]

健康成人を対象とした海外第I相試験（LG-ECCL003 試験）、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第III相試験（LG-ECCL002 試験）より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

(2) 腎機能障害患者

該当しない

(3) 肝機能障害患者

該当しない

(4) 生殖能を有する者

該当しない

(5) 妊婦

〈エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」 /皮下注用 25mg 「MA」 〉

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】

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (LG-ECCL003 試験)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (LG-ECCL002 試験) より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

〈エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」 〉

〈エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」 〉

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においては、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】

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (LG-ECCL003 試験)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (LG-ECCL002 試験) より、本剤とエンブレル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、エンブレル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) 授乳婦

〈全製剤共通〉

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】

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (LG-ECCL003 試験)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (LG-ECCL002 試験) より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

(7) 小児等

〈エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」 /皮下注用 25mg 「MA」〉

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】

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (LG-ECCL003 試験)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (LG-ECCL002 試験) より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

〈エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」〉

〈エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」〉

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (LG-ECCL003 試験)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (LG-ECCL002 試験) より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

(8) 高齢者

〈全製剤共通〉

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】

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (LG-ECCL003 試験)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (LG-ECCL002 試験) より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

7. 相互作用

〈全製剤共通〉

10. 相互作用		
10.1 併用禁忌（併用しないこと） 該当しない		
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]

健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（LG-ECCL003 試験）、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（LG-ECCL002 試験）より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

8. 副作用

〈全製剤共通〉

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

〈全製剤共通〉

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]

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (LG-ECCL003 試験)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (LG-ECCL002 試験) より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

(2) その他の副作用

<全製剤共通>

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、齦歯、胃部不快感、消化性潰瘍	咽頭不快感、口唇炎 (口角炎等)、腹部膨満、歯痛、歯髄炎、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔、腭炎	
投与部位	注射部位反応 ^{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	

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
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)	
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おそれがある。
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。

[解説]

健康成人を対象とした海外第I相試験(LG-ECCL003試験)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第III相試験(LG-ECCL002試験)より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

◆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¹⁾

●副作用発現頻度一覧表

安全性評価対象例数	187例	副作用発現例数 (%)	96例 (51.3%)
-----------	------	-------------	-------------

副作用*	発現例数	発現率 (%)
感染症及び寄生虫症	59	31.6
鼻咽頭炎	27	14.4
上気道感染	7	3.7
気管支炎	7	3.7
潜伏結核	5	2.7
インフルエンザ	4	2.1
肺炎	4	2.1
膀胱炎	3	1.6
口腔ヘルペス	3	1.6
帯状疱疹	2	1.1
胃腸炎	2	1.1
副鼻腔炎	2	1.1
急性腎盂腎炎	2	1.1
咽頭炎	1	0.5
蜂巣炎	1	0.5
扁桃炎	1	0.5
急性副鼻腔炎	1	0.5
β溶血性レンサ球菌感染	1	0.5
結膜炎	1	0.5
麦粒腫	1	0.5
感染性皮膚嚢腫	1	0.5
乳腺炎	1	0.5
中耳炎	1	0.5
咽頭扁桃炎	1	0.5
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	0.5
サイトメガロウイルス性肺炎	1	0.5
インフルエンザ性肺炎	1	0.5
歯髄炎	1	0.5
細菌性扁桃炎	1	0.5
尿路感染	1	0.5
尿路性敗血症	1	0.5
ウイルス性上気道感染	1	0.5
外陰部膣カンジダ症	1	0.5

作用*	発現例数	発現率 (%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	22	11.8
注射部位紅斑	10	5.3
注射部位そう痒感	7	3.7
注射部位腫脹	4	2.1
注射部位内出血	3	1.6
注射部位発疹	1	0.5
発熱	1	0.5
注射部位疼痛	1	0.5
疲労	1	0.5
注射部位出血	1	0.5
胸痛	1	0.5
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	14	7.5
間質性肺疾患	3	1.6
上気道の炎症	3	1.6
口腔咽頭痛	3	1.6
咳嗽	2	1.1
鼻漏	2	1.1
喘息	1	0.5
急性呼吸窮迫症候群	1	0.5
アレルギー性鼻炎	1	0.5
声帯ポリープ	1	0.5
胃腸障害	11	5.9
下痢	2	1.1
便秘	2	1.1
腹痛	1	0.5
慢性胃炎	1	0.5
胃潰瘍	1	0.5
裂肛	1	0.5
齲歯	1	0.5
口内乾燥	1	0.5
消化不良	1	0.5
腸炎	1	0.5
胃ポリープ	1	0.5
びらん性胃炎	1	0.5
食道狭窄	1	0.5
嘔吐	1	0.5

副作用*	発現例数	発現率 (%)
皮膚及び皮下組織障害	10	5.3
発疹	2	1.1
蕁麻疹	1	0.5
湿疹	1	0.5
脱毛症	1	0.5
水疱	1	0.5
薬疹	1	0.5
結節性紅斑	1	0.5
爪の障害	1	0.5
皮膚疼痛	1	0.5
多形日光疹	1	0.5
臨床検査	9	4.8
白血球数減少	5	2.7
肝機能検査値上昇	2	1.1
肝酵素上昇	1	0.5
二本鎖 DNA 抗体陽性	1	0.5
好中球数減少	1	0.5
血液及びリンパ系障害	8	4.3
白血球減少症	2	1.1
大球性貧血	2	1.1
リンパ節症	2	1.1
リンパ球減少症	1	0.5
鉄欠乏性貧血	1	0.5
白血球増加症	1	0.5
好中球増加症	1	0.5

副作用*	発現例数	発現率 (%)
肝胆道系障害	5	2.7
肝機能異常	5	2.7
神経系障害	4	2.1
浮動性めまい	2	1.1
頭痛	2	1.1
頭蓋内動脈瘤	1	0.5
記憶障害	1	0.5
耳及び迷路障害	4	2.1
回転性めまい	3	1.6
突発性難聴	1	0.5
筋骨格系及び結合組織障害	2	1.1
筋力低下	1	0.5
関節リウマチ	1	0.5
精神障害	2	1.1
不眠症	2	1.1
眼障害	1	0.5
霧視	1	0.5
血管障害	1	0.5
循環虚脱	1	0.5
心臓障害	1	0.5
急性心不全	1	0.5
腎及び尿路障害	1	0.5
白血球尿	1	0.5

* : MedDRA/J Ver19.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

〈エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」 /皮下注用 25mg 「MA」〉

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日局注射用水 1mL をゆっくりとバイアル内に注入する。内容物を泡立て過ぎないように注意し、ゆるやかに渦をまくように回しながら溶解すること。激しく振とうしないこと。本剤は完全に溶解するまで、数分から 10 分程度の時間を要する。

14.1.2 溶解後は速やかに使用すること（なお、溶解後やむをえず保存する場合は、2～8℃で保存し、6 時間以内に使用すること。保存した注射液は、投与約 15～30 分前に室温に戻しておくこと）。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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]

14.2.2 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。

[解説]

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（LG-ECCL003 試験）、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（LG-ECCL002 試験）より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

〈エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」〉

〈エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」〉

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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 本剤は、1 回の投与量が 25mg 又は 50mg の患者にのみ投与すること。

14.2.2 本剤は、1 回で全量を使用する製剤であり、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]

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（LG-ECCL003 試験）、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（LG-ECCL002 試験）より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

〈全製剤共通〉

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（ $\geq 1:40$ ）、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¹⁷⁾。[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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。[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Ⅷ-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Ⅷ-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		全例の追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍	
		観察例数	予測例数		観察例数	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Ⅷ-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Ⅷ-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		全例の追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍	
		観察例数	予測例数		観察例数	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]

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (LG-ECCL003 試験)、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (LG-ECCL002 試験) より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

〈全製剤共通〉

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]

健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（LG-ECCL003 試験）、関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（LG-ECCL002 試験）より、本剤とエンブレル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、エンブレル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。

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
該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験²⁰⁾

本剤 1、5、15mg/kg を各群雌雄各 4 例のカニクイザルに週 2 回 13 週間皮下投与する間欠投与毒性試験を、Enbrel[®] ※1) 15mg/kg 投与群を比較対照として実施した。投与終了後 4 週間休薬する回復試験群を対照群、本剤及び Enbrel[®] ※1) の 15mg/kg 投与群に雌雄各 2 例設定した。

本剤投与群で、薬理作用（TNF α 中和作用）に起因すると考えられる胚中心におけるリンパ球密度の減少（腸間膜リンパ節、顎下リンパ節及びパイエル板の二次濾胞、白脾髄）、CD20 陽性反応の減少（脾臓、腸間膜リンパ節）及び CD68 陽性反応の減少（脾臓、胸腺）が認められたが、その他の薬物投与による全身性変化は認められなかった。これらの変化はいずれも回復又は回復傾向を示した。以上より、本剤の全身における無毒性量は 15mg/kg と推定された。これらの変化は Enbrel[®] ※1) 投与群でも認められ、変化の発現頻度及び程度に顕著な差はなかった。

※1) Enbrel[®]：韓国で承認されたエタネルセプト（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

1) 局所刺激性

カニクイザルにおける間欠投与毒性試験で実施した投与部位の病理組織学的検査において、1mg/kg から刺激性変化（真皮及び皮下組織血管周囲の単核細胞浸潤、皮筋の変性、皮下組織の出血、炎症性細胞浸潤）が認められたことから、局所刺激性に関する無毒性量は 1mg/kg 未満と推定された。これらの刺激性変化は Enbrel[®] ※1) 投与群でも認められ、変化の発現頻度及び程度に顕著な差はなかった。

※1) Enbrel[®] : 韓国で承認されたエタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

2) がん原性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：

製品名	規制区分
エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
エタネルセプト BS 皮下注用 25mg 「MA」	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」	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

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 1]：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

製品名	有効期限
エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」	60 箇月
エタネルセプト BS 皮下注用 25mg 「MA」	60 箇月
エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」	36 箇月
エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」	36 箇月
エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」	36 箇月
エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」	36 箇月

3. 貯法・保存条件

製品名	貯法
エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」	凍結を避け、2～8℃で保存
エタネルセプト BS 皮下注用 25mg 「MA」	凍結を避け、2～8℃で保存
エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」	遮光保存、凍結を避け、2～8℃で保存
エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」	遮光保存、凍結を避け、2～8℃で保存
エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」	遮光保存、凍結を避け、2～8℃で保存
エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」	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

〈エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」 /皮下注用 25mg 「MA」〉

凍結を避けること。

〈エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」〉

〈エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」〉

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。

(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 1.1、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項 8.1、8.9、「VIII. 8. 副作用」の項 (1) 11.1.4、「VIII. 11. 適用上の注意」、「X. 3. 貯法・保存条件」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

患者用資材：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

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。

6. 包装

エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」	: バイアル : 4 本
エタネルセプト BS 皮下注用 25mg 「MA」	: バイアル : 4 本
エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」	: シリンジ : 0.5mL×4 本 (29G 固定注射針付き)
エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」	: シリンジ : 1.0mL×2 本 (29G 固定注射針付き)
エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」	: キット : 0.5mL×1 本 (29G 固定注射針付き)
エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」	: キット : 1.0mL×1 本 (29G 固定注射針付き)

7. 容器の材質

エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」 /皮下注用 25mg 「MA」

バイアル	: 硬質ガラス
ゴム栓	: ブチルゴム

エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」

シリンジバレル	: 硬質ガラス、シリコン
29 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)	: 熱可塑性エラストマー
リジッドシールド	: ポリプロピレン
プランジャーストッパー (ゴム栓)	: 臭化ブチルゴム
プランジャーロッド	: ポリスチレン
バックストップアダプター	: ポリプロピレン

エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」 /皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」

シリンジバレル	: 硬質ガラス、シリコン
29 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)	: 熱可塑性エラストマー
リジッドシールド	: ポリプロピレン
プランジャーストッパー (ゴム栓)	: 臭化ブチルゴム
医薬品・ワクチン用注入器	: アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン、ステンレス、ポリカーボネート、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・皮下注用 25mg、エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL・皮下注 50mg シリンジ 1.0mL、エンブレル皮下注 25mg ペン 0.5mL・50mg ペン 1.0mL

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

9. 国際誕生年月日

2018年1月19日

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 皮下注用 10mg 「MA」	2018年1月19日	23000AMX00005000
エタネルセプト BS 皮下注用 25mg 「MA」	2018年1月19日	23000AMX00006000
エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」	2018年1月19日	23000AMX00007000
エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」	2018年1月19日	23000AMX00008000
エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」	2019年8月6日	30100AMX00161000
エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」	2018年1月19日	23000AMX00009000

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 皮下注用 10mg 「MA」	2018年5月30日
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 25mg ペン 0.5mL 「MA」	2019年12月13日
エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」	2018年5月30日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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 皮下注用 10mg 「MA」	126348001	3999448D1024	622634801
エタネルセプト BS 皮下注用 25mg 「MA」	126349701	3999448D2020	622634901
エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」	126350301	3999448G1020	622635001
エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」	126351001	3999448G2027	622635101
エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」	199063801	3999448G4020	629906301
エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」	199127701	3999448G3023	622635201

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 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、「診療報酬の算定方法」（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表（以下、「医科点数表」という。）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。

② エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」、同皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」及び同皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」は注射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」注入器注射針加算は算定できないものであること。

（平成 30 年 5 月 29 日付 保医発 0529 第 1 号）

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 持田製薬社内資料：国際共同第Ⅲ相試験
- 2) 持田製薬社内資料：安定性試験
- 3) Takeuchi, T. et al. : Mod. Rheumatol. 2013 ; 23 (4) : 623-633 [AYM190062]
- 4) Moreland, L. W. et al. : N. Engl. J. Med. 1997 ; 337 (3) : 141-147 [AYM190063]
- 5) Moreland, L. W. et al. : Ann. Intern. Med. 1999 ; 130 (6) : 478-486 [AYM190064]
- 6) Genovese, M. C. et al. : Arthritis. Rheum. 2002 ; 46 (6) : 1443-1450 [AYM190065]
- 7) Lovell, D. J. et al. : N. Engl. J. Med. 2000 ; 342 (11) : 763-769 [AYM190068]
- 8) 持田製薬社内資料：海外第Ⅰ相試験
- 9) 持田製薬社内資料：生物学的同等性試験
- 10) 持田製薬社内資料：薬理試験-*in vitro*薬理作用-
- 11) 持田製薬社内資料：薬理試験-マウス関節炎モデルにおける有効性の検討-
- 12) Kawai, S. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2006 ; 46 (4) : 418-423 [AYM190058]
- 13) Korth-Bradley, J. et al. : Ann. Pharmacother. 2000 ; 34 (2) : 161-164 [AYM190059]
- 14) エンブレル[®]皮下注用 25mg 申請資料概要：生物学的同等性試験結果（2005年1月19日承認、へ、3.2.1)
- 15) Sullivan, J. T. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2006 ; 46 (6) : 654-661 [AYM190060]
- 16) Takeuchi, T. et al. : Mod. Rheumatol. 2015 ; 25 (2) : 173-186 [AYM190061]
- 17) Fisher, C. J. et al. : N. Engl. J. Med. 1996 ; 334 (26) : 1697-1702 [AYM170351]
- 18) Mann, D. L. et al. : Circulation. 2004 ; 109 (13) : 1594-1602 [AYM170352]
- 19) Chung, E. S. et al. : Circulation. 2003 ; 107 (25) : 3133-3140 [AYM170353]
- 20) 持田製薬社内資料：毒性試験-反復投与毒性試験-

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
韓国
2. 海外における臨床支援情報
該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

