

平成29年11月6日
厚生労働省専用第15会議室
午後5時から

薬事・食品衛生審議会
医薬品部会
第二次

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品アレサガテープ4mg及び同テープ8mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品デュピクセント皮下注300mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品ネイリンカプセル100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品テセントリク点滴静注1200mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」、同皮下注用25mg「MA」、同皮下注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」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 ニボルマブ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品アディノベイト静注用250、同静注用500、同静注用1000及び同静注用2000の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品キイトルーダ点滴静注20mg及び同点滴静注100mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」、同皮下注用25mg「MA」、同皮下注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」の製造販売承認について
- 議題4 優先審査指定品目の審査結果について
- 議題5 医療用医薬品の再審査結果について
(レミケード点滴静注用100)
(オーキシス9 μ gタービュヘイラー28吸入及び同タービュヘイラー60吸入)
(フィニボックス点滴静注用0.25g、同点滴静注用0.5g及び同キット点滴静注用0.25g)
(ファムビル錠250mg)
(スーテントカプセル12.5mg)

4. その他

- 議題1 最適使用推進ガイドラインについて

5. 閉会

平成29年11月6日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	アレサガテープ4 mg 同 テープ8 mg	久光製薬㈱	製販 製販	承認 承認	エメダスチン フマル酸塩	アレルギー性鼻炎を効能・効果とする新投与経路医薬品	—	6年	原体：劇薬 (指定済み) 製剤：非該当
2	審議	デュピクセント皮下注300mgシリンジ	サノフィ㈱	製販	承認	デュピルマブ (遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体：劇薬 (指定予定) 製剤：劇薬 (指定予定)
3	審議	ネイリンカプセル100 mg	佐藤製薬㈱	製販	承認	ホスラプロナ ゾール L-リシ ンエタノール 付加物	爪白癬を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体：非該当 製剤：非該当
4	審議	テセントリク点滴静注1200mg	中外製薬㈱	製販	承認	アテンリズマ ブ(遺伝子組 換え)	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体：劇薬 (指定予定) 製剤：劇薬 (指定予定)
1	報告	アディノバイト静注用250 同 静注用500 同 静注用1000 同 静注用2000	バクスアルタ㈱	製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変	ルリオクトコグ アルファ ペ ゴル(遺伝子 組換え)	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品	—	残余 (平成 36年3 月27日 まで)	原体：非該当 製剤：非該当
2	報告	キイトルーダ点滴静注20mg 同 点滴静注100mg	MSD㈱	製販	一変 一変	ベムプロリス マブ(遺伝子 組換え)	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の効能・効果を追加とする新効能医薬品	—	残余 (平成 34年10 月18日 まで)	原体：劇薬 (指定済み) 製剤：劇薬 (指定済み)
3	報告	エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」 同 皮下注用25mg「MA」 同 皮下注25mgシリンジ 0.5mL「MA」 同 皮下注50mgシリンジ 1.0mL「MA」 同 皮下注50mgペン 1.0mL「MA」	持田製薬㈱	製販 製販 製販	承認 承認 承認	エタネルセプト (遺伝子組 換え)[エタ ネルセプト後 続1]	既存治療で効果不十分な、関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎を効能・効果とするペイオ後続品	—	—	原体：劇薬 (指定予定) 製剤：劇薬 (指定予定)

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
久光製薬株式会社	アレサガテープ 4 mg、同テープ 8 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	エメダスチンフマル酸塩	
効能・効果	アレルギー性鼻炎	
用法・用量	通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として1回4 mgを胸部、上腕部、背部又は腹部のいずれかに貼付し、24時間毎に貼り替える。なお、症状に応じて1回8 mgに増量できる。	
申請年月日	平成28年12月16日	
申請区分	1- (3) 新投与経路医薬品	
再審査期間	6年	
承認条件	RMP	
その他	なし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2008年に実施された国内疫学調査より、通年性アレルギー性鼻炎及び季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）の有病率はそれぞれ23.4及び26.5%と報告されている。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・既承認のエメダスチンフマル酸塩の経口剤は1日2回の投与が必要であることから、1日1回貼付の薬剤を臨床現場に提供することを目指し、2011年3月より経皮吸収型製剤である本剤の開発が進められ、製造販売承認申請が行われた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アレグラ錠 30 mg、同 60 mg、同 OD 錠 60 mg、同ドライシロップ 5%（フェキソフェナジン塩酸塩）、ザイザル錠 5 mg、同シロップ 0.05%（レボセチリジン塩酸塩）、タリオン錠 5 mg、同 10 mg、同 OD 錠 5 mg、同 OD 錠 10 mg（ベポタスチンベシル酸塩）等 <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・既承認のヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬と同様の位置付けであり、アレルギー性鼻炎に対する治療薬の選択肢の一つとなる薬剤 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・開発なし 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
サノフィ株式会社	デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	デュピルマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎	
用法・用量	通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として 600 mg を投与初日に 1 回皮下投与し、その後は 300 mg を 2 週に 1 回皮下投与する。	
申請年月日	平成 29 年 2 月 21 日	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
承認条件	市販直後調査、RMP	
その他	なし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、掻痒のある湿疹を主病変とする疾患である。アトピー性皮膚炎の治療では、皮膚バリア機能の改善や保持のための保湿外用薬を継続的に使用し、皮膚の炎症に対してステロイド外用薬（以下、「TCS」）、タクロリムス外用薬（以下、「TCI」）等の抗炎症外用薬を使用することが推奨されている。これらの治療で効果不十分な患者に対しては、免疫抑制剤である経口シクロスポリンの間欠投与が行われており、さらに、急性増悪や重症・最重症の寛解導入に経口ステロイド薬が使用されることもある。 ・2014 年までの厚生労働省患者調査より、本邦におけるアトピー性皮膚炎患者数は約 46 万人と推定されている。申請者は、本剤の使用対象患者数を、ピーク時で約 27,000 人と見積もっている。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アトピー性皮膚炎の病態には、インターロイキン（IL）-4 及び IL-13 を介したシグナル伝達経路による 2 型炎症反応（2 型ヘルパー T（Th2）反応を含む）及び Th2 細胞の活性化が重要な役割を果たすと考えられている。2 型炎症反応による重度の掻痒に加え、活性化 Th2 細胞から産生されたサイトカインは、正常表皮分化過程を障害し、表皮最終分化タンパク質の発現を阻害することで、アトピー性皮膚炎における皮膚バリア欠損を惹起し、増大させると考えられている。 ・本剤の有効成分であるデュピルマブ（遺伝子組換え）は、IL-4 受容体のアルファサブユニット（IL-4Rα）に対するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。本剤は、IL-4 受容体及び IL-13 受容体を構成する IL-4Rα に結合し、IL-4 及び IL-13 を介したシグナル伝達を阻害することで、アトピー性皮膚炎に対する薬効が期待される。 ・今般、試験の成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・IL-4Rα サブユニットに対するモノクローナル抗体：IL-4 及び IL-13 はアトピー性皮膚 	

炎の病態形成に関与するサイトカインであり、本薬は IL-4 受容体及び IL-13 受容体を構成する IL-4R α に結合することで、各シグナル伝達を阻害する。

[類薬]

- ・ネオオーラル内用液 10% (シクロスポリン) 他

[臨床上の位置づけ]

- ・TCS、TCI 等の抗炎症外用薬で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者に対して、新たな治療選択肢を提供するもの。

[海外の開発状況]

- ・米国では、抗炎症外用薬との併用は問わず中等症から重症のアトピー性皮膚炎に対する治療薬として 2017 年 3 月に承認され、欧州では 2017 年 10 月に承認された。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
佐藤製薬株式会社	ネイリンカプセル 100 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	
効能・効果	<適応菌種> 皮膚糸状菌（トリコフィトン属） <適応症> 爪白癬	
用法・用量	通常、成人には1日1回1カプセル（ラブコナゾールとして100 mg）を12週間経口投与する。	
申請年月日	平成29年1月27日	
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
承認条件	市販直後調査、RMP	
その他	特になし	
概要	<p>[対象疾患]</p> 爪白癬 ・ 皮膚糸状菌、 <i>Candida</i> 属、 <i>Aspergillus</i> 属、 <i>Fusarium</i> 属等が爪甲や爪床に感染することにより発症する爪真菌症のうち、皮膚糸状菌を原因菌とするものであり、爪の混濁、変形等が認められ、病状が進行すると、爪甲肥厚や鉤彎症を伴い、疼痛や歩行困難等を生じる。 ・ 国内の潜在的な患者数は1,200万人。	
	<p>[開発の経緯]</p> ・ トリアゾール系抗真菌薬であるラブコナゾールの生物学的利用率を高めるために、プロドラッグであるホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物（本剤の有効成分）が開発された。 ・ 爪白癬患者における有効性及び安全性が確認されたとして、今般、製造販売承認申請が行われた。	
	<p>[作用機序・特徴]</p> ・ 活性本体であるラブコナゾールは、真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロールの生合成を阻害することにより、抗真菌活性を示す。	
	<p>[類薬]</p> ・ イトリゾールカプセル 50（イトラコナゾール） ・ ラミシール錠 125 mg（テルビナフィン塩酸塩）	

- ・ クレナフィン爪外用液 (エフィコナゾール)
- ・ ルコナック爪外用液 5% (ルリコナゾール)

[臨床上の位置付け]

- ・ 爪白癬に対する新たな治療選択肢となり得る。

[海外の開発状況]

- ・ 本薬を有効成分とする医薬品が承認されている国及び地域はない (2017 年 8 月時点)。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
中外製薬株式会社	テセントリク点滴静注 1200 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	
用法・用量	通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。	
申請年月日	平成 29 年 2 月 17 日	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
承認条件	全例調査、RMP	
その他	なし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある進行・再発の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者。 本邦における、2015 年の NSCLC の罹患数は約 134,000 人、死亡数は約 77,000 人であった（国立がん研究センターがん対策情報センター、2015 年のがん統計予測）。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> アテゾリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト programmed cell death ligand-1（以下、「PD-L1」）に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と programmed cell death-1 (PD-1) との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> オブジーボ（ニボルマブ（遺伝子組換え））、キイトルーダ（ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））、サイラムザ（ラムシルマブ（遺伝子組換え））、タキソテール/ワンタキソテール（ドセタキセル水和物）、アリムタ（ペメトレキセドナトリウム水和物）等 <p style="text-align: right;">[製剤名（一般名）]</p> <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> 切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つ。 	

[海外の開発状況]

- 2017年7月時点において、本薬は、NSCLCに関する効能・効果にて、13の国又は地域で承認されている。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
バクスアルタ株式会社	アディノベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000	一部変更 部会：報告/分科会：－
一般名	ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）	
効能・効果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制 （変更なし）	
用法・用量	<p>※ 12 歳未満の小児における用法・用量の追加</p> <p>本剤を添付の溶解液 5 mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10 mL/分を超えない速度で注入すること。</p> <p>通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1 kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。</p> <p>定期的に投与する場合、通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1 kg 当たり 40～50 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位に増量できる。<u>12 歳未満の小児には、1 回体重 1 kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1 kg 当たり 80 国際単位を超えない範囲で増量できる。</u></p> <p style="text-align: right;">（取消線部削除、下線部追加）</p>	
申請年月日	平成 28 年 12 月 21 日	
申請区分	1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余期間（平成 36 年 3 月 27 日まで）	
承認条件	なし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 血友病 A (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症) は、血液凝固第 VIII 因子 (以下、「FVIII」) の量的又は質的な欠乏を特徴とする先天性の出血性疾患。 • 平成 28 年度血液凝固異常症全国調査において、血友病 A の患者数は 5,103 例と報告されている。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本薬は、血漿中消失半減期を延長させ、投与頻度を減少させることを目的として、アドベイト静注用の有効成分であるルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）に分子量約 20 kDa のポリエチレングリコール (PEG) を結合させた遺伝子組換え FVIII 製剤であり、平成 28 年 3 月に「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」の効能・効果で承認されている。 • 本申請は、12 歳未満の小児に対する用法・用量追加に係る一変申請である。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本薬の投与により、血漿中の FVIII を補充し、機能不全に陥っていた血液凝固カスケードを進行させ、止血を誘導する。 	

【類薬】

以下の FVIII 製剤が本邦において承認されており、いずれも 12 歳未満に対して使用可能である（用法・用量に年齢制限に係る記載はない）。

製剤名	一般名
コージネイト®FS バイオセット注	オクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
コパールトリイ®静注用	オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）
アドベイト静注用	ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
ノボエイト®静注用	ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
イロクテイト®静注用	エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
クロスエイト MC 静注用	乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子
コンコエイト®-HT	
コンファクト®F 注射用	

【臨床上の位置づけ】

- 類薬と同様の位置付けで、選択肢の 1 つである。

【海外の開発状況】

- 2017 年 7 月時点で、米国、スイス、カナダ、オーストラリア及びコロンビアで承認されており、そのうち米国、スイス、オーストラリア及びコロンビアでは 12 歳未満の適応を取得している。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
MSD 株式会社	キイトルーダ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg	一部変更 部会：報告/分科会：なし
一般名	ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫 PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 (下線部追加)	
用法・用量	<p><根治切除不能な悪性黒色腫> 通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 2 mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</p> <p><切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫> 通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>	
申請年月日	平成 28 年 12 月 22 日	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品	
再審査期間	残余期間（平成 34 年 10 月 18 日まで）	
承認条件	全例調査、RMP	
その他	なし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（以下、「cHL」）患者。 ・ 平成 26 年患者調査（厚生労働省）によると、本邦におけるホジキンリンパ腫の患者数は 2,000 人と推定されており、再発又は難治性の cHL 患者はさらに限られる。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト PD-1 に対するヒト化モノクローナル抗体である。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と PD-L1 との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ オプジーボ（ニボルマブ（遺伝子組換え））、アドセトリス（ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（以下、「ブレンツキシマブ」））等 <p style="text-align: right;">[製剤名（一般名）]</p>	

[臨床上の位置づけ]

- 再発又は難治性の cHL 患者に対する治療選択肢の一つ。

[海外の開発状況]

- 2017年6月時点において、再発又は難治性の cHL に関する効能・効果で、34の国又は地域で承認されている。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
持田製薬株式会社	①エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」、②同皮下注用 25 mg 「MA」、③同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「MA」、④同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL 「MA」、⑤同皮下注 50 mg ペン 1.0 mL 「MA」	新規承認 部会：報告/分科会：－
一般名	エタネルセプト（遺伝子組換え） [エタネルセプト後続 1]	
効能・効果	<p>①② 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</p> <p>③④⑤ 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）</p>	
用法・用量	<p>①② <関節リウマチ> 本剤を日本薬局方注射用水 1 mL 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 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。</p> <p><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 1 mL 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 0.2～0.4 mg/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 25 mg）を上限とすること）</p> <p>③④⑤ <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 1] として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。</p>	
申請年月日	平成 28 年 12 月 27 日	
申請区分	1- (7) バイオ後続品	
再審査期間	－	
承認条件	RMP	
その他	バイオ後続品（先行バイオ医薬品：エンブレル皮下注用 10 mg 他（ファイザー（株）））	
	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 関節リウマチ（70～100 万人、うち生物製剤使用患者 14～20 万人） ・ 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（5,400 人） 	

[開発の経緯]

- 本剤は、エタネルセプト（遺伝子組換え）製剤である「エンブレル皮下注用 10 mg」他を先行バイオ医薬品として開発されたバイオ後続品である。

[作用機序・特徴]

- 本剤は、ヒト IgG1 の Fc 領域にヒト腫瘍壊死因子（TNF）II 型受容体の細胞外ドメイン 2 分子を結合させた融合タンパク質である。TNF α 及び LT α と結合し、それらの作用を阻害することにより薬理作用を発揮すると考えられている。

[類薬]

- エンブレル（エタネルセプト）、レミケード（インフリキシマブ）、インフリキシマブ BS「NK」（インフリキシマブ後続 1）、ヒュミラ（アダリムマブ）等

[製剤名（一般名）]

[臨床上の位置づけ]

- バイオ後続品であることから、エンブレルと同様である。なお、効能・効果、用法、用量もエンブレルと同じである。

[海外の開発状況]

本薬を有効成分とする医薬品が承認されている国及び地域はない（2017 年 10 月時点）。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	ニボルマブ（遺伝子組換え）
申 請 者	小野薬品工業株式会社
予定される効能・効果	悪性胸膜中皮腫
疾 病 の 概 要	悪性胸膜中皮腫は、診断から死亡に至るまでの生存期間中央値は 7.9 カ月と予後不良である。早期に診断された症例では外科的切除を中心に放射線療法、術後化学療法が施行されるものの、大半の症例が診断時には既に進行期に達しており、化学療法が第一選択となる。悪性胸膜中皮腫に対する標準的な一次治療は、ペメトレキセドとシスプラチンの併用療法（PC 療法）であり、化学療法既治療の悪性胸膜中皮腫を効能・効果として日本で承認されている薬剤はない。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が 5 万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性胸膜中皮腫の総患者数は約 2000 人と推計されている。 <p>以上より、5 万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性胸膜中皮腫は、大半の症例が診断時には既に進行期に達しており、化学療法が第一選択となる。 ・ 悪性胸膜中皮腫に対する標準的な一次治療は、PC 療法であり、化学療法歴のない悪性胸膜中皮腫患者に PC 療法を実施したときの全生存期間（OS）は、PC 療法群 12.1 カ月であり、予後不良である。 ・ 悪性胸膜中皮腫に対する薬物治療としては、一次治療として PC 療法が標準治療とされているが、PC 療法に不応又は不耐となった患者において標準的な治療はなく、新たな治療法の開発が切望されている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ PC 療法に不応又は不耐で、前治療歴が 2 レジメンを超えない切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象としたニボルマブの有効性及び安全性を評価する臨床試験が実施された。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

平成29年11月6日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	レミケード点滴静注用100	田辺三菱製薬株式会社	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）	平成21年7月7日	4年	カテゴリー1	—
2	オーキシス9 μgタービュヘイラー28吸入 オーキシス9 μgタービュヘイラー60吸入	アストラゼネカ株式会社	ホルモネローフルモル糖塩水和物	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく症状の緩解	平成24年6月29日	4年	カテゴリー1	—
3	①フィニバックス点滴静注用0.25g ②フィニバックス点滴静注用0.5g ③フィニバックスキット点滴静注用0.25g	塩野薬製薬株式会社	ドリベネム水和物	＜適応薬種＞ トドリベネムに感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌属、腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）、モラクセラ（プラシハメタラ）・カタラーリス、大腸菌、シントロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガナガ属、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、フレボコトラ属 ＜適応症＞ 敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、敗血症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及びひんやり創等の二次感染、関節炎、骨髄炎、骨髄炎（扁桃周囲炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎、前庭膿瘍、腫瘍、慢性呼吸器病気の二次感染（急性性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、肝膿瘍、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、子宮内感染、子宮内膜炎、子宮頸管炎、子宮結合織炎、膈窩感染、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む）、中耳炎、顎骨周辺の感染、膿瘍	①平成17年7月25日 ②平成23年7月11日 ③平成18年3月24日	①8年 ②残糸（平成23年7月11日～平成25年7月24日） ③残糸（平成18年3月24日～平成25年7月24日）	カテゴリー1	—
4	ファミル錠 250 mg	加化成ファーマ株式会社	ファミンクロロピル	帯状疱疹	平成20年4月16日	8年	カテゴリー1	—
5	スーテントカプセル12.5mg	ファイザー株式会社	スニチプリンゴ酸塩	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	平成20年4月16日	8年	カテゴリー1	—

様式3

(新聞発表用)

1	販売名	アディノベイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000
2	一般名	ルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)
3	申請者名	バクスアルタ株式会社
4	成分・含量	1 パリアル中にルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え) 250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位を含有する。
5	用法・用量	<p>本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。</p> <p>通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。</p> <p>定期的に投与する場合、通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1kg 当たり 40～50 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1kg 当たり 60 国際単位に増量できる。<u>12 歳未満の小児には、1 回体重 1kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1kg 当たり 80 国際単位を超えない範囲で増量できる。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加・変更)</p>
6	効能・効果	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制
7	備考	<p>本剤はペグ化遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤であり、今回 12 歳未満の小児血友病患者に関する用法・用量について申請した。</p> <p>添付：添付文書 (案)</p>

** 2017年X月改訂 (第5版)
* 2017年5月改訂

ペグ化遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤
生物由来製品、処方箋医薬品^{注1)}

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 4 9

貯法	凍結を避け、2～8℃で保存すること。
使用期限	製造日より24ヵ月(使用期限は、外箱、ラベルに記載)

**** アディノベイト静注用 250**
アディノベイト静注用 500
アディノベイト静注用 1000
アディノベイト静注用 2000
ADYNOVATE Intravenous
ルリオクトコグアルファペゴル (遺伝子組換え)

	250国際単位	500国際単位	1000国際単位	2000国際単位
** 承認番号	22800AMX00388	22800AMX00389	22800AMX00390	22800AMX00391
** 薬価収載	2016年5月			
販売開始	2016年6月			
国際誕生	2015年11月			

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】**
1バイアル中

成分名	アディノベイト静注用 250	アディノベイト静注用 500	アディノベイト静注用 1000	アディノベイト静注用 2000	
有効成分 (国際単位)	ルリオクトコグアルファペゴル (遺伝子組換え)	250	500	1000	2000
添加物	D-マンニトール	160mg			
	塩化ナトリウム	26.3mg			
	トレハロース水和物	40mg			
	L-ヒスチジン	7.8mg			
	トロメタモール	6.1mg			
	塩化カルシウム水和物	1.2mg			
	ポリソルベート80	0.5mg			
	グルタチオン	0.4mg			
	塩酸	適量			
	水酸化ナトリウム	適量			

添付溶解液: 日局 注射用水	5mL	5mL	5mL	5mL
----------------	-----	-----	-----	-----

色・性状	本剤は白色の粉末であり、溶解液を加えて溶かすと無色澄明の液となる。
pH	6.7～7.3
浸透圧比	1.2～1.6 (生理食塩液に対する比)

本剤はチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株を用いて製造される。また、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーで、マウスモノクローナル抗体を使用している。

【効能・効果】

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

【用法・用量】**

本剤を添付の溶解液5mLで溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。

通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的な投与する場合、通常、成人及び12歳以上の小児には、1回体重1kg当たり40～50国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて1回体重1kg当たり60国際単位に増量できる。12歳未満の小児には、1回体重1kg当たり40～60国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて1回体重1kg当たり80国際単位を超えない範囲で増量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 体重1kg当たり1国際単位 (IU) の本剤を投与することにより、血漿中の第Ⅷ因子レベルが2% (2 IU/dL) 上昇することが見込まれる。必要量は以下の計算式に基づいて算出すること。

$$\text{必要量 [IU]} = \frac{\text{体重 [kg]} \times \text{第Ⅷ因子の目標上昇 [\% 又は IU/dL]} \times 0.5 \text{ [(IU/kg) / (IU/dL)]}}{\text{昇値 [\% 又は IU/dL]}}$$

(2) 出血時に使用する場合は、出血の程度に応じて下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に、個々の症例において投与量及び投与頻度を調整すること。

出血時における投与量及び投与頻度の目安

出血の程度	目標第Ⅷ因子レベル (% 又は IU/dL)	投与量 (IU/kg)	投与頻度
軽度 初期の関節内出血、軽度の筋肉内出血、軽度の口腔内出血	20-40	10-20	12-24時間おきに出血症状消失まで
中等度 中等度の筋肉内出血、口腔内出血、著明な/より広範な関節内出血、及び既知の外傷	30-60	15-30	12-24時間おきに出血症状消失まで
重度 消化管出血、頭蓋内出血、腹腔内出血、胸郭内出血、中枢神経系の出血、咽頭後隙/後腹膜腔又は腸腰筋鞘内の出血、骨折、頭部外傷	60-100	30-60 ^{注2)}	8-12時間おきに出血症状消失まで

^{注2)} 通常、50 IU/kg投与で100% (IU/dL) の第Ⅷ因子レベル上昇が見込まれる。

(3) 周術期に使用する場合は、手術・処置に応じて必要な第Ⅷ因子レベル以上を保つように投与量及び投与頻度を調整すること。

周術期における投与量及び投与頻度の目安

手術の種類	必要な第Ⅷ因子レベル (% 又は IU/dL)	投与量 (IU/kg)	投与頻度
-------	-------------------------	-------------	------

小手術 抜歯を含む	30-60	15-30	8-24時間おきに出血消失まで
大手術 頭蓋内、腹腔内、胸腔内の手術、関節置換術	80-100	40-50	8-24時間おきに創傷治療まで

【使用上の注意】**

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 本剤の成分、マウス又はハムスタータンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 他の血液凝固第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。
- (2) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれる可能性があるため、観察を十分に行うこと。
- (3) 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期(補充療法開始後の比較的早期)や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- (4) 十分な血液凝固第Ⅷ因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ血漿中血液凝固第Ⅷ因子レベルをモニタリングすること。
- (5) 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行え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、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

3. 副作用

治療歴のある12歳以上の重症型血友病A患者を対象とした国際共同臨床試験において、156例中10例(6.4%)に12件の副作用が認められた。主な副作用は頭痛3例(1.9%)であった。(承認時)

治療歴のある12歳未満の重症型血友病A患者を対象とした海外臨床試験において、66例中1例に蕁麻疹(1.5%)が認められた。手術患者を対象とした海外臨床試験において、17例中1例にALT上昇(5.9%)が認められた。(用法・用量追加時)

(1) 重大な副作用(類薬)

ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪心、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状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。[「重要な基本的注意」の項参照]

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満
過敏症		蕁麻疹
胃腸障害		下痢、悪心
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位疼痛
肝胆道系障害		高ビリルビン血症

臨床検査		AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇
筋骨格系および結合組織障害		関節痛
神経系障害	頭痛	
血管障害		潮紅

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。]
- (2) 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。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。]

6. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 調製前に、本剤及び添付溶解液を室温に戻しておくこと。
- 2) 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること。(激しく振とうしないこと)
- 3) 他の製剤と混合しないこと。
- 4) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるため使用しないこと。
- 5) 溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いること。

(2) 投与時

- 1) 溶解した液は、無色澄明である。沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。
- 2) 溶解後は冷蔵せず、室温(30℃以下)にて3時間以内に使用すること。3時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。

(3) 在宅自己注射

- 1) 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温(30℃以下)で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で3ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。
- 2) 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管には十分注意すること。
- 3) 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

7. その他の注意

本剤はvon Willebrand因子を含んでいない。

【薬物動態】**

12歳以上の重症型血友病A患者を対象に、本剤及びルリオクトコグアルファ 45±5 IU/kgを静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。本剤の平均消失半減期はルリオクトコグアルファと比較して1.4倍であった。

パラメータ (平均±SD)	本剤 (26例)	ルリオクトコグ アルファ(26例)
血中半減期[h]	14.3±3.8	10.4±2.2
クリアランス [mL/(kg・h)]	2.8±2.0	4.6±2.2
補正回収率 ²⁾ [(IU/dL)/(IU/kg)]	2.5±0.7	2.4±0.5

AUC _{0-∞} [IU・h/dL]	2073.3±778.4	1168.0±425.4
Vss[dL/kg]	0.5±0.1	0.5±0.2

凝固一段法

その内、日本人患者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

パラメータ (平均(min ; max))	本剤 (2例)	ルリオクトコグ アルファ(2例)
血中半減期[h]	20.6 (17.2 ; 24.0)	12.2 (8.9 ; 15.6)
クリアランス [mL/(kg・h)]	1.6 (1.4 ; 1.7)	3.0 (2.5 ; 3.4)
補正回収率 ^{注3)} [(IU/dL)/(IU/kg)]	2.6 (2.4 ; 2.7)	2.6 (2.6 ; 2.6)
AUC _{0-∞} [IU・h/dL]	2885 (2769 ; 3001)	1602.8 (1278 ; 1928)
Vss[dL/kg]	0.4 (0.4 ; 0.5)	0.5 (0.4 ; 0.5)

凝固一段法

12歳未満の重症型血友病A患者(外国人)を対象に、本剤60±5 IU/kgを静脈内単回投与した際の母集団薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。

パラメータ (平均±SD)	6歳未満 (14例)	6歳～12歳未満 (17例)
血中半減期[h]	11.8±2.4	12.4±1.7
クリアランス [mL/(kg・h)]	3.5±1.3	3.1±0.8
補正回収率 ^{注3)} [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.9±0.5	1.9±0.5
AUC _{0-∞} [IU・h/dL]	1950±758	2010±493
Vss[dL/kg]	0.6±0.1	0.5±0.1

凝固一段法、非線形混合効果モデル

*ノンコンパートメント解析による

注3) 補正回収率=[C_{max}(IU/dL)-投与前の血漿中第Ⅷ因子活性(IU/dL)]/投与量(IU/kg)

【臨床成績】**

1. 定期的な投与(定期補充療法)^{1) 3)}

第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験において、治療歴のある12歳以上の重症型血友病A患者を対象に、定期投与(45±5 IU/kg、週2回(3～4日に1回))及び出血時投与(10～60 IU/kg)における治療効果を多施設非盲検並行群間比較試験により検討した。年間出血回数(中央値)は下表のとおりであり、定期投与を受けた患者のうち40例(39.6%)で出血エピソードを認めなかった。

年間出血回数(中央値)

出血部位/原因	定期投与(101例)	出血時投与(17例)
全ての出血	1.9	41.5
関節内出血	0.0	38.1
非関節内出血	0.0	3.7
自然出血	0.0	21.6
外傷出血	0.0	9.3

海外第Ⅲ相臨床試験において、治療歴のある12歳未満の重症型血友病A患者を対象に定期投与(50±10IU/kg、週2回)による治療効果を多施設非対照非盲検試験により検討した。定期投与を受けた66例について、全ての出血の年間出血回数(中央値)は2.0であり、25例(37.9%)で出血エピソードを認めなかった。

2. 出血時の止血効果^{1) 3)}

治療歴のある12歳以上の重症型血友病A患者118例を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験において、止血治療した518件の出血エピソードのうち、219件(42.3%)が「著効」、279件(53.9%)が「有効」、15件(2.9%)が「やや有効」、3件(0.6%)が「無効」、2件(0.4%)が「不明」であった。輸注1回あたりの投与量の中央値は29.0 IU/kgであった。

3/4

止血効果

	全ての出血	関節内出血	非関節内出血
治療した出血件数	518	394	124
輸注回数	1回	85.5%	85.8%
	2回	10.4%	10.7%
	合計	95.9%	96.4%
有効性評価 著効/有効	96.1%	97.0%	93.5%

治療歴のある12歳未満の重症型血友病A患者66例を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、止血治療した70件の出血エピソードのうち「著効」又は「有効」は90.0%(63件)、1回又は2回の輸注で止血が達成された割合は91.4%(64件)であった。輸注1回あたりの投与量の中央値は46.1 IU/kgであった。

3. 周術期の止血効果⁴⁾

海外第Ⅲ相臨床試験において、治療歴のある重症型血友病Aを有する手術患者15例(大手術11例、小手術4例)での周術期の止血効果は全て「著効」であった。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

血友病Aマウス(FⅧノックアウト)を用いた尾端出血モデル及び頸動脈閉塞モデルにおいて、ルリオクトコグ アルファと比較し止血効果の延長が認められた²⁾。

2. 作用機序

本剤は活性化血液凝固第Ⅸ因子、リン脂質、カルシウムとともに血液凝固第Ⅹ因子を活性化することにより内因性凝固に寄与する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ルリオクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え)

本質：ルリオクトコグ アルファ ペゴルは、2本のポリエチレングリコール鎖(合計の平均分子量：約20,000)がルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)の2または3個のLysにリンカーを介して結合した修飾糖タンパク質(分子量：約330,000)である。

【取扱い上の注意】

【記録の保存】

本剤は特定生物由来製品ではないが、血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名(販売名)、製造番号、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【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。

【包装】**

アディノベイト 静注用 250 : 250国際単位 ×1バイアル
アディノベイト 静注用 500 : 500国際単位 ×1バイアル
アディノベイト 静注用 1000 : 1000国際単位 ×1バイアル
アディノベイト 静注用 2000 : 2000国際単位 ×1バイアル
添付溶解液(日局注射用水5mL)

【主要文献】**

- 社内資料(第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験)
- Turecek P, et al.: Häostaseologie, 2012;32(Suppl 1):S29
- 社内資料(第Ⅲ相小児試験)
- 社内資料(第Ⅲ相手術試験中間報告書)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
パクスアルタ株式会社
〒105-6320 東京都港区虎ノ門一丁目23番1号
TEL : 03(6204)3800

Adynovate及びアディノベイトは、バクスアルタインコーポレイテッドの登録商標です。

Baxalta

製造販売元（輸入元）
バクスアルタ株式会社
東京都港区虎ノ門一丁目23番1号

4/4
24

JLBMAN-SID003

Bax855Ped_報道発表

(新聞発表用)

1	販 売 名	キイトルーダ点滴静注 20 mg、キイトルーダ点滴静注 100 mg
2	一 般 名	ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	MSD 株式会社
4	成 分 ・ 含 量	キイトルーダ点滴静注 20 mg (1 バイアル 0.8 mL 中にペムプロリズマブ (遺伝子組換え) 20 mg 含有) キイトルーダ点滴静注 100 mg (1 バイアル 4 mL 中にペムプロリズマブ (遺伝子組換え) 100 mg を含有)
5	用 法 ・ 用 量	<根治切除不能な悪性黒色腫> 通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 2 mg/kg (体重) を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 <PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、 <u>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</u> > 通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	根治切除不能な悪性黒色腫 PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <u>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	添付文書 (案) を別紙として添付

2017年x月改訂 (第x版)
2017年10月改訂

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

貯法：遮光、2～8℃保存、凍結を避
けること
使用期間：20 mg パイアル：15箇月、
100 mg パイアル：24箇月
使用期限：外箱に表示

—抗悪性腫瘍剤—
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
キイトルーダ®点滴静注
20mg
キイトルーダ®点滴静注
100mg
KEYTRUDA® Injection 20mg, 100mg
ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 製剤

日本標準商品分類番号
874291

	点滴静注20mg	点滴静注100mg
承認番号	22800AMX006 97000	22800AMX0069 6000
薬価収載	2017年2月	
販売開始	2017年2月	
国際誕生	2014年9月	
効能追加	2017年x月	



【警告】

- 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状 (息切れ、呼吸困難、咳嗽等) の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
〔用法・用量に関連する使用上の注意〕「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	キイトルーダ® 点滴静注20 mg	キイトルーダ® 点滴静注100 mg
有効成分	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) ^{註1)}	
含量/容量 ^{註2)} (1パイアル中)	20 mg/0.8 mL	100 mg/4 mL
添加物	L-ヒスチジン (0.24 mg)、L-ヒスチジン 塩酸塩水和物 (1.36 mg)、精製白糖 (56 mg)、ポリソルベ ート80 (0.16 mg)	L-ヒスチジン (1.2 mg)、 L-ヒスチジン塩酸塩水 和物 (6.8 mg)、精製白 糖 (280 mg)、ポリソ レート80 (0.8 mg)
剤形	注射剤 (パイアル)	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比	約0.9 (生理食塩液対比)	
性状	無色～微黄色で澄明～乳白色の液	

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。
注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は23.35 mg/0.934 mL及び106.25 mg/4.25 mLである。

【効能・効果】

根治切除不能な悪性黒色腫
PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

<根治切除不能な悪性黒色腫>

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

<PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

- 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (TPS) について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

<根治切除不能な悪性黒色腫>

通常、成人には、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回2 mg/kg (体重) を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

<PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

通常、成人には、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。〔「警告」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。なお、4週間を超えてGrade 1以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を3週間として再開する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。

		12週間を超える休業後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	AST (GOT) 若しくはALT (GPT) が基準値上限の3~5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍に増加した場合	左記の基準以下に回復するまで、本剤を休業する。12週間を超える休業後も左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> AST (GOT) 若しくはALT (GPT) が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 肝転移がある患者では、AST (GOT) 又はALT (GPT) が治療開始時に Grade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。12週間を超える休業後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2以上の下垂体炎 症候性の内分泌障害 (甲状腺機能低下症を除く) Grade 3以上の甲状腺機能障害 Grade 3以上の高血糖 1型糖尿病 	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。12週間を超える休業後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
	Infusion reaction	<p>Grade 2の場合</p> <p>本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。</p> <p>Grade 3以上の場合又は再発性の Grade 2の場合</p> <p>本剤を直ちに中止し、再投与しない。</p>
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4の副作用 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 12週間を超える休業後も Grade 1以下まで回復しない場合 	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において Grade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休業する。

Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 に準じる

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 [免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。]
 - 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。] (「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)
 - 臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者 [本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤の T細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。[「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照]
- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状 (息切れ、呼吸困難、咳嗽等) の確認及び胸部 X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照]
- 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4等の測定) を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照]
- AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP、ビリルビン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、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照]
- ぶどう膜炎 (虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む) 等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[「副作用」の項参照]
- Infusion reaction があらわれることがある。Infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照]

3. 副作用

<根治切除不能な悪性黒色腫>

- 国内臨床試験
 - 国内第 I 相試験 (KEYNOTE-041試験) で、本剤 2 mg/kg を 3週間間隔で投与された安全性解析対象例 42例中 34例 (81.0%) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、そう痒症 6例 (14.3%)、斑状丘疹状皮疹 6例 (14.3%) 及び倦怠感 5例 (11.9%) であった。(承認時)
- 海外臨床試験
 - 海外第 II 相試験 (KEYNOTE-002試験) で、本剤 2 mg/kg を 3週間間隔で投与された安全性解析対象例 178例中 121例 (68.0%)、及び本剤 10 mg/kg を 3週間間隔で投与された安全性解析対象例 179例中 133例 (74.3%) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、本剤 2 mg/kg の 3週間間隔投与で疲労 40例 (22.5%)、そう痒症 37例 (20.8%) 及び発疹 21例 (11.8%)、本剤 10 mg/kg の 3週間間隔投与で疲労 52例 (29.1%)、そう痒症 42例 (23.5%)、下痢 19例 (10.6%) 及び発疹 18例 (10.1%) であった。
 - 海外第 III 相試験 (KEYNOTE-006試験) で、本剤 10 mg/kg を 2週間間隔で投与された安全性解析対象例 278例中 221例 (79.5%)、及び本剤 10 mg/kg を 3週間間隔で投与された安全性解析対象例 277例中 202例 (72.9%) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、本剤 10 mg/kg の 2週間間隔投与で疲労 58例 (20.9%)、下痢 47例 (16.9%)、発疹 41例 (14.7%)、そう痒症 40例 (14.4%)、無力症 32例 (11.5%)、

及び悪心28例（10.1%）、本剤10 mg/kg の3週間間隔投与で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）であった。（承認時）

<PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）で、本剤2 mg/kg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、及び本剤10 mg/kg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2 mg/kg の3週間間隔投与で疲労46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10 mg/kg の3週間間隔投与で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）であった。（承認時）

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例210例中144例（68.6%）（日本人10例中8例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症26例（12.4%）及び発熱22例（10.5%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患

間質性肺疾患（3.1%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

2) 大腸炎、重度の下痢

大腸炎（1.6%）、重度の下痢（1.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%）、多形紅斑（0.1%）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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 類天疱瘡

類天疱瘡（0.2%）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談し、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

5) 神経障害

末梢性ニューロパチー（0.7%）、ギラン・バレー症候群（0.1%）等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

6) 肝機能障害、肝炎

AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（7.8%）、肝炎（0.7%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

7) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（8.5%）、甲状腺機能亢進症（3.9%）、

甲状腺炎（0.6%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

8) 下垂体機能障害

下垂体炎（0.4%）、下垂体機能低下症（0.3%）等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

9) 副腎機能障害

副腎機能不全（0.4%）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

10) 1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

11) 腎障害

腎不全（0.4%）、尿管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

12) 肺炎

肺炎（0.3%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

13) 筋炎、横紋筋融解症

筋炎（0.3%）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14) 重症筋無力症

重症筋無力症（0.1%）があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

15) 心筋炎

心筋炎（0.1%）があらわれることがあるので、胸痛、CK（CPK）上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

16) 脳炎、髄膜炎

脳炎（0.1%）、髄膜炎（0.1%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

17) 免疫性血小板減少性紫斑病

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明）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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

18) 溶血性貧血

溶血性貧血（頻度不明）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、本剤の

投与を中止し、適切な処置を行うこと。

19) 赤芽球癆

赤芽球癆（頻度不明）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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

20) Infusion reaction

Infusion reaction（2.3%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	10%以上	1~10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少	好酸球増加症、白血球数減少
内分泌障害		血中TSH増加	血中TSH減少
眼障害		眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎
胃腸障害	下痢	悪心、嘔吐、便秘、口内乾燥、腹痛、口内炎	上腹部痛、腹部膨満、消化不良
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、悪寒、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、倦怠感	疼痛、胸痛、粘膜の炎症
感染症及び寄生虫症			肺炎、上気道感染、結膜炎
代謝及び栄養障害		食欲減退、高トリグリセリド血症	低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、高血糖、血中コレステロール増加、高尿酸血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋痙攣、四肢痛	関節炎、筋骨格痛、骨痛、筋骨格硬直
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい	不眠症、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、嗜眠
呼吸器、胸部及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	労作性呼吸困難
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	尋常性白斑、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、紅斑、湿疹、皮膚色素減少、脱毛症	そう痒性皮疹、寝汗、皮膚病変、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、多汗症、乾癬、蕁麻疹、光線過敏性反応、毛髪変色、丘疹、全身性そう痒症、斑状皮疹
血管障害			ほてり、高血圧、潮紅
その他		体重減少	体重増加

頻度は、根治切除不能な悪性黒色腫患者、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者及び再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内試験（KEYNOTE-041試験）、海外試験（KEYNOTE-002及び006試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010、024及び087試験）で本剤2 mg/kg若しくは200 mgを3週間間隔又は10 mg/kgを2週間若しくは3週間間隔で投与した患者で発現した副作用の併合解析結果に基づく。その他の試験及び海外製造販売後で報告された事象は頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の婦人に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報はない。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。

8. 適用上の注意

(1) 調製前

- 凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。
- バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。
- 投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。

(2) 調製時

- 必要量（20 mg バイアルの場合は0.8 mL 以内、100 mg バイアルの場合は4 mL 以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1~10 mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。
- 希釈液は凍結させないこと。
- 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は2~8℃で合計24時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

(3) 投与时

- 本剤は、インラインフィルター（0.2~5 μm）を使用して、30分間かけて静脈内投与する。本剤の急速静注は行わないこと。〔「用法・用量」の項参照〕
- 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

9. その他の注意

- 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

【薬物動態】

血中濃度

(1) 単回投与

国内第I相試験 (KEYNOTE-011試験) で、日本人の進行性固形がん患者に本剤2又は10 mg/kg を単回静脈内持続投与したときの、血清中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間 (2及び10 mg/kg) で概して同様であった。

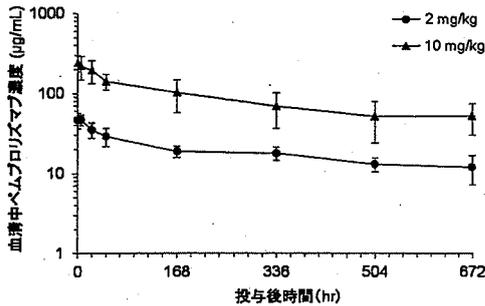


図1 日本人患者の血清中濃度推移 (平均±標準偏差) (KEYNOTE-011試験)

表1 本剤2又は10 mg/kg を単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量 (KEYNOTE-011試験)

	C _{max} (µg/mL)	T _{max} [†] (day)	AUC _{0-28 day} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _z (mL/kg)
本剤 2 mg/kg (3例)	47.4 (18.6)	0.223 (0.00208-0.233)	507 (20.0)	18.4 (56.1) ‡	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
本剤 10 mg/kg (7例)	250 (23.2)	0.00903 (0.000694-0.232)	2219 (32.4)	18.1 (68.4) ‡	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

幾何平均 (幾何変動係数 [%])

†: 中央値 (範囲)

‡: T_{max}を超える t_{1/2}を有する患者1例を平均値に含む

(2) 反復投与

<根治切除不能な悪性黒色腫>

国内第I相試験 (KEYNOTE-041試験) で、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者に本剤2 mg/kgを3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、初回 (サイクル1) 及び投与後21週 (サイクル8) の血清中濃度推移を図2に、サイクル1及びサイクル8の薬物動態パラメータを表2に示す。サイクル8における、本剤のトラフ濃度及びAUC_{0-21 day}の幾何平均は、それぞれ24.5 µg/mL及び797 µg·day/mLであった。本剤のトラフ濃度はサイクル8 (21週) までにおおむね定常状態に到達した。

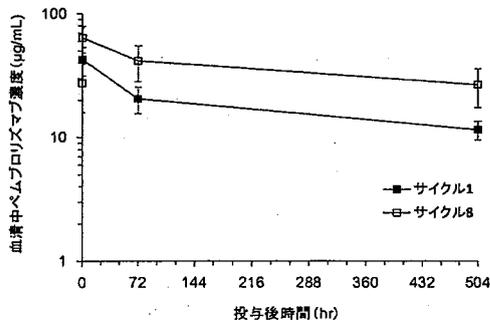


図2 日本人患者のサイクル1及びサイクル8の血清中濃度推移 (平均±標準偏差) (KEYNOTE-041試験)

表2 本剤2 mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量 (KEYNOTE-041試験)

	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	AUC _{0-21 day} (µg·day/mL)	CL (mL/day/kg)
サイクル1 (42例)	40.9 (28.1)	11.3 ^{†‡} (19.0)	393 [†] (18.2)	NA
サイクル8 (28例)	61.8 (24.5)	24.5 ^{§¶} (48.8)	797 [§] (32.4)	2.51 [§] (32.4)

幾何平均 (幾何変動係数 [%])

†: 41例

‡: サイクル2投与前の血清中濃度

§: 25例

¶: サイクル9投与前の血清中濃度

NA: 該当なし

<PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

国際共同第III相試験 (KEYNOTE-024試験) で、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (薬物動態解析対象152例、日本人21例を含む) に、本剤200 mgを3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、日本人及び外国人患者における血清中トラフ濃度推移を図3に示す。初回 (サイクル1) のC_{max}の幾何平均 (幾何変動係数) は67.5 µg/mL (23%) で、投与後21週 (サイクル8) のトラフ濃度[†]の幾何平均 (幾何変動係数) は30.6 µg/mL (50%) であった。

†: サイクル8投与前の血清中濃度

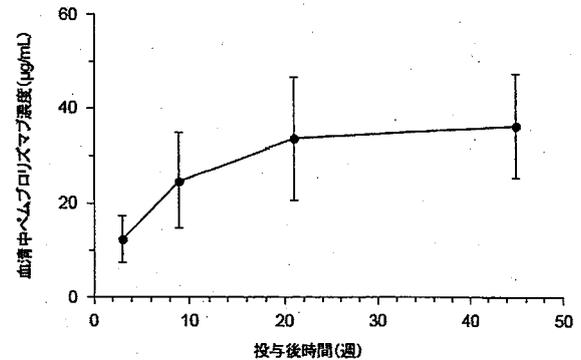


図3 日本人及び外国人患者の血清中トラフ濃度推移 (平均±標準偏差) (KEYNOTE-024試験)

【臨床成績】

<根治切除不能な悪性黒色腫>

1. 国内第I相試験 (KEYNOTE-041試験)

化学療法歴のない又はイピリムマブを含まない2レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者42例 (有効性解析対象37例) を対象に、本剤2 mg/kg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率 [RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] は、24% (95%信頼区間: 12~41) であった。

2. 海外第II相試験 (KEYNOTE-002試験)¹⁾

イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤2 mg/kg 3週間間隔投与及び10 mg/kg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法 (ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル) を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に

安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) とされ、本剤は化学療法と比較して、PFS を有意に延長した (表3、図4及び図5)。

表3 有効性成績 (KEYNOTE-002 試験)

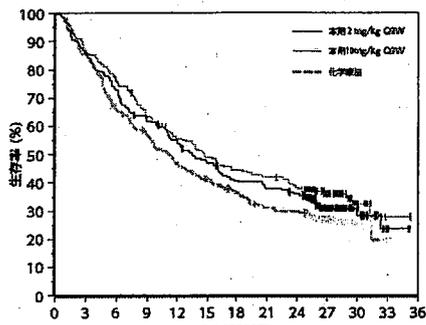
		本剤2 mg/kg Q3W (180例)	本剤10 mg/kg Q3W (181例)	化学療法 (179例)
OS	中央値 [月] (95%信頼区間)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	—
	P値 [§]	0.1173	0.0106	—
PFS [†]	中央値 [月] (95%信頼区間)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	—
	P値 [§]	<0.0001	<0.0001	—

†: RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価

‡: 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

§: 層別ログランク検定

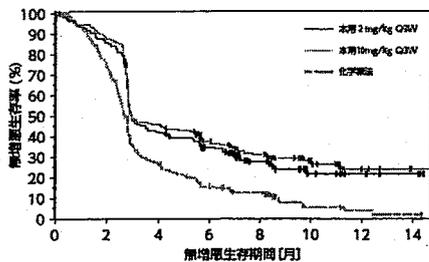
Q3W: 3週間間隔投与



at risk数

生存期間 [月]	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
本剤 2 mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0						
本剤 10mg/kg Q3W	181	138	99	79	67	12	0						
化学療法	179	115	80	60	48	9	0						

図4 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-002 試験)



at risk数

無増悪生存期間 [月]	0	2	4	6	8	10	12	14
本剤 2 mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2
本剤 10mg/kg Q3W	181	158	82	55	39	15	5	1
化学療法	179	128	43	22	15	4	2	1

図5 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-002 試験)

3. 海外第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-006試験)²⁾

イビリムマブによる治療歴のない又はイビリムマブを含まないレジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤10 mg/kg 3週間間隔投与及び10 mg/kg 2週間間隔投与の有効性及び安全性が、イビリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) とされ、本剤はイビリムマブと

比較して、OS 及び PFS を有意に延長した (表4、図6及び図7)。

表4 有効性成績 (KEYNOTE-006 試験)

		本剤10 mg/kg Q3W (277例)	本剤10 mg/kg Q2W (279例)	イビリムマブ (278例)
OS [†]	中央値 [月] (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (13, NE)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	—
	P値 [§]	0.00358	0.00052	—
PFS [†]	中央値 [月] (95%信頼区間)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	—
	P値 [§]	<0.00001	<0.00001	—

†: 中間解析時のデータ: 2015年3月3日カットオフ

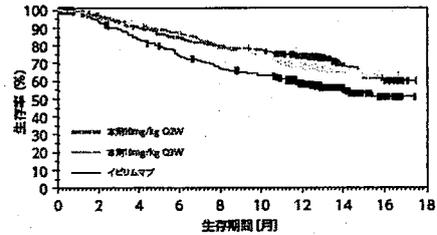
‡: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるイビリムマブとの比較

§: 層別ログランク検定

||: RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価

¶: 中間解析時のデータ: 2014年9月3日カットオフ

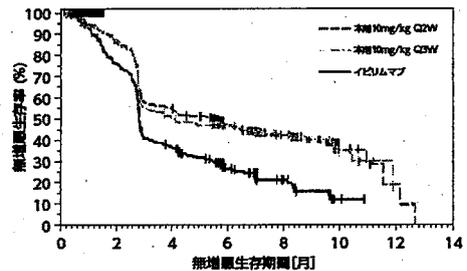
Q3W: 3週間間隔投与、Q2W: 2週間間隔投与、NE: Not Estimated



at risk数

生存期間 [月]	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
本剤10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
本剤10mg/kg Q3W	277	256	251	238	215	202	158	71	18	0
イビリムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

図6 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-006 試験)



at risk数

無増悪生存期間 [月]	0	2	4	6	8	10	12	14
本剤10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
本剤10mg/kg Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
イビリムマブ	278	186	88	42	18	2	0	0

図7 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-006 試験)

<PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

4. 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024試験)³⁾

化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性 (TPS \geq 50%)^{注3)}の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (日本人40例を含む) を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS)、副次評価項目は全生存期間 (OS) とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS 及び OS を有意に延長した (表5、図8及び図9)。

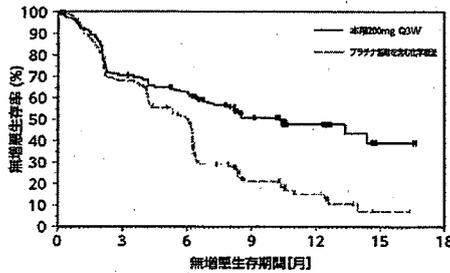
注3) コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」を用いて検査され

た。

表5 有効性成績 (KEYNOTE-024試験)
(PD-L1発現がTPS \geq 50%の患者)

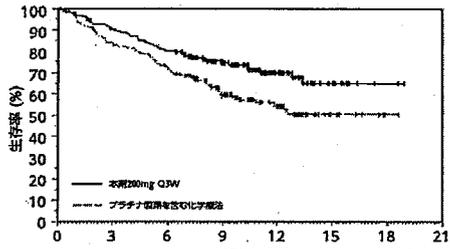
		本剤200 mg Q3W (154例)	プラチナ製剤を含む 化学療法 (151例)
PFS†	中央値 [月] (95%信頼区間)	10.3 (6.7, NE)	6.0 (4.2, 6.2)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.50 (0.37, 0.68)	—
	P値§	<0.001	—
OS†	中央値 [月] (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (9.4, NE)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.60 (0.41, 0.89)	—
	P値§	0.005	—

†: RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡: 層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§: 層別ログランク検定
||: 中間解析時のデータ: 2016年5月9日カットオフ
Q3W: 3週間間隔投与、NE: Not Estimated



at risk数	0	3	6	9	12	15	18
本剤200mg Q3W	154	104	89	44	22	3	1
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1	0

図8 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-024試験)
(PD-L1発現がTPS \geq 50%の患者)



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21
本剤200mg Q3W	154	136	121	82	39	11	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7	1	0

図9 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-024試験)
(PD-L1発現がTPS \geq 50%の患者)

5. 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KEYNOTE-010試験) 4)

プラチナ製剤を含む化学療法歴^{注4)}を有するPD-L1陽性 (TPS \geq 1%)^{注5)}の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (日本人91例を含む)を対象に、本剤2 mg/kg 3週間間隔投与及び10 mg/kg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、ドセタキセルを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) とされ、本剤はドセタキセルと比較して、OSを有意に延長した (表6及び図10)。

注4) EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用

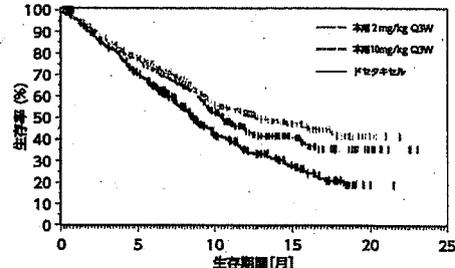
を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

注5) PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」の試作キットを用いて検査された。

表6 有効性成績 (KEYNOTE-010試験)
(PD-L1発現がTPS \geq 1%の患者)

		本剤2 mg/kg Q3W (344例)	本剤10 mg/kg Q3W (346例)	ドセタキセル (343例)
OS	中央値 [月] (95%信頼区間)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
	ハザード比† (95%信頼区間)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	—
	P値‡	<0.001	<0.001	—

†: 層別Cox比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較
‡: 層別ログランク検定
Q3W: 3週間間隔投与



at risk数	0	5	10	15	20	25
本剤2 mg/kg Q3W	344	259	115	49	12	0
本剤10 mg/kg Q3W	346	255	124	56	6	0
ドセタキセル	343	212	79	33	1	0

図10 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-010試験)
(PD-L1発現がTPS \geq 1%の患者)

<再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫>

6. 国際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-087試験)

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (210例、日本人10例を含む)の以下の3つのコホートを対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。

- ・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブベドチンによる治療を受けた患者 (コホート1)
- ・自家造血幹細胞移植非適応であり、かつブレンツキシマブベドチンによる治療を受けた患者 (コホート2)
- ・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブベドチンによる治療 (一次治療又は救済化学療法の一環としてのブレンツキシマブベドチンによる前治療は含まない)を受けていない患者 (コホート3)

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率 [改訂IWG criteria (2007)に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] は、表7のとおりであった。なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも20%であった。

表 7 有効性成績 (KEYNOTE-087 試験)

	コホート1 (69例)	コホート2 (81例)	コホート3 (60例)	
例数 (%)	完全奏効 (CR)	15 (21.7)	18 (22.2)	13 (21.7)
	部分奏効 (PR)	35 (50.7)	35 (43.2)	27 (45.0)
	安定 (SD)	13 (18.8)	9 (11.1)	13 (21.7)
	進行 (PD)	3 (4.3)	17 (21.0)	7 (11.7)
	評価不能	3 (4.3)	2 (2.5)	0
奏効率 (CR+PR) (%) (95%信頼区間)	72.5 (60.4, 82.5)	65.4 (54.0, 75.7)	66.7 (53.3, 78.3)	

【薬効薬理】

作用機序

本薬はヒト PD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンド (PD-L1及び PD-L2) との結合を阻害することにより、腫瘍特異的な細胞傷害性 T 細胞を活性化させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)

Pembrolizumab (Genetical Recombination)

分子量：約149,000

本質：遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト PD-1抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖228番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される447個のアミノ酸残基からなる H鎖2本及び218個のアミノ酸残基からなる L鎖2本で構成される糖タンパク質である。

【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。

<根治切除不能な悪性黒色腫>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

<PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

キイトルーダ®点滴静注20 mg 0.8 mL : 1バイアル
キイトルーダ®点滴静注100 mg 4 mL : 1バイアル

【主要文献】

- 1) Ribas A. et al.: Lancet Oncol., 16: 908, 2015
- 2) Robert C. et al.: N Engl J Med., 372(26): 2521, 2015
- 3) Reck M. et al.: N Engl J Med., 375(19):1823,2016
- 4) Herbst R. et al.: Lancet.,387(10027):1540,2016

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元

MSD 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

販売提携

 大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

(新聞発表用)

1	販売名	① エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」 ② エタネルセプト BS 皮下注用 25mg 「MA」 ③ エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」 ④ エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」 ⑤ エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」
2	一般名	エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1]
3	申請者名	持田製薬株式会社
4	成分・含量	① 1 バイアル中にエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1] として、10 mg 含有 ② 1 バイアル中にエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1] として、25 mg 含有 ③ 1 シリンジ中にエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1] として、25mg 含有 ④ 1 シリンジ中にエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1] として、50mg 含有 ⑤ 1 キット中にエタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1] として、50 mg 含有
5	用法・用量	①② <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) ③④⑤ <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 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。
6	効能・効果	①② 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 ③④⑤ 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)
7	備考	取扱い区分: 1- (7) バイオ後続品 「添付文書 (案)」は、別紙として添付 本剤は、完全ヒト型可溶性 TNF α /LT α レセプター製剤であり、エンブレルのバイオ後続品である。今回、既存治療で効果不十分な関節リウマチおよび多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の効能・効果に対して製造販売承認申請したものである。

		<p>[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。</p> <p>規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品</p>
--	--	---

完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{※1}

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」

Etanercept BS 10mg for S.C. Inj.「MA」
Etanercept BS 25mg for S.C. Inj.「MA」

(エタネルセプト(遺伝子組換え)[エタネルセプト後続1]・注射用凍結乾燥製剤)

	10mg	25mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存

使用期限：直接容器及び外箱に表示

(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。)

注)注意 一医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- 本剤又は先行バイオ医薬品^{※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。
- 感染症
 - 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。
 - 結核
先行バイオ医薬品^{※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^{※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。
- 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^{※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。
- 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。
- (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)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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^{※1}の臨床試験において、先行バイオ医薬品^{※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)
- 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。]
- 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)

【組成・性状】

販売名	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」
成分・含量 (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	エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続1] 25mg
添加物 (1バイアル中)	精製白糖 塩化ナトリウム L-メチオニン 無水リン酸一水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム 水酸化ナトリウム 塩酸	50mg 3.66mg 1.87mg 0.89mg 0.58mg 適量 適量
性状	白色の塊(凍結乾燥製剤)	
pH	6.6～7.2 [10mg/mL日局注射用水]	6.5～7.1 [25mg/mL日局注射用水]
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約1 [10mg/mL日局注射用水]	約1 [25mg/mL日局注射用水]

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。

1 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1]製剤を指す。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

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

(効能・効果に関連する使用上の注意)

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。
- 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)

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。

【用法・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)

(用法・用量に関連する使用上の注意)

- 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、医師により適応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)
- 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。
- 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 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)
- 結核の既往感染者(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)
- 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。]
- 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)

- 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)
- 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪又は再発することがある。](「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
 - 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。
- 先行バイオ医薬品^{註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。
- 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)
- 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)
- 先行バイオ医薬品^{註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。
- 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。(「副作用」の「重大な副作用」の項参照)

また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

- (8) 先行バイオ医薬品^{註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^{註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。
- (11) 先行バイオ医薬品^{註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^{註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^{註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。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ^{註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。

4. 副作用

本剤50mgを週1回投与された関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、安全性解析対象症例187例中96例(51.3%)に副作用及び臨床検査値異常が認められ、主なものは、感染症^{註2)}59例(31.6%)、注射部位反応^{註3)}19例(10.2%)、肝機能検査値上昇8例(4.3%)、白血球減少7例

(3.7%)、発疹4例(2.1%)、間質性肺炎患3例(1.6%)、上気道の炎症3例(1.6%)、口腔咽頭痛3例(1.6%)、回転性めまい3例(1.6%)、貧血3例(1.6%)等であった。(承認時)

注2) 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3) 注射部位の紅斑、そう痒感、腫脹等

(1) 重大な副作用

- 1) 敗血症(0.5%)、肺炎(ニューモシスティス肺炎を含む)(1.6%)、真菌感染症(頻度不明)等の日和見感染症(2.1%)

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、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

2) 結核(頻度不明)

本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的(投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて)を行うことにより、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^{註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)

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)

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、血球食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)

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(1.6%)

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、定期的に関診を行うなど、注意すること。

7) 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(頻度不明)

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)

AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

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)

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) 急性腎不全(頻度不明)、ネフローゼ症候群(頻度不明)

急性腎不全、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(0.5%)

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。

(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
呼吸器	鼻咽頭炎	上気道感染、気管支炎、上気道の炎症、咳嗽、副鼻腔炎、鼻漏	咽頭炎、扁桃炎、喘息	感冒、鼻炎、喀痰、嘔声、鼻閉、血痰、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、肺嚢胞、胸水
皮膚		発疹(湿疹、薬疹)	蕁麻疹、脱毛、爪の異常、光線過敏症	発疹(皮膚炎、紅斑等)、そう痒症、白癬、爪囲炎、膿疱疹、皮膚乾燥、爪感染、膿疱性乾癬、疥癬、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		口腔咽頭痛、胃腸炎、便秘	腹痛、嘔吐、歯髄炎、齦炎	軟便、口内炎、咽喉頭疼痛、悪心、歯周炎、食欲不振、歯肉炎、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、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4)} (紅斑、そう痒感、腫脹、出血斑、疼痛、出血、発疹)			注射部位反応 ^{注4)} (皮膚炎、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		回転性めまい、頭痛、浮動性めまい、不眠		感覚減退(しびれ感等)、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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇等の肝機能検査値上昇		
循環器				高血圧、血圧上昇、動悸、潮紅、期外収縮、頻脈、血管炎(白血球破碎性血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病等)
血液		白血球減少、貧血(大球性、鉄欠乏性を含む)、リンパ節症	好中球増加、白血球増加	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、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5)} 、滑膜炎、肩こり、靭帯障害、関節脱臼、脊椎症
抵抗機構		潜伏結核、インフルエンザ、口腔ヘルペス、帯状疱疹	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			乳腺炎	月経不順
その他			発熱、胸痛、疲労、口渇、中耳炎、自己抗体陽性 ^{注5)}	倦怠感、浮腫(局所性を含む)、出血、胸部X線異常、コレステロール上昇、胸部不快感、脱力感、アルブミン減少、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

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)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5)「その他の注意」参照のこと。

5. 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。

6. 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^{註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^{註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^{註1)}はヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 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)。

8. 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^{註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。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 調製時

- 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)。

(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。

10. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、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^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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¹⁾。

- (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^{註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ヵ月、5.7ヵ月であった)。最初の試験では、先行バイオ医薬品^{註1)}25mg週2回群(308例)及び先行バイオ医薬品^{註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^{註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^{註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^{註1)}25mg週1回群、先行バイオ医薬品^{註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^{註1)}投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった²⁾。

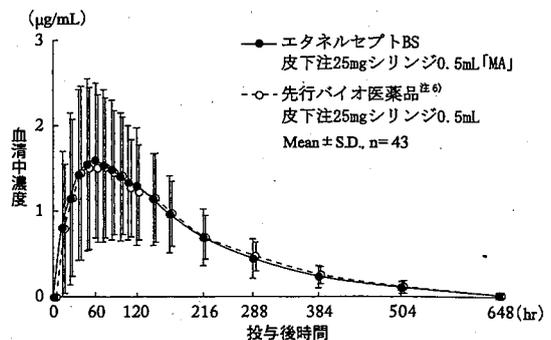
なお、他の抗TNF療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある³⁾。

- (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。

【薬物動態】

血中濃度

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」と先行バイオ医薬品^{註6)}皮下注25mgシリンジ0.5mLを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⁴⁾。



薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·hr/mL)	AUC _{inf} (µg·hr/mL)
エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」	1.77 ± 1.04	345.86 ± 172.82	365.45 ± 171.89
先行バイオ医薬品 ^{註6)} 皮下注25mgシリンジ0.5mL	1.71 ± 1.00	348.14 ± 154.46	370.41 ± 151.95

(Mean ± S. D., n=43)

注6) 先行バイオ医薬品: Enbrel[®](韓国で承認されたエタネルセプト(遺伝子組換え)製剤)

【臨床成績】

国際共同第Ⅲ相試験

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」及び先行バイオ医薬品^{注6)}皮下注50mgシリンジ1.0mL週1回投与の二重盲検比較試験(有効性解析対象症例数329例)における投与24週時の「DAS28-ESR変化量」を示す。主要エンドポイントである投与24週時のDAS28-ESR変化量は、エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」投与群及び先行バイオ医薬品^{注6)}皮下注50mgシリンジ1.0mL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、同等性許容域の範囲内[-0.6, 0.6]に含まれ、両剤の有効性の同等性が確認された⁵⁾。

24週時におけるDAS28-ESR変化量

	エタネルセプトBS皮下注 50mgシリンジ1.0mL「MA」 (164例)	先行バイオ医薬品 ^{注6)} 皮下注50mgシリンジ1.0mL (165例)
DAS28-ESR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変化量の差 [95%信頼区間]	-0.150 [-0.3768, 0.0775]	

注6) 先行バイオ医薬品: Enbrel[®](韓国で承認されたエタネルセプト(遺伝子組換え)製剤)

【薬効薬理】

- TNFファミリーに対する結合親和性(*in vitro*)**
本剤の可溶性及び膜結合型TNF α ならびに可溶性LT α に対する結合親和性は先行バイオ医薬品^{注6), 注7)}と同程度であった⁹⁾。
- TNF α 誘導性細胞傷害に対する阻害活性(*in vitro*)**
本剤はマウス線維芽細胞株WEHI-13VAR細胞においてTNF α 誘導性細胞傷害を抑制し、そのTNF α 中和活性は先行バイオ医薬品^{注6), 注7)}と同程度であった⁹⁾。
- 抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性(*in vitro*)**
レポータージーンアッセイによりADCC活性を検討したところ、本剤及び先行バイオ医薬品^{注6), 注7)}ともにADCC活性が認められ、本剤のADCC活性は先行バイオ医薬品^{注6), 注7)}より高かった⁹⁾。
- 関節炎抑制作用(マウス)**
本剤は反復投与(皮下)することにより、マウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて関節炎の発症を抑制し、その程度は先行バイオ医薬品^{注6)}と同様であった⁷⁾。

注6) 先行バイオ医薬品: Enbrel[®](韓国で承認されたエタネルセプト(遺伝子組換え)製剤)

注7) 先行バイオ医薬品: エンブレル[®](国内で承認されたエタネルセプト(遺伝子組換え)製剤)

【有効成分に関する理化学的知見】

- 一般名: エタネルセプト(遺伝子組換え)
[エタネルセプト後続1]
Etanercept (Genetical Recombination)
[Etanercept Biosimilar 1]
- 化学名: 1-235-Tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236-467-immunoglobulin G1 (human γ 1-chain Fc fragment), dimer
- 本質: エタネルセプト[エタネルセプト後続1]は、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1~235番目はヒト腫瘍壊死因子II型受容体の細胞外ドメイン、また236~467番目はヒトIgG1のFcドメインからなる。エタネルセプト[エタネルセプト後続1]は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エタネルセプト[エタネルセプト後続1]は、467個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質(分子量: 約150,000)である。
- 総アミノ酸数: 934個

【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。

【包装】

エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」: 4バイアル
エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」: 4バイアル

【主要文献】

- 1) Fisher, C. J. et al.: N. Engl. J. Med. 334, 1697(1996)
- 2) Mann, D. L. et al.: Circulation 109, 1594(2004)
- 3) Chung, E. S. et al.: Circulation 107, 3133(2003)
- 4) 持田製薬社内資料(韓国第I相試験)
- 5) 持田製薬社内資料(国際共同第Ⅲ相試験)
- 6) 持田製薬社内資料(薬理試験-*in vitro*薬理作用-)
- 7) 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-)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あゆみ製薬株式会社
〒104-0061 東京都中央区銀座四丁目12番15号
TEL 0120-137-413
受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日・当社休日を除く)

販 売

 あゆみ製薬株式会社
東京都中央区銀座四丁目12番15号

製造販売元



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

日本標準商品分類番号
873999

完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤
 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1}

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」

Etanercept BS 25mg Syringe 0.5mL for S.C. Inj. 「MA」
Etanercept BS 50mg Syringe 1.0mL for S.C. Inj. 「MA」

(エタネルセプト(遺伝子組換え)[エタネルセプト後続1]・注射液)

貯 法：遮光保存、凍結を避け、2～8℃で保存
 使用期限：直接容器及び外箱に表示
 (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。)
 注 意：「取扱い上の注意」の項参照
 注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	25mg	50mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		

【警告】

- 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。
- 感染症
 - 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。
 - 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。
- 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。
- 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。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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)
- 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。]
- 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)

【組成・性状】

販売名	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」
成分・含量 (1シリンジ中)	エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続1] 25mg	エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続1] 50mg
添加物 (1シリンジ中)	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	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
性状	無色～黄色の液	
pH	6.0～6.6	
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約1	

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。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

（効能・効果に関連する使用上の注意）

1. 過去の治療において、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。
2. 本剤とアバセプト（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）

【用法・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。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

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。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らるること。
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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者[本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、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。]（「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整する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^{註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ます。
- (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。（「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^{註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。
- (8) 先行バイオ医薬品^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ^{註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。

4. 副作用

本剤50mgを週1回投与された関節リウマチ患者を対象とした国際共同Ⅲ相試験において、安全性解析対象症例187例中96例（51.3%）に副作用及び臨床検査値異常が認められ、主なものは、感染症^{註2)}59例（31.6%）、注射部位反応^{註3)}19例（10.2%）、肝機能検査値上昇8例（4.3%）、白血球減少7例（3.7%）、発疹4例（2.1%）、間質性肺炎3例（1.6%）、上気道の炎症3例（1.6%）、口腔咽頭痛3例（1.6%）、回転性めまい3例（1.6%）、貧血3例（1.6%）等であった。（承認時）

注2) 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3) 注射部位の紅斑、そう痒感、腫脹等

(1) 重大な副作用

- 1) 敗血症（0.5%）、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）（1.6%）、真菌感染症（頻度不明）等の日和見感染症（2.1%）
- 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、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

2) 結核（頻度不明）

本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、先行バイオ医薬品^{註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）

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）

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）

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（1.6%）

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。

7) 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明）

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）

AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

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）

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) 急性腎不全（頻度不明）、ネフローゼ症候群（頻度不明）

急性腎不全、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(0.5%)

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。

(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
呼吸器	鼻咽頭炎	上気道感染、気管支炎、上気道の炎症、咳嗽、副鼻腔炎、鼻漏	咽頭炎、扁桃炎、喘息	感冒、鼻炎、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、肺炎胞、胸水
皮膚		発疹(湿疹、薬疹)	蕁麻疹、脱毛、爪の異常、光線過敏症	発疹(皮膚炎、紅斑等)、そう痒症、白癬、爪囲炎、膿疱疹、皮膚乾燥、爪感染、膿疱性乾癬、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		口腔咽頭痛、胃腸炎、下痢、便秘	腹痛、嘔吐、歯髄炎、齦炎	軟便、口内炎、咽喉頭疼痛、悪心、歯周炎、食欲不振、歯肉炎、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、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔、肺炎
投与部位	注射部位反応 ^{注4)} (紅斑、そう痒感、腫脹、出血斑、疼痛、出血、発疹)			注射部位反応 ^{注4)} (皮膚炎、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		回転性めまい、頭痛、浮動性めまい、不眠		感覚減退(しびれ感等)、錯感覚(ビリビリ感等)、眠気、味覚異常、手根管症候群、不安、嗅覚異常、四肢異常感覚
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇等の肝機能検査値上昇		
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、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病等)

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液			白血球減少、貧血(大球性、鉄欠乏性を含む)、リンパ節症	好中球増加、白血球増加 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、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、ルーブス様症候群 ^{注5)} 、滑膜炎、肩こり、靭帯障害、関節脱臼、脊椎症
抵抗機構			潜伏結核、インフルエンザ、口腔ヘルペス、帯状疱疹	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				乳腺炎 月経不順
その他			発熱、胸痛、疲労、口渇、中耳炎、自己抗体陽性 ^{注5)}	倦怠感、浮腫(局所性を含む)、出血、胸部X線異常、コレステロール上昇、胸部不快感、脱力感、アルブミン減少、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

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) 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5) 「その他の注意」参照のこと。

5. 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。

6. 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。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 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^{註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。

9. 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) 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

10. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、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^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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¹⁾。
- (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^{註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ヵ月、5.7ヵ月であった)。最初の試験では、先行バイオ医薬品^{註1)}25mg週2回群(308例)及び先行バイオ医

薬品^{註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^{註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^{註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^{註1)}25mg週1回群、先行バイオ医薬品^{註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^{註1)}投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった²⁾。

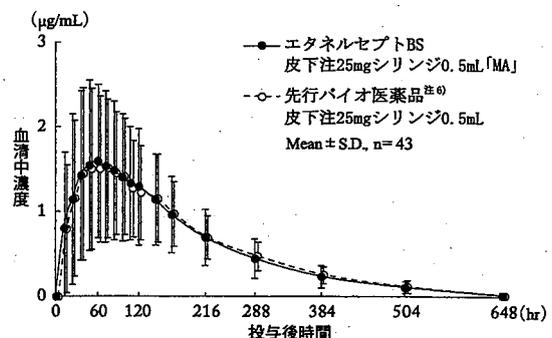
なお、他の抗TNF療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある³⁾。

- (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。

【薬物動態】

血中濃度

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」と先行バイオ医薬品^{註6)}皮下注25mgシリンジ0.5mLを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⁴⁾。



薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·hr/mL)	AUC _{inf} (µg·hr/mL)
エタネルセプトBS皮下注 25mgシリンジ0.5mL「MA」	1.77±1.04	345.86±172.82	365.45±171.89
先行バイオ医薬品 ^{註6)} 皮下注 25mgシリンジ0.5mL	1.71±1.00	348.14±154.46	370.41±151.95

(Mean±S. D., n=43)

注6) 先行バイオ医薬品：Enbrel[®](韓国で承認されたエタネルセプト(遺伝子組換え)製剤)

【臨床成績】

国際共同第Ⅲ相試験

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」及び先行バイオ医薬品^{註6)}皮下注50mgシリンジ1.0mL週1回投与と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変化量」を示す。主要エンドポイントである投与24週時のDAS28-ESR変化量は、エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」投与群及び先行バイオ医薬品^{註6)}皮下注50mgシリンジ1.0mL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、同等性許容域の範囲内[-0.6, 0.6]に含まれ、両剤の有効性の同等性が確認された⁵⁾。

24週時におけるDAS28-ESR変化量

	エタネルセプトBS皮下注 50mgシリンジ1.0mL「MA」 (164例)	先行バイオ医薬品 ^{注6)} 皮下注50mgシリンジ1.0mL (165例)
DAS28-ESR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変化量の差 [95%信頼区間]	-0.150 [-0.3768, 0.0775]	

注6) 先行バイオ医薬品: Enbrel[®](韓国で承認されたエタネルセプト(遺伝子組換え)製剤)

【薬効薬理】

1. TNFファミリーに対する結合親和性(*in vitro*)
本剤の可溶性及び膜結合型TNF α ならびに可溶性LT α に対する結合親和性は先行バイオ医薬品^{注6), 注7)}と同程度であった⁹⁾。
2. TNF α 誘導性細胞傷害に対する阻害活性(*in vitro*)
本剤はマウス線維芽細胞株WEHI-13VAR細胞においてTNF α 誘導性細胞傷害を抑制し、そのTNF α 中和活性は先行バイオ医薬品^{注6), 注7)}と同程度であった⁹⁾。
3. 抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性(*in vitro*)
レポータージーンアッセイによりADCC活性を検討したところ、本剤及び先行バイオ医薬品^{注6), 注7)}ともにADCC活性が認められ、本剤のADCC活性は先行バイオ医薬品^{注6), 注7)}より高かった⁹⁾。
4. 関節炎抑制作用(マウス)
本剤は反復投与(皮下)することにより、マウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて関節炎の発症を抑制し、その程度は先行バイオ医薬品^{注6)}と同様であった⁷⁾。

注6) 先行バイオ医薬品: Enbrel[®](韓国で承認されたエタネルセプト(遺伝子組換え)製剤)

注7) 先行バイオ医薬品: エンブレル[®](国内で承認されたエタネルセプト(遺伝子組換え)製剤)

【有効成分に関する理化学的知見】

- 一般名: エタネルセプト(遺伝子組換え)
[エタネルセプト後続1]
Etanercept (Genetical Recombination)
[Etanercept Biosimilar 1]
- 化学名: 1-235-Tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236-467-immunoglobulin G1 (human γ 1-chain Fc fragment), dimer
- 本質: エタネルセプト[エタネルセプト後続1]は、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1~235番目はヒト腫瘍壊死因子II型受容体の細胞外ドメイン、また236~467番目はヒトIgG1のFcドメインからなる。エタネルセプト[エタネルセプト後続1]は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エタネルセプト[エタネルセプト後続1]は、467個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質(分子量: 約150,000)である。
総アミノ酸数: 934個

【取扱い上の注意】

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

【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。

【包装】

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」: 4シリンジ
エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」: 2シリンジ

【主要文献】

- 1) Fisher, C. J. et al. : N. Engl. J. Med. 334, 1697(1996)
- 2) Mann, D. L. et al. : Circulation 109, 1594(2004)
- 3) Chung, E. S. et al. : Circulation 107, 3133(2003)
- 4) 持田製薬社内資料(韓国第I相試験)
- 5) 持田製薬社内資料(国際共同第III相試験)
- 6) 持田製薬社内資料(薬理試験-*in vitro*薬理作用-)
- 7) 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-)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あゆみ製薬株式会社

〒104-0061 東京都中央区銀座四丁目12番15号

TEL 0120-137-413

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日・当社休日を除く)

販 売

SIX

 あゆみ製薬株式会社
東京都中央区銀座四丁目12番15号

製造販売元



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1}

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」

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

(エタネルセプト(遺伝子組換え)[エタネルセプト後続1]・注射液)

貯法：遮光保存、凍結を避け、2～8℃で保存

使用期限：直接容器及び外箱に表示

(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。)

注 意：「取扱以上の注意」の項参照

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

【警告】

- 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。
- 感染症
 - 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。
 - 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。
- 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。
- 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。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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)
- 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。]
- 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)

【組成・性状】

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」は、下記成分を充てんした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。

販売名	エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」	
容量	1.0mL	
成分・含量 (1キット中)	エタネルセプト(遺伝子組換え) [エタネルセプト後続1] 50mg	
添加物 (1キット中)	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
性状	無色～黄色の液	
pH	6.0～6.6	
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約1	

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。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

（効能・効果に関連する使用上の注意）

- 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。
- 本剤とアバセプト（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）

【用法・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。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

- 本剤は、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。
- 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）
- 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】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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）
- 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）
- 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。]
- 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）
- 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）
- 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪又は再発することがある。]（「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。

- 胸部画像検査で陈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
- 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。

- 先行バイオ医薬品^{註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。
- 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。（「その他の注意」の項参照）
- 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）
- 先行バイオ医薬品^{註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。
- 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。
- 先行バイオ医薬品^{註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^{註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。
- 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）

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) 使用済みのペンを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、ペンを廃棄する容器を提供すること。
- (11) 先行バイオ医薬品^{註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^{註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^{註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。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ^{註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。

4. 副作用

本剤50mgを週1回投与された関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、安全性解析対象症例187例中96例(51.3%)に副作用及び臨床検査値異常が認められ、主なものは、感染症^{註2)}59例(31.6%)、注射部位反応^{註3)}19例(10.2%)、肝機能検査値上昇8例(4.3%)、白血球減少7例(3.7%)、発疹4例(2.1%)、間質性肺炎患3例(1.6%)、上気道の炎症3例(1.6%)、口腔咽頭痛3例(1.6%)、回転性めまい3例(1.6%)、貧血3例(1.6%)等であった。(承認時)

注2) 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3) 注射部位の紅斑、そう痒感、腫脹等

(1) 重大な副作用

- 1) 敗血症(0.5%)、肺炎(ニューモシスティス肺炎を含む)(1.6%)、真菌感染症(頻度不明)等の日和見感染症(2.1%)

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、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

2) 結核(頻度不明)

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ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、先行バイオ医薬品^{註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)

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)

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)

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(1.6%)

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、定期的に問診を行うなど、注意すること。

7) 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(頻度不明)

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)

AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

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)

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) 急性腎不全(頻度不明)、ネフローゼ症候群(頻度不明)

急性腎不全、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(0.5%)

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。

(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
呼吸器	鼻咽頭炎	上気道感染、気管支炎、上気道の炎症、咳嗽、副鼻腔炎、鼻漏	咽頭炎、扁桃炎、喘息	感冒、鼻炎、喀痰、嘔声、鼻閉、血痰、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、肺嚢胞、胸水
皮膚		発疹(湿疹、薬疹)	蕁麻疹、脱毛、爪の異常、光線過敏症	発疹(皮膚炎、紅斑等)、そう痒症、白癬、爪囲炎、膿疱疹、皮膚乾燥、爪感染、膿疱性乾癬、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		口腔咽頭痛、胃腸炎、下痢、便秘	腹痛、嘔吐、歯髄炎、齦歯	軟便、口内炎、咽喉頭疼痛、悪心、歯周炎、食欲不振、歯肉炎、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、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔、肺炎
投与部位	注射部位反応 ^{注4)} (紅斑、そう痒感、腫脹、出血斑、疼痛、出血、発疹)			注射部位反応 ^{注4)} (皮膚炎、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		回転性めまい、頭痛、浮動性めまい、不眠		感覚減退(しびれ感等)、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(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇等の肝機能検査値上昇		
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、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病等)

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液			白血球減少、貧血(大球性、鉄欠乏性を含む)、リンパ節症	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、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、目のちらつき、眼乾燥、眼痛、強膜炎、目の異常感
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、ルーブス様症候群 ^{注5)} 、滑膜炎、肩こり、靭帯障害、関節脱臼、脊椎症
抵抗機構		潜伏結核、インフルエンザ、口腔ヘルペス、帯状疱疹	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			乳腺炎	月経不順
その他			発熱、胸痛、疲労、口渇、中耳炎、自己抗体陽性 ^{注5)}	倦怠感、浮腫(局所性を含む)、出血、胸部X線異常、コレステロール上昇、胸部不快感、脱力感、アルブミン減少、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

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)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5)「その他の注意」参照のこと。

5. 高齢者への投与

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

6. 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。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 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^{註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。

9. 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、本剤ペン先端部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) 投与時

- 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。

10. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、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^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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^{註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¹⁾。
- (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^{註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ヵ月、5.7ヵ月であった)。最初の試験では、先行バイオ医薬品^{註1)}25mg週2回群(308例)及び先行バイオ医薬品^{註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^{註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^{註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^{註1)}25mg週1回群、先行バイオ医薬品^{註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^{註1)}投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった²⁾。

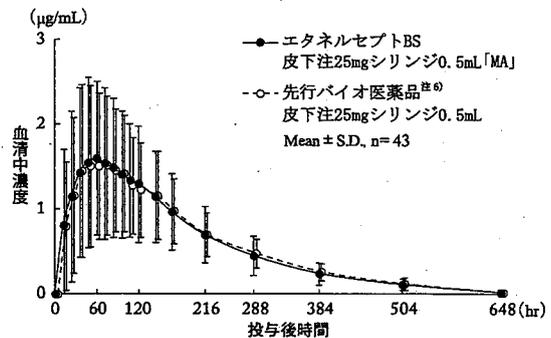
なお、他の抗TNF療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある³⁾。

- (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。

【薬物動態】

血中濃度

エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」と先行バイオ医薬品^{註6)}皮下注25mgシリンジ0.5mLを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⁴⁾。



薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·hr/mL)	AUC _{inf} (µg·hr/mL)
エタネルセプトBS皮下注 25mgシリンジ0.5mL「MA」	1.77 ± 1.04	345.86 ± 172.82	365.45 ± 171.89
先行バイオ医薬品 ^{註6)} 皮下注 25mgシリンジ0.5mL	1.71 ± 1.00	348.14 ± 154.46	370.41 ± 151.95

(Mean ± S. D., n=43)

注6) 先行バイオ医薬品: Enbrel[®](韓国で承認されたエタネルセプト(遺伝子組換え)製剤)

【臨床成績】

国際共同第Ⅲ相試験

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」及び先行バイオ医薬品^{註6)}皮下注50mgシリンジ1.0mL週1回投与の二重盲検比較試験(有効性解析対象症例数329例)における投与24週時の「DAS28-ESR変化量」を示す。主要エンドポイントである投与24週時のDAS28-ESR変化量は、エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」投与群及び先行バイオ医薬品^{註6)}皮下注50mgシリンジ1.0mL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、同等性許容域の範囲内[-0.6, 0.6]に含まれ、両剤の有効性の同等性が確認された⁵⁾。

24週時におけるDAS28-ESR変化量

	エタネルセプトBS皮下注 50mgシリンジ1.0mL「MA」 (164例)	先行バイオ医薬品 ^{注6)} 皮下注50mgシリンジ1.0mL (165例)
DAS28-ESR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変化量の差 [95%信頼区間]	-0.150 [-0.3768, 0.0775]	

注6) 先行バイオ医薬品：Enbrel[®](韓国で承認されたエタネルセプト(遺伝子組換え)製剤)

【薬効薬理】

1. TNFファミリーに対する結合親和性(*in vitro*)
本剤の可溶性及び膜結合型TNF α ならびに可溶性LT α に対する結合親和性は先行バイオ医薬品^{注6), 注7)}と同程度であった⁶⁾。
2. TNF α 誘導性細胞傷害に対する阻害活性(*in vitro*)
本剤はマウス線維芽細胞株WEHI-13VAR細胞においてTNF α 誘導性細胞傷害を抑制し、そのTNF α 中和活性は先行バイオ医薬品^{注6), 注7)}と同程度であった⁶⁾。
3. 抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性(*in vitro*)
レポータージーンアッセイによりADCC活性を検討したところ、本剤及び先行バイオ医薬品^{注6), 注7)}ともにADCC活性が認められ、本剤のADCC活性は先行バイオ医薬品^{注6), 注7)}より高かった⁶⁾。
4. 関節炎抑制作用(マウス)
本剤は反復投与(皮下)することにより、マウスコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて関節炎の発症を抑制し、その程度は先行バイオ医薬品^{注6)}と同様であった⁷⁾。

注6) 先行バイオ医薬品：Enbrel[®](韓国で承認されたエタネルセプト(遺伝子組換え)製剤)

注7) 先行バイオ医薬品：エンブレル[®](国内で承認されたエタネルセプト(遺伝子組換え)製剤)

【有効成分に関する理化学的知見】

- 一般名：エタネルセプト(遺伝子組換え)
[エタネルセプト後続1]
Etanercept(Genetical Recombination)
[Etanercept Biosimilar 1]
- 化学名：1-235-Tumor necrosis factor receptor(human) fusion protein with 236-467-immunoglobulin G1(human γ 1-chain Fc fragment), dimer
- 本質：エタネルセプト[エタネルセプト後続1]は、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1~235番目はヒト腫瘍壊死因子II型受容体の細胞外ドメイン、また236~467番目はヒトIgG1のFcドメインからなる。エタネルセプト[エタネルセプト後続1]は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エタネルセプト[エタネルセプト後続1]は、467個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質(分子量：約150,000)である。
- 総アミノ酸数：934個

【取扱い上の注意】

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

【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。

【包装】

エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」：2キット

【主要文献】

- 1) Fisher, C. J. et al. : N. Engl. J. Med. 334, 1697(1996)
- 2) Mann, D. L. et al. : Circulation 109, 1594(2004)
- 3) Chung, E. S. et al. : Circulation 107, 3133(2003)
- 4) 持田製薬社内資料(韓国第I相試験)
- 5) 持田製薬社内資料(国際共同第III相試験)

- 6) 持田製薬社内資料(薬理試験-*in vitro* 薬理作用-)
- 7) 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-)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あゆみ製薬株式会社
〒104-0061 東京都中央区銀座四丁目12番15号
TEL 0120-137-413
受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日・当社休日を除く)

販 売

SIX

 あゆみ製薬株式会社
東京都中央区銀座四丁目12番15号

製造販売元



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地