

エンブレル皮下注用 25mg [エタネルセプト（遺伝子組換え）] に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
ワイス株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用
以外の営利目的に利用することはできません。

ワイス株式会社

1.4 特許状況



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

近年、RAの病因究明に向けた多くの研究から、関節炎に関与する種々の物質が明らかにされてきた中で、インターロイキン1 (IL-1) とTNF- α がRAの関節破壊に関与することが明らかにされた。腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor: TNF) は抗腫瘍活性を有する生理活性物質として見出され、その名前の由来になっているが、その後の研究においてIL-1の誘導、内皮細胞上の接着分子及びMHCクラスIの発現増強、発熱、GM-CSF誘導、IFN γ 分泌誘導、抗微生物活性、細胞分化・増殖の調節、アポトーシスの誘導、細胞傷害作用、免疫応答、炎症反応の調節など極めて多彩な作用を有するサイトカインであることが知られるに至った¹⁻³。

IL-1、TNF- α 及びそのmRNAが滑膜の組織破壊の強い部位に大量に発現されており、これらサイトカインを含む滑液は*in vitro*で正常軟骨を破壊する。また、この破壊は特異的な阻害物質や拮抗物質で防ぐことができ、更に、リコンビナントIL-1又はTNF- α は、*in vitro*又は*in vivo*で正常軟骨を破壊するということが報告されている^{4,5}。これらの炎症性サイトカインの作用を特異的に阻害する薬剤の開発は、副作用の少ないリウマチ性関節炎の治療薬になる可能性が考えられた。

(TNF について)

TNFファミリーはTNF- α 及びTNF- β に分類されTNF- α はTNFのホモ3量体で膜結合型若しくは分泌型として存在する。一方、TNF- β はリンホトキシン (LT) と呼ばれ、膜結合型と分泌型で異なった分子構成をとる。単にTNFという場合はTNF- α のことを指し、TNF- β (LT) は分泌型LT (LT α 3) と膜結合型LT (LT α 1LT β 2) を区別するため、それぞれLT α 、LT β と呼ばれることが多い。

TNF- α は主にマクロファージから分泌され⁶、LT α 3は活性化Tリンパ球から分泌される⁷。TNF- α とLT α 3はいずれも同一の細胞受容体 (TNFR) に結合することにより類似の生理活性を示すが⁸、TNF- α とLT α 3は産生細胞の相違により産生の場合、産生時期及び産生量などが異なり、それぞれの生体内における役割が異なる。TNF- α は非特異的な刺激に対してマクロファージから大量に産生され、主に炎症の惹起、抗腫瘍や細胞傷害などの役割が重要であるのに対して、LT α 3は抗原特異的な刺激に対してT細胞などのリンパ球から局所的に産生されるため、生体防御因子としての役割が強い。一方、膜結合型のLT α 1LT β 2の存在は1991年に初めて明らかにされ、リンパ節やパイエル氏板の形成に重要な役割を担っていることが報告されている^{9,10}。

TNF受容体 (TNFR) には分子量の異なる55 kDaのTNFR-I (p55 TNFR) と75kDaのTNFR-II (p75 TNFR) が存在する。TNFR-IはTNF- α 及びLT α 3に対して低親和性で、TNFR-IIは高親和性を示す。いずれの受容体もTNF- α 及びLT α 3に対する結合能を持ち、生体内に広く分布するが、LT α 1LT β 2に対する結合能は持たない^{11,12}。

本剤はTNFの可溶性レセプターが生体内でTNFの作用を抑制する役割を果たしていることに着目し、これを治療薬として応用することを目指したものである。

TNR-001はヒトIgG1のFc領域に分子量75 kDaのヒト腫瘍壊死因子II型受容体 (tumor necrosis factor receptor-II : TNFR-II) の細胞外ドメイン2分子を遺伝子組換え技術で結合させた融合タンパク質である。腫瘍壊死因子 (TNF) と細胞表面のTNF受容体との結合を阻害することにより抗リウマチ作用を発揮すると考えられている。

このようなTNR-001の抗リウマチ作用を確認するため、イムネックス社（現、アムジェン社）により1997年から臨床試験が開始され、1998年11月には米国食品医薬品局から抗リウマチ薬（成人）としての承認を取得した。また、1997年からワイス-エアスト社（現、ワイス社）が欧州における臨床試験を開始し、2000年2月には欧州連合諸国でも同じく抗リウマチ薬（成人）としての承認を受け、2009年2月現在、世界82カ国で承認されている。日本では、2002年12月より第I相臨床試験（105-JA試験）を開始し、米国と日本における薬物動態学的パラメータがほぼ類似しているとの結果を基に、2002年12月より、米国試験で用いられた用量を用いて成人関節リウマチ（rheumatoid arthritis, RA）患者を対象とした第II相臨床試験（ブリッジング試験）（202-JA試験）を実施した。その結果、TNR-001 10又は25 mgの週2回投与によりRA症状の有意な改善を示し、海外試験と同様に高い効果を示した。また、安全性のプロファイルがブリッジング対象試験と類似していることが確認され、外国試験データの日本人への外挿が可能であると判断し、2002年11月にRAの適応で本剤を承認申請し、「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果で2005年1月に本邦においても承認された。

一方、若年性関節リウマチ（juvenile rheumatoid arthritis : JRA）に関しては、1999年5月にはDMARD耐性活動性多関節型JRA治療薬として米国で、2000年2月には欧州において承認されており、2009年2月現在、世界73カ国でJRA治療薬として承認されている。

JRAの病態に関して、成人のRAと同一であるかということには不明な部分があるが、多関節型JRAでリウマトイド因子（rheumatoid factor : RF）が陽性のタイプについては、成人RAと病因的にも一致するものであるとの見方が一般的である。多関節型の場合、RF陽性率は20%～30%ほどで^{13,14}、成人RAの陽性率が80%ほどであるのに比べると低い。同じ関節症状を主体とする病態であることは共通である。JRA患者の関節滑液中や関節滑膜においても、成人と同様に、TNF- α 、TNF- β （LT- α ）及びTNF受容体を発現した細胞が認められており、JRAにおいてもTNFが病態に関与していることが示唆されている^{15, 16}。このことは、TNF- α の特異的な抗体¹⁷や可用性TNF受容体（本剤）の投与により、JRAの症状改善が認められることの裏付けとなるものと考えられる。

以上のことから、ワイス株式会社は、本剤が日本においてもJRAの治療薬として有用な薬剤になりうると考え、2002年12月1日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（現、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、以下「機構」という）と個別相談を行い、その相談結果を受け、本邦においてもJRAを対象とした第II相臨床試験（204試験）を実施した。試験計画は実施可能性及び海外臨床試験（16.0016試験）との比較可能性を考慮し、海外臨床用量である0.4 mg/kgを用いたオープン試験とした。

その結果、JRA患者におけるTNR-001 0.4 mg/kg（25 mg/回を上限とする）を週2回皮下投与したときの12週間投与において海外臨床試験（16.0016試験）と同様な忍容性及び高い臨床効果が確認できた。JRA患者の見かけのクリアランスはRA患者に比較して低かったが、平均血清中TNR-001濃度は、成人RA患者と同様な値を示した。一方、成人RA患者を対象としたブリッジング試験（202-JA試験）における有効性及び安全性に関し、本邦RA患者と欧米RA患者との間に相違は認められておらず、海外でのJRAによる臨床試験（16.0016試験）において、有効性に関して、成人RAと類似した成績が得られている。安全性についても、成人で注意すべき点は同様に小児でも注意が必要になるが、小児に対する特別な留意点は認められていない。また、米国人成人と米国人小児の血中濃度にばらつきはみられるものの、大きな差は認められておらず、国

内試験でも上述したように同様の結果が得られている。

これらの結果から、米国人JRA患者データを日本人JRA患者に外挿可能と考え、JRA患者を対象として実施した国内第II相臨床試験（204試験，多関節型22例，オープン試験）と海外JRA臨床試験成績をもって、JRAの効能追加の申請が可能と判断し、20[]年[]月[]日に機構と申請前相談を行った。機構は[]

[]との見解を述べた。

上記申請前相談結果を受け、追加試験としてJRAを対象とした第II相二重盲検臨床試験（206-JA試験），第II相低用量投与オープン試験（208-JA試験）及び第II相長期投与オープン試験（207-JA試験：継続中）を実施し、本剤0.2 mg/kgから0.4 mg/kgの投与は日本人JRA患者に対し、高い有効性と安全性が期待できるものと判断し、今回、JRAの効能追加の申請に至った。

本承認申請に関わる国内及び海外における主要な臨床試験の開発経緯を図150-1に示した。

なお、第47回日本リウマチ学会総会（2003年，東京）において若年性関節リウマチ（JRA）を若年性特発性関節炎（JIA：Juvenile Idiopathic Arthritis）という呼称を用いることが提唱され、本申請における申請効能も「若年性特発性関節炎」としているが、本CTD中の記載は若年性関節リウマチ（JRA）を用いている。

また、若年性関節リウマチ（JRA）の現状、JRA治療の現状及び開発の経緯の詳細については、2.2項 緒言及び2.5.1項 製品開発の根拠に記載した。

非臨床薬理試験は、幼若動物における関節リウマチの適当な動物モデルが存在しないことから未実施である。また、幼若動物を用いた毒性試験は、本邦での小児を対象とした臨床試験開始時に米国では既に小児への臨床使用が開始されていたこと及び動物での毒性試験では特に問題となるような所見が得られていないことから未実施である。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

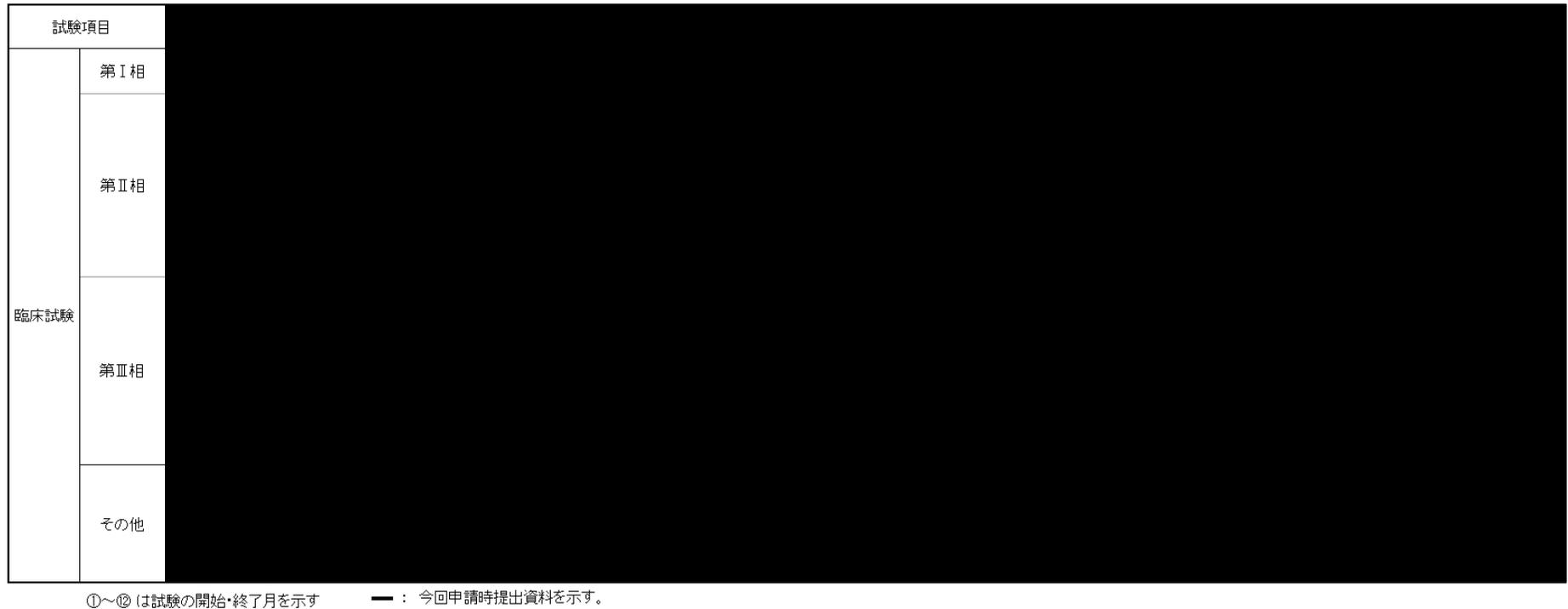


図 150-1 TNR-001(JRA) 開発経緯図

参考文献)

- 1 Old, L. J. Tumor necrosis factor (TNF). *Science* 230: 630-632, 1985
- 2 Vassali, P. The pathophysiology of tumor necrosis factor. *Annu. Rev. Immunol.* 10: 411-452, 1992.
- 3 Dayer J-M, Beutler B, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J.Exp.Med.* 162:2163-2168, 1985.
- 4 Saklatvala J. Tumour necrosis factor α stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage. *Nature* 1986; 332:547-549.
- 5 Henderson B, Pettipher ER. Arthritogenic actions of recombinant IL-1 and tumour necrosis factor α in the rabbit: evidence for synergistic interactions between cytokines in vivo. *Clin Exp Immunol* 1989; 75:306-310
- 6 Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 72: 3666-70 (1975).
- 7 Ruddle NH, Waksman BH. Cytotoxicity mediated by soluble antigen and lymphocytes in delayed hypersensitivity. 3. Analysis of mechanism. *J.Exp.Med.*,128:1267-79 (1968).
- 8 Hass PE, Hotchkiss A, Mohler M, Aggarwal BB. Characterization of specific high affinity receptors for human tumor necrosis factor on mouse fibroblasts. *J Biol Chem.* 260:12214-8(1985)
- 9 松本満, リンパ組織の形成におけるリンホトキシンと TNF の役割. *日本リンパ網内系学会誌* 38: 第 5, 6 号,別冊, 31-41, 1999
- 10 Matsumoto M, Mariathasan S, Nahm MH, et al., Role of lymphotoxin and the type I TNF receptor in the formation in germinal centers. *Science*, 271: 1289-1291, 1996
- 11 Tartaglia, LA, Goeddel, DV. Two TNF receptors. *Immunol.Today.* 13:151-153, 1992.
- 12 Vandenabeele, P., Declerq, W., Beyaert, R., Fiers, W. Two tumor necrosis factor receptors: structure and function. *Trends Cell Biol.* 5:392-399, 1995.
- 13 横田俊平. 小児慢性関節炎の最近の治療法の進歩. *リウマチ* 1999; 39: 860-6.
- 14 重森雅彦. 銚之原 昌. *JRA の診断と治療*. *リウマチ科* 2001; 25: 9-17.
- 15 和田靖之. 若年性関節リウマチの診断と長期治療の問題点. *小児科* 2000; 41: 431-44.
- 16 Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1998; 351: 969-73.
- 17 Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552-63.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

2009年2月現在、エタネルセプト製剤は、関節リウマチについては82カ国、若年性特発性関節炎については73カ国で承認されている。

主要な国における関節リウマチ及び若年性関節リウマチの承認状況を表160-1に示す。

表 160-1 主要国における TNR-001 の承認取得状況

国 / 地域	関節リウマチ	若年性関節リウマチ
アメリカ	1998/11/02	1999/05/27
スイス	2000/02/01	2000/02/01
EU*	2000/02/03	2000/02/03
オーストラリア	2000/09/08	2001/10/02
カナダ	2000/12/01	2003/07/29
日本	2005/01/19	-

EU* : オーストリア, ベルギー, デンマーク, フィンランド, フランス,
ドイツ, ギリシャ, アイルランド, イタリア, ルクセンブルグ, オランダ,
ポルトガル, スペイン, スウェーデン, イギリス

表 160-2 エンブレル米国添付文書

国名	米国
販売名	エンブレル
販売元	Immunex Corporation Immune, Wyeth Pharmaceuticals
承認年月日	1998年11月2日
製剤・含量	バイアル/シリンジ中：エタネルセプト（遺伝子組換え） 25mg
適応症及び使用方法	<p>エンブレルは中等度から重度の活動性関節リウマチ患者の徴候及び症状の緩和、主な臨床反応の誘発、組織破壊の遅延、及び身体機能の改善に用いられる。エンブレルはメトトレキサートと併用して、又は単独で開始することができる。</p> <p>エンブレルは2歳以上の中等度から重度の活動性の若年性突発性多発関節炎患者の徴候及び症状の緩和に用いられる。</p> <p>エンブレルは乾癬性関節炎患者の活動性関節炎の徴候及び症状の緩和、組織破壊の遅延、身体機能の改善に用いられる。</p> <p>エンブレルは、メトトレキサート単独では十分に奏効しない患者に、メトトレキサートと併用することもできる。エンブレルは活動性強直性脊椎炎患者の徴候及び症状の緩和に用いられる。</p> <p>エンブレルは、慢性で中等度から重度の尋常性乾癬を有し、全身療法又は光線療法の候補者である成人（18歳以上）患者の治療に用いられる。</p>
用法・用量	<p>一般的注意事項</p> <p>50 mg の用量は、50 mg の 1 回使用プレフィルド注射器又は 1 回使用プレフィルド SureClick 自己注射器を用いた 1 回の皮下注射として投与する。50 mg の用量は、25 mg の 1 回使用プレフィルド注射器又は複数回使用バイアルを用いて 25 mg を 2 回として皮下投与することもできる。エンブレルを成人又は小児に対し 2 回投与する場合は、同日もしくは 3 日ないし 4 日間隔をあけて投与すること（「臨床試験」を参照）。</p> <p>注射部位（大腿部、腹部、又は上腕部）は順序良く移動すること。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。注射部位の選択や投与方法に関する詳細な情報が記載されているエンブレル「患者用使用説明書（Patient Instructions for Use）」を参照のこと。</p> <p>成人 RA 患者、AS 患者及び乾癬性関節炎患者</p> <p>関節リウマチ、乾癬性関節炎もしくは強直性脊椎炎の成人患者に対するエンブレルの推奨用量は 50 mg/週である。メトトレキサート、グルココルチコイド、サリチル酸塩、非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）、鎮痛薬は、エンブレルの投与中続行してよい。RA 患者にエンブレル 50 mg を 1 週間に 2 回投与した試験において、有害事象の発現率は高くなるが ACR 反応率は同程度であったことが示唆されことから、50 mg/週よりも高用量は奨められない（「副作用」を参照）。</p> <p>成人尋常性乾癬患者</p> <p>成人患者のエンブレルの推奨開始量は 50 mg 週 2 回（3 日ないし 4 日間隔をあけて）の 3 ヶ月間投与であり、その後、50 mg/週の維持量に減量する（「臨床試験」を参照）。</p> <p>25 mg 又は 50 mg/週の開始量も有効であることが示されている。奏効者の割合はエンブレルの用量に関連していた（「臨床試験」を参照）。</p> <p>JIA 患者</p> <p>2～17 歳の活動性多関節型 JIA 患者に対するエンブレルの推奨用量は、0.8 mg/kg/週である（最高 50 mg/週まで）。体重 31 kg（68 ポンド）未満の小児患者に対して、25mg のプレフィルド注射器の使用は推奨できない。</p> <p>体重 63 kg（138 ポンド）以上の小児患者に対しては、50mg プレフィルド注射器又は SureClick 自己注射器を用いてもよい。グルココルチコイド、非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）、鎮痛薬は、エンブレルの投与中続行してよい。メトトレキサートの併用やこれよりも高用量のエンブレルは、小児患者での試験は行われていない。</p> <p>エンブレルの準備</p> <p>エンブレルは、医師の指導及び監督下で使用することを意図している。患者は、自己注射の適用が妥当であると思われる場合で、必要時に医学的なフォローアップを受けられる場合は、自己注射することができる。患者は、調製法及び正しい投与方法について適切な訓練を受けるまでは自己投与は行わないこと。</p> <p>エンブレル「患者用使用説明書（Patient Instructions for Use）」には、エンブレルの調製法に関するより詳細な説明が記載されている。</p> <p>1 回使用プレフィルド注射器を用いたエンブレルの準備</p> <p>注射前に、エンブレルを室温になるまで放置する（約 15～30 分）。プレフィルド注射器が室温になるまでは、注射針のカバーをはずさないこと。</p> <p>投与前に、目視にて注射液に粒子状物質や変色がないことを確認する。白色の小さい蛋白質粒子が溶解液中に認められる場合があるが、これは蛋白質溶解液では異常なことではない。</p> <p>注射液が変色したり混濁している場合、又は異質の粒子状物質がある場合は使用しないこと。プレフィルド注射器の液量が注射器の 2 本の紫色の充填レベルインジケータ線の間にあることをチェックする。注射器に正しい量の注射液が入っていない場合は、その注射器は使用しないこと。</p> <p>1 回使用プレフィルド SureClick 自己注射器を用いたエンブレルの準備</p> <p>注射前に、エンブレルを室温になるまで放置する（約 15～30 分）。SureClick 自己注射器が室温になるまでは、注射針の保護材をはずさないこと。</p> <p>投与前に、目視にて注射液に粒子状物質や変色がないことを確認する。白色の小さい蛋白質粒子が溶解液中に認められる場合があるが、これは蛋白質溶解液では異常なことではない。注射液が変色したり混濁している場合、又は異質の粒子状物質がある場合は使用しないこと。</p>

複数回使用バイアルを用いたエンブレルの準備

エンブレルは、添付の 1 mL の滅菌・静菌注射用水 USP (0.9%ベンジルアルコール) を用いて無菌的に溶解し、25 mg のエンブレルを含有する 1.0 mL の溶液とする。

バイアルアダプターが凍結乾燥粉末を溶解する際に使用するために添付されている。しかし、そのバイアルから複数回吸引することになっている場合は、バイアルアダプターを使用しないこと。バイアルを複数回の投与に使用する場合は、溶解とエンブレルの吸引には 25 ゲージの針を用い、添付の「混合日」ステッカーをバイアルに貼付し、溶解した日付を記入する。添付の BWFI を用いた溶解には 25 ゲージの針を用い、保存された複数回使用液を得るが、これは 14 日以内に使用しなければならない。

バイアルアダプターを使用する場合は、希釈液の注射器に取り付けたバイアルアダプターをねじる。バイアルアダプターをエンブレルのバイアルにかぶせ、バイアルアダプターをバイアルストッパーに入れる。プランジャーを押し下げて、希釈液をエンブレルバイアルに注入する。泡が立てば正常である。希釈液の注射器の位置をそのままに保ち、溶解させる間バイアルの内容物をゆるやかに渦をまくように回す。過度に泡立てないように、激しい振盪は避けること。

エンブレルの溶解及び吸引に 25 ゲージの針を使用する場合は、希釈液を非常にゆっくりとバイアル内に注入すること。泡が立てば正常である。溶解させる間内容物をゆるやかに渦をまくように回す。過度に泡立てないように、激しい振盪は避けること。

一般に、エンブレルが溶解するまでに要する時間は 10 分未満である。投与前に、目視にて、溶液に粒子状物質や変色がないことを確認する。変色や混濁がある場合、又は粒子状物質が残っている場合は、溶液を使用しないこと。

正確な量の溶解した液を注射器に吸引する。泡が少しバイアルに残っていても差し支えない。注射器をバイアルアダプターからはずすか、25 ゲージの針を注射器からはずす。エンブレルを注射するために 27 ゲージの針を装着する。

ひとつのエンブレル溶液のバイアルの内容物を、別のエンブレル溶液の内容物と混合したり、移したりしないこと。他の薬剤をエンブレルが含まれている溶液に加えないこと。また他の希釈液でエンブレルを溶解しないこと。調製中や投与中に溶解した注射液を濾過しないこと。

添付の BWFI を用いた溶解には 25 ゲージの針を用い、保存された複数回使用液を得るが、これは 14 日以内に使用しなければならない。14 日経過後は、溶解した注射液は廃棄すること。製品の安定性及び無菌性は、14 日後は保証できない。

枠組み 警告

重篤な感染症のリスク

エンブレル投与中の患者は重篤な感染症のリスクが増大しており、入院又は死亡に至ることがある。(「警告」及び「副作用」を参照。) これらの感染症を発現した患者の多くはメトトレキサート、コルチコステロイドなどの免疫抑制剤を併用投与されていた。

重篤な感染症又は敗血症が発現した場合は、エンブレルを中止すること。

以下を含む感染症が報告されている。

- 潜在性結核の再活性化を含む活動性結核。結核に罹患した患者は播種性結核又は肺外性結核を呈することが多い。エンブレル投与前及び投与中は潜在結核の検査を行うこと。エンブレル投与前に潜在性結核の治療を開始すること。
- ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症、カンジダ症、アスペルギルス症、ブラストミセス症及びニューモシスチス症を含む侵襲性真菌感染症。ヒトプラズマ症などの侵襲性真菌感染症に罹患した患者では、局所感染ではなく播種性感染を呈することがある。活動性感染で患者では、ヒストプラズマ症の抗原検査と抗体検査が陰性である場合がある。侵襲性真菌感染によって重度の全身疾患を発症するリスクがある患者では、経験的抗真菌療法を考慮すること。
- 日和見病原体による細菌感染症、ウイルス感染症などの感染症。

慢性感染症又は反復性感染症を認める患者では、エンブレル投与のリスクとベネフィットを投与開始前に慎重に考慮すること。

投与開始前の潜在性結核感染の検査が陰性であった患者における結核の発現を含め、エンブレル投与中又は投与終了後に感染症の徴候及び症状の発現に注意深く観察すること。

警告

重篤な感染症のリスク

(「枠組み警告」を参照。)

TNF-遮断剤を投与中の患者で、細菌感染症、放線菌感染症、浸潤性真菌感染、ウイルス感染などの日和見病原体による死亡例を含む重篤な感染症が報告されている。最も多く報告された日和見感染症は、結核、ヒストプラズマ症、アスペルギルス症、カンジダ症、コクシジオイデス症、リステリア症、及びニューモシスチス症である。患者は局所感染症よりもむしろ播種性感染症を呈することが多く、メトトレキサート又はコルチコステロイドとエンブレルを併用していることが多い。

臨床的に重要な局所感染を含む活動性の感染症を有する患者には、エンブレルの投与を開始しないこと。以下の患者においては、投与開始前に治療のリスクとベネフィットを検討すること。

- 慢性感染症又は再発性感染症を有する患者。
- 結核に曝露されたことがある患者。
- 結核又はヒストプラズマ症、コクシジオイデス症又はブラストミセス症などの真菌症が風土病となっている地域に居住又は旅行したことがある患者。
- 進行したあるいは、コントロール不良の糖尿病患者など、感染症を起こしやすい基礎疾患を有する患者。(「使用上の注意」及び「副作用」の感染の項を参照。)

潜在結核又は活動性結核の治療歴がある患者も含めたエンブレル投与中の患者において結核の再活性化又は新規の結核感染が認められている。臨床試験及び前臨床試験の結果から、結核潜在感染の再発のリスクはTNF阻害モノクローナル抗体に比べエンブレルでは低いことが示されている。しかしながら、市販後報告においてエンブレルを含むTNF阻害剤により結核の再発が報告されている。患者の結核のリスクファクターを評価し、エンブレルの投与開始前に結核の潜在感染について検査し、投与中も定期的に検査を行うこと。TNF-遮断薬による治療の前に潜在結核感染に対する治療を行うことで、治療中の結核の再活性化のリスクが低下することが明らかになっている。エンブレルの投与開始前に潜在結核の治療が必要か否かを判断する際は、BCG（カルメット-ゲラン菌）ワクチン接種歴がある患者であっても、ツベルクリン皮膚試験で5mm以上の硬結は陽性と判定すること。

潜在性結核又は活動性結核の既往歴がある患者のうち適切な治療法が施されたことが確認できない患者、及び潜在性結核の検査は陰性だが結核感染のリスクファクターがある患者についても、エンブレルの投与開始前に抗結核療法を検討すること。個々の患者について抗結核療法を始めるか否かを決定する際の助けとなる結核治療の専門知識を持つ医師へのコンサルテーションを推奨する。

エンブレル投与中に新規の感染症が発現した患者、特に結核が流行している国に以前または最近旅行したことがある患者、または活動性の結核患者に接近した患者においては、結核を強く疑うべきである。

投与開始前の潜在結核感染の検査が陰性であった患者における結核の発現を含め、エンブレル投与中又は投与終了後に感染症の徴候及び症状を厳密に観察すること。エンブレル投与中でも潜在感染の検査が疑陽性になることがある。

重篤な感染症又は敗血症が発現した場合はエンブレルを中止すること。エンブレル投与中に新規の感染症を発現した患者は注意深く観察し、免疫不全患者に対して行なわれている精密検査を完全かつ直ちに実施すること。承認された全ての適応症に対して米国及びカナダで実施されたエンブレルの治験38件及びコホート研究4件は計27,169患者・年の暴露（17,696例）に及ぶが、エンブレルを投与した患者でヒストプラズマ症感染症は報告されなかった。それにもかかわらず、市販後症例では、エンブレルを含むTNF遮断剤に関し、死亡例を含む重篤な真菌感染症が報告されている。真菌症が風土病となっている地域に居住又は旅行したことがある患者が重篤な全身疾患を発現した場合は、侵襲性真菌感染症を疑うこと。精密検査の実施中は適切な経験的抗菌療法を検討すること。活動性結核を有する患者ではヒストプラズマ症の抗原検査及び抗体検査が陰性になることがある。これらの患者に対して経験的抗真菌療法を実施するか否かの決定に際しては、可能であれば、侵襲性真菌感染症の診断と治療について専門知識を持つ医師へ相談するとともに、重度の真菌感染症のリスクと抗真菌療法のリスクの双方を検討すること。

Kineret（アナキンラ）とエンブレル併用群を含む24週間の無作為臨床試験の結果、重篤感染症の発現率がエンブレル単独群0%に対し併用群では7%と高かった。ACR反応率については併用群ではエンブレル単独群と比べて高い結果にならなかった（「臨床試験」の「臨床反応」の項、及び「副作用」の感染の項を参照）。エンブレルとアナキンラの併用療法は推奨されない。

神経学的事象

エンブレル及び他のTNF阻害薬による治療の実施により、中枢神経系の脱髄疾患の新たな発現又は増悪がまれに報告され、その中には精神状態の変化を認めた症例や永続的な障害に関連した症例が含まれる。エンブレル治療と関連して横断性脊髄炎、視神経炎、多発性硬化症、発作障害の新たな発現又は増悪が観察されている。エンブレル投与との因果関係は未だ明らかではない。多発性硬化症患者におけるエンブレル投与を評価する臨床試験は実施していないが、多発性硬化症患者に他のTNF拮抗剤が投与された場合には、投与と関連して疾患の活動性が増加している。中枢神経系の脱髄性疾患が既に発現している、あるいは、最近発現した患者におけるエンブレルの使用は慎重に行われなければならない（「副作用」を参照）。

血液学的事象

エンブレルの投与を受けた患者において、再生不良性貧血を含む汎血球減少症がまれに報告されており、そのうちの数例は死亡に至っている。エンブレル投与との因果関係は未だ明らかではない。高リスク群は特定されていないが、著しい血液学的異常の既往のある患者にエンブレルを投与する場合は注意を払わなければならない。すべての患者について、エンブレル投与中に血液疾患や感染症を示唆する徴候や症状（例えば、持続性発熱、挫傷、出血、蒼白）が現れた場合は、直ちに医療機関に行くように指導するべきである。また、著しい血液学的異常が認められた場合は、エンブレル投与の中止を考慮するべきである。

エンブレルとアナキンラ併用患者のうち、2%で好中球減少症（ANC < $1 \times 10^9 / L$ ）が認められ、1例は蜂巣炎を発現したが抗生剤治療により回復した。

悪性腫瘍

全てのTNF阻害薬の臨床試験のうち対照試験では、対照群と比較してTNF阻害薬投与群において、リンパ腫発現例がより多く認められた。エンブレル投与患者4509例のうち3件のリンパ腫が認められたのに対し、対照群2040例では0件（対照投与の期間は3～24ヵ月）であった。エンブレルの臨床試験（盲検、非盲検）において、関節リウマチ患者5723人において（約11201患者・年を超える）9件のリンパ腫が認められた。これは一般人口での予測値の3倍である。関節リウマチ（RA）患者又は乾癬患者、特に疾患の活動性の高い患者では、リンパ腫発現のリスクが高い（最高数倍程度）可能性があるが、悪性腫瘍発現におけるTNF阻害薬治療の潜在的な関与は知られていない（「副作用」の「悪性腫瘍」の項を参照）。

ヴェゲナー肉芽腫症患者180例を対象とした無作為化プラセボ対照試験で、標準的治療（シクロホスファミド、メトトレキサート、及びコルチコステロイドなど）にエンブレルを上乗せすると、エンブレルを投与された患者はプラセボを投与された患者より皮膚以外の固形腫瘍を経験した患者が多かった（「副作用」の「悪性腫瘍」の項

を参照)。標準的治療にエンブレルを上乗せしても、標準的治療単独と比較して臨床転帰の改善はみられなかった。免疫抑制剤を投与されているヴェゲナー肉芽腫症患者にエンブレルを使用することは推奨されない。シクロホスファミドの投与を受けているヴェゲナー肉芽腫症患者のエンブレルの使用は推奨されない。

B型肝炎ウイルス再活性化

エンブレルを含む TNF 阻害薬の投与は B 型肝炎ウイルス (HBV) 慢性キャリア患者の HBV 再活性化に関連している。TNF 阻害薬治療に併用して起こる HBV 再活性化は致命的な場合もある。このような報告の多くは免疫抑制剤を併用投与した患者に発現しており、その免疫抑制も HBV 再活性化の一因となっている可能性がある。HBV 感染の危険性がある患者は TNF 阻害薬投与開始前に HBV 感染の有無を事前に確認すること。処方者は HBV キャリアと判明した患者への TNF 阻害薬の処方には注意すること。HBV キャリア患者の HBV 再活性化を予防するため、抗ウイルス治療を併用した TNF 阻害薬治療については、安全性及び有効性における十分なデータは得られていない。エンブレルでの治療を必要とする HBV キャリア患者においては、治療期間内及び治療終了後数ヶ月間に渡って活動性 HBV 感染の臨床的、臨床検査的徴候を十分に監視しなければならない。HBV 再活性化が発現した患者に対してはエンブレル投与の中止と適切な支持療法による抗ウイルス治療を考慮しなければならない。HBV 再活性化後のエンブレル投与再開における安全性については不明である。そのため、処方者はこのような場合、患者の危険性と有益性を比較検討した上でエンブレル投与再開を考慮すること。

禁忌

敗血症の患者及びエンブレル又はエンブレルの成分に過敏症の既往歴を有する患者には使用してはならない。

一般的注意事項

臨床試験においては、エンブレルによるアレルギー反応の報告は 2%未満であった。アナフィラキシー反応やその他の重篤なアレルギー反応が現れた場合は、直ちにエンブレルを中止し、適切な治療を開始すること。

注意：プレフィルド注射器及び SureClick 自己注射器にかぶせてある針キャップには、ラテックス過敏症の人にアレルギー反応を生じる可能性のある乾燥天然ゴム (ラテックス誘導体) が含まれている。

患者への情報

患者又は介護者にエンブレル「患者用使用説明書 (Patient Instructions for Use)」を提供し、治療開始前に、一読させ質疑の機会を与えること。医療従事者は患者に、治療におけるあらゆる危険因子を検討するために必要な問診を行うこと。感染症の徴候や症状が発現した患者は早急に医学的評価を受けること。

ラテックス過敏アレルギー

エンブレルには、1 回使用のプレフィルド注射器、1 回使用のプレフィルド SureClick 自己注射器又は複数回使用バイアルがある。患者又は介護者に、プレフィルド注射器及び SureClick 自己注射器にかぶせてある針キャップには乾燥天然ゴム (ラテックス誘導体) が含まれているので、ラテックスに対し過敏症のある人は取り扱わないよう知らせること。

エンブレル投与

患者又は介護者がエンブレルの自己注射を行う場合には、注射を行う者に注射手技及び正しい投与量の測定方法を指導しなければならない (エンブレル「患者用使用説明書 (Patient Instructions for Use)」を参照のこと)。初回注射は医療従事者の前で行わせ、患者又は介護者の皮下への自己注射の実施可能性を判断しなければならない。患者及び介護者に注射手技並びに注射器や針の正しい廃棄法を指導し、さらに、注射針や注射器の再利用について注意する。注射針、注射器及び自己注射器の廃棄には穴のあかない容器を用いること。製品が複数回使用バイアルの場合は、追加の注射器、注射針、アルコール綿が必要である。

心不全患者

心不全患者の治療におけるエンブレルの使用に関する 2 つの大規模臨床試験は、有効性が認められなかったことから早期に中止された。ひとつの試験の結果において、エンブレル投与患者の方がプラセボ群よりも死亡率が高いことが示唆された。2 番目の試験の結果では、このような関連はみられなかった。解析からは、エンブレルの治療を受けた心不全患者における有害な転帰のリスク増加に関連する具体的な要因は明らかにならなかった (「副作用」の「心不全患者」の項を参照)。市販後では、特定可能な促進因子の有無に関わらず、エンブレルを投与していた患者でうっ血性心不全の悪化が報告されている。新規発症のうっ血性心不全がまれに報告され、これには心血管疾患の既往がない患者で発生したうっ血性心不全が含まれる。50 歳未満の患者でもうっ血性心不全が報告されている。心不全を有する患者でエンブレルを使用する場合、医師は十分に注意し、患者を慎重にモニタリングすること。

免疫抑制

TNF は炎症反応のメディエータであり、細胞性免疫反応を調節する物質であるため、エンブレルを含む抗 TNF 療法は、感染や悪性腫瘍に対する宿主の防御反応に影響を及ぼす。エンブレルが投与された関節リウマチ (RA) 患者 49 例を対象とした検討では、遅延型過敏性反応の低下、免疫グロブリン濃度の低下やエフェクター細胞数の変化の証拠はなかった。エンブレル使用時の悪性腫瘍や活動性・慢性感染症の発現や進行に及ぼす影響については、十分に解明されていない (「警告」の「悪性腫瘍」の項、及び「副作用」の「感染症」及び「悪性腫瘍」の項を参照)。免疫抑制又は慢性感染症がみられる患者におけるエンブレルの安全性及び有効性については、検討されていない。

免疫化

エンブレル使用中のほとんどの乾癬性関節炎患者では、肺炎双球菌多糖類ワクチンに対する有効な B 細胞免疫反応が増すが、その力価は全体として低く、エンブレルを使用していない患者と比べて 2 倍の力価を示す患者はきわめて少ない。この結果の臨床的な意義は不明である。エンブレルを使用している患者は、生ワクチンを除き、ワクチン接種を同時に受けてもよい。エンブレル使用例における生ワクチンによる二次的な感染の伝播に関しては、データが得られていない (「使用上の注意」の「免疫抑制」の項を参照)。

可能ならば、JIA 患者はエンブレルの投与を開始する前に、現行の免疫化ガイドラインに従って全ての免疫処置を受けることが推奨される。水痘ウイルスへの著しい曝露を受けた患者はエンブレルの投与を一時中断し、水痘・帯状疱疹免疫グロブリンによる予防的治療を考慮すべきである。

自己免疫

使用上の注意

エンブレルの使用により自己抗体が形成されることがあり（「副作用」の「自己抗体」の項を参照）、まれにループス様症候群や自己免疫性肝炎が発現することもある（「副作用」の「市販後自発報告からの副作用情報」の項を参照）が、これらの事象はエンブレルの使用中止後に回復することがある。エンブレル投与後、患者にループス様症候群や自己免疫性肝炎を示唆する徴候や症状が発現した場合には、エンブレルの投与を中止し、患者の観察を注意深く行わなければならない。

薬物相互作用

エンブレルの薬物相互作用に関する試験は行われていない。しかしながら、メトトレキサートとエンブレルの併用投与を受けている RA 患者で、エンブレルの薬物動態に変化はないことが観察されている。

活動性RA患者にエンブレルとアナキンラの併用療法を最長 24 週間行った試験では、重篤な感染症の発生率が 7% であり、エンブレル単独の場合（0%）よりも高かった（「警告」も参照）。エンブレルとアナキンラの併用投与を受けた患者の 2% で好中球減少症が発現した（ANC < 1 × 10⁹ /L）。

ヴェゲナー肉芽腫症患者の試験において、標準的治療（シクロホスファミドを含む）にエンブレルを上乗せすると、皮膚以外の部分の固形腫瘍の発現率が高まった。シクロホスファミドを投与されている患者にエンブレルを使用することは推奨されない（「警告」の「悪性腫瘍」の項及び「副作用」の「悪性腫瘍」の項を参照）。

スルファサラジンをを用いた確立された治療法の臨床試験において、エンブレルを追加した場合、エンブレル又はスルファサラジン単独群と比較して平均好中球数の軽度の減少が現れた。この結果の臨床的意義は不明である。

発癌性、変異原性、生殖障害

エンブレルの発癌性あるいは生殖能力への影響を評価した長期動物試験は実施されていない。変異原性試験は *in vitro* 及び *in vivo* で実施されたが、変異原性陽性の証拠は得られていない。

妊娠（Category B）

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、ヒト投与量の 60～100 倍の用量範囲でエンブレルの胎児に対する悪影響は認められなかった。妊娠女性に対する試験は実施されていない。動物の生殖毒性試験の結果が必ずしもヒトでの反応を予測するものではないため、妊娠中におけるエンブレルの使用は明らかに必要な場合に限られるべきである。

妊娠登録：エンブレルに曝露した妊婦の転帰を監視するために、妊娠登録所を設置した。医師は 1-877-311-8972 に電話をかけて患者を登録することが奨励される。

授乳

エンブレルのヒト母乳への移行あるいは授乳後の全身への移行については明らかではない。多くの薬剤や免疫グロブリンは母乳に移行すること、また、授乳中の乳児にエンブレルによる重篤な副作用が発現する可能性があることから、授乳の中止、あるいは薬剤の投与中止のいずれかを決定すべきである。

高齢者への投与

臨床試験において、65 歳以上の RA 患者 480 例及び尋常性乾癬患者 89 例を検討した。全般的にみて、65 歳以上の患者における安全性及び有効性は、65 歳未満の患者と同程度であった。一般に、高齢者では感染症の発現率が高いため、高齢者への投与は注意すべきである。

小児への投与

エンブレルは、2 歳以上の多関節型の若年性突発性関節炎患者の治療に適用される。小児患者に関連する事項に関しては他のセクションを参照するとともに、「警告」、「使用上の注意」の「免疫化」の項、及び「副作用」の「JIA 患者における副作用」の項を参照すること。エンブレルは、2 歳未満の小児での検討は行われていない。エンブレルの尋常性乾癬の小児患者におけるエンブレルの安全性及び有効性の検討は行われていない。

副作用

RA、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎又は尋常性乾癬の成人患者における副作用

エンブレルは臨床試験において、1442 例の RA 患者に最長 80 ヶ月、169 例の乾癬性関節炎患者に最長 24 ヶ月、222 例の強直性脊椎炎患者に最長 10 ヶ月、1261 例の尋常性乾癬の患者に最長 15 ヶ月使用された。副作用により投与中止に至った患者の割合はエンブレル群で約 4% であった。ほとんどの患者は（25 mg 週 2 回皮下投与）を投与された。尋常性乾癬の試験ではエンブレルの用量試験は週 1 回の 25mg 皮下注、週 2 回 25mg 皮下注及び週 2 回 50mg 皮下注であった。

注射部位反応

RA 患者の比較試験では、エンブレル群の約 37% で注射部位反応が認められた。尋常性乾癬患者における比較試験では、エンブレルで治療された 14% に最初の 3 ヶ月で注射部位反応が発現した。注射部位反応はいずれも軽度～中等度であり（紅斑/かゆみ、疼痛あるいは腫脹）、多くは投与の中止を必要としなかった。一般に注射部位反応は投与開始後の 1 ヶ月間に現れ、その後は頻度が減少した。注射部位反応の平均持続期間は 3～5 日間であった。患者の 7% では、投与の際に以前の注射部位に発赤が認められた。市販後では、エンブレルの投与により注射部位に出血及び挫傷も認められている。

感染症

RA、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎（AS）及び尋常性乾癬患者における比較試験では、エンブレル群とプラセボ（又は RA 及び乾癬性関節炎患者はメトトレキサート）群の間に感染症発現率の差は認められなかった。最も頻度の高い感染症は上気道感染症であり、その発現率は RA、乾癬性関節炎及び AS 臨床試験でエンブレル群、プラセボ群ともに約 20% であり、尋常性乾癬の臨床試験では、最初の 3 ヶ月間でエンブレル群、プラセボ群ともに約 12% であった。

RA、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、及び尋常性乾癬を対象にしたプラセボ対照試験では、重篤な感染症の発現率上昇は認められなかった（プラセボ群及びエンブレル群ともに約 1%）。RA 患者におけるすべての臨床試験において認められた重篤な感染症（腎盂腎炎、気管支炎、化膿性関節炎、腹部膿瘍、蜂巣炎、骨髄炎、創傷感染症、肺炎、足の膿瘍、足の潰瘍、下痢、副鼻腔炎及び敗血症）が認められた。重篤な感染症の発現率はオープンラベル延長試験において増加してはならず、比較試験のエンブレル群及びプラセボ群の発現率と同様であった。エンブレルの市販後の使用においても、敗血症と死亡を含む重篤な感染症が報告されている。一部の重篤な副作用は、エンブレル投与開始後 2～3 週以内に現れている。これらの患者の多くは、RA に加え、基礎疾患（糖尿病、うっ血性心

不全、活動性又は慢性の感染症の病歴など)がみられた(「警告」を参照)。RA患者に限定しない敗血症患者を対象とした臨床試験のデータでは、既に敗血症を発症した患者にエンブレルを投与した場合、死亡率が増加する可能性のあることが示唆されている⁹。

エンブレルとアナキンの両剤の投与を最長 24 週間受けた患者では、重篤な感染症の発生率が 7%であった。最もよく見られた感染症は、細菌性肺炎(4例)と蜂巣炎(4例)であった。肺線維症と肺炎を起こした1例は、呼吸不全で死亡した。

市販後では、RAの適応で、ウイルス、細菌、真菌及び原虫を含む様々な病原微生物を伴う感染症が観察された。感染症はすべての器官で発現し、エンブレルを単独又は免疫抑制剤と併用して投与されていた患者で報告されている。

尋常性乾癬の臨床試験において、エンブレルで治療された患者で経験された重篤な感染：蜂巣炎、胃腸炎、肺炎、膿腫、骨髄炎

20,070 例の患者からなるグローバル臨床試験(28,308 患者・年の治療)において、結核は約 0.01%の患者に認められた。15,438 例の患者からなる米国及びカナダの臨床試験(23,524 患者・年の治療)では、結核は約 0.007%の患者に認められた。これらの試験には、肺結核と肺外結核が含まれている。(警告 参照)

悪性腫瘍

エンブレルの臨床試験で、5年以上にわたり患者を観察した。臨床試験で、平均 27 ヶ月間(約 10000 患者・年の治療)のエンブレルの投与を受けた関節リウマチ患者 4462 人中、9 件のリンパ腫が認められた(0.09 症例/100 患者・年)。これは、The Surveillance, Epidemiology, and End Results Database に基づく一般人口で予測されるリンパ腫発現率の 3 倍にあたる。関節リウマチ患者集団においてリンパ腫発現率の上昇(最高数倍程度)が報告されており、疾患活動が高い患者はさらに上昇する可能性がある。(「警告」の「悪性腫瘍」の項を参照)。リンパ腫以外に 67 件の悪性腫瘍が認められた。この中で最もよくみられた癌は、結腸、乳房、肺及び前立腺であり、そのタイプ及び数は一般人口で予測されるものと類似していた。6 ヶ月間隔の癌発現率分析では、5 年間以上に及ぶ観察期間において一定の発現率が示されている。

乾癬試験のプラセボ対照試験部分では、全用量のエンブレル投与群の患者 933 例中 8 例が悪性腫瘍の診断を下されたのに対し、プラセボ群で悪性腫瘍と診断されたのは 414 例中 1 例であった。乾癬試験を対照とした比較試験及び一般試験(1062 人・年を観察)で様々な用量でエンブレルの投与を受けた患者 1261 例中 22 例で 23 件の悪性腫瘍の診断が下された。その内訳は、9 例で皮膚以外の部分の固形腫瘍、12 例で黒色腫以外の皮膚癌 13 件(基底細胞癌 8 件、扁平上皮癌 5 件)、1 例で非ホジキンリンパ腫であった。プラセボ群(90 患者・年の観察)では 1 例で 2 件の扁平上皮細胞癌の診断が下された。対照試験部分におけるプラセボ群の規模及び投与期間が限られていたので、確実な結論を導き出すことはできない。

無作為化プラセボ対照試験においてエンブレルを投与されているヴェグナー肉芽腫症患者 89 例中 5 例がさまざまな皮膚以外の部分の固形悪性腫瘍を経験したのに対して、プラセボ群で経験した患者はなかった(「警告」の「悪性腫瘍」の項を参照)。

免疫原性

RA 患者、乾癬性関節炎患者、強直性脊椎炎患者又は尋常性乾癬患者でエンブレルに対する抗体を複数回検査した。TNF 受容体部分又はエンブレルの他の蛋白構成要素に対する抗体は、RA、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎又は尋常性乾癬の成人患者の約 6%で少なくとも 1 回は血清中に認められた。これらの自己抗体は、全て中和されなかった。抗体産生と臨床反応あるいは副作用に相関性は認められなかった。JIA 患者の結果も、成人の RA 患者の結果と同じであった。エンブレルの長期投与による免疫原性は不明である。

ELISA でエンブレルに対する抗体が陽性であった患者の割合は、アッセイの感度及び特異度に強く依存している。さらに、アッセイによる何らかの抗体陽性の検出は、アッセイの感度及び特異度、アッセイ方法、試料の取り扱い方法、試料の採取時点、併用薬及び基礎疾患などいくつかの要因により影響を受ける可能性がある。これらの理由から、エンブレルに対する抗体発現に関する他剤との比較は誤解を招くかもしれない。

自己抗体

RA 患者で複数の測定ポイントで採血し、自己抗体の検査を実施した。試験 I 及び試験 II において抗核抗体(ANA)の検査を行ったところ、ANA 陽転率(抗体価 \geq 1:40)はエンブレル群(11%)がプラセボ群(5%)を上回った。ラジオイムノアッセイ(エンブレル群 15%、プラセボ群 4%)及び *Crithidia luciliae* アッセイ(エンブレル群 3%、プラセボ群 0%)における比率に比べ高かった。抗カルジオリピン抗体の発現率も、同様にプラセボ群に比べてエンブレル群で上昇した。試験 III において、エンブレル群をメトトレキサート群と比較した場合、自己抗体発現の増加パターンは認められなかった。

エンブレルが自己免疫疾患の発現に及ぼす長期的影響は不明である。リウマトイド因子陽性/びらん性 RA 患者で、エンブレル投与後の発疹及び他のループス様症候群を示唆する特徴に関連して新たに自己抗体が発現したとの報告がまれにある。

他の副作用

RA 患者を対象としたプラセボ対照試験(メトトレキサート併用試験を含む)及び試験 III において全患者の 3%以上で発現が報告された事象の要約を表 10 に示す。プラセボ対象試験では、対象群に比べエンブレル投与患者において発現率が高かった。尋常性乾癬の患者を対象としたプラセボ対照試験では、試験 I 及び II で注射部位反応を報告した患者の割合がプラセボ群(6.4%)ではエンブレル投与群(15.5%)よりも低かった。それ以外では、50 mg 週 2 回投与群で有害事象を報告した患者の割合は、25 mg 週 2 回投与群あるいはプラセボ群と同様であった。乾癬患者を対象とした試験 I では、治験薬の投与中止後の乾癬悪化という重篤な有害事象は認められなかったが、臨床試験を進めていくうちに、3 件の重篤な有害事象を含む乾癬悪化の有害事象が認められた。少数の患者で蕁麻疹及び非感染性の肝炎が認められ、また臨床試験では 1 例で血管浮腫が認められた。蕁麻疹と血管浮腫は、市販後の自発報告でも報告されている。乾癬性関節炎、強直性脊椎炎及び尋常性乾癬の試験における有害事象は、RA 患者を対象とした臨床試験の有害事象と類似していた。

表 10：比較対照臨床試験において RA 患者で報告された有害事象の発現率*

事象	プラセボ対照試験		実薬対照試験（試験 III）	
	患者数（%）		患者数（%）	
	プラセボ群†	エンブレル群	メトトレキサート群	エンブレル群
	n=152	n=349	n=217	n=415
注射部位反応：	10	37	7	34
感染症（合計）**：	32	35	72	64
非上気道感染症**：	32	38	60	51
上気道感染症**：	16	29	39	31
頭痛：	13	17	27	24
嘔気：	10	9	29	15
鼻炎：	8	12	14	16
めまい：	5	7	11	8
咽頭炎：	5	7	9	6
咳：	3	6	6	5
無力症：	3	5	12	11
腹部痛：	3	5	10	10
発疹：	3	5	23	14
末梢性浮腫：	3	2	4	8
呼吸器障害：	1	5	NA	NA
消化不良：	1	4	10	11
副鼻腔炎：	2	3	3	5
嘔吐：	—	3	8	5
口内潰瘍：	1	2	14	6
脱毛：	1	1	12	6
肺臓炎（メトトレキサート肺）：	—	—	2	0

*メトトレキサートの併用療法を受けた患者における 6 ヶ月間試験のデータを含む

†プラセボを投与された患者の投与期間は、エンブレル投与の患者より短期間であった。

**感染症（全体）は、3 件のプラセボ対照試験全てのデータを含む。非上気道感染症及び上気道感染症は、感染症が有害事象から別々に収集された 2 件のプラセボ対照試験のデータのみを含む（プラセボ N=110、エンブレル N=213）。

RA 及び乾癬性関節炎の対照試験では、重篤な有害事象の発現率はエンブレル群及びプラセボ群の間で約 5% の頻度であった。尋常性乾癬の対照試験では、最初の 3 ヶ月間で重篤な有害事象の発現率はエンブレル群及びプラセボ群の間で 1.5% 未満の頻度であった。プラセボ及び実薬対象エンブレルのオープン試験に参加した RA 患者、乾癬性関節炎患者、強直性脊椎炎患者あるいは尋常性乾癬患者では、悪性腫瘍（「警告」の「悪性腫瘍」の項及び「副作用」の「悪性腫瘍」の項を参照）及び感染症（「副作用」の「感染症」の項を参照）がもっとも多く発現した重篤な有害事象であった。このほか、RA、乾癬性関節炎、硬直性脊髄炎、又は尋常性乾癬の臨床試験において低率で認められた重篤な有害事象を器官別に以下に示す。

心・血管系：心不全、心筋梗塞、心筋虚血、高血圧、低血圧、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎

消化器系：胆嚢炎、膵炎、消化管出血、虫垂炎

血液/リンパ管：リンパ節症

筋・骨格系：滑液包炎、多発性筋炎

神経系：脳虚血、うつ病、多発性硬化症（「警告」の「神経学的事象」の項を参照）

呼吸器系：呼吸困難、肺塞栓症、サルコイドーシス

皮膚：乾癬の悪化

泌尿生殖器系：膜性糸球体腎炎、腎結石

エンブレル 50 mg を週 2 回投与した RA 患者 51 例と 25 mg を週 2 回投与した RA 患者 25 例の無作為化対照臨床試験において、重篤な有害事象（胃腸管出血、正常圧水頭症、発作及び卒中）が 50 mg 週 2 回投与群に認められた。25 mg 群に重篤な有害事象は観察されなかった。

JIA 患者における副作用

全般的に小児患者が有害事象を発現する頻度とそのタイプは、成人患者に観察されるものと同じである（「警告」及び「副作用」のその他の項を参照）。以下に成人との差異及びその他の特別な検討事項について記載する。

4 歳から 17 歳までの JIA 患者 69 例で報告された重篤な有害事象には、水痘（「使用上の注意」の「免疫化」の項を参照）、胃腸炎、うつ病/人格障害、皮膚潰瘍、食道炎/胃炎、A 群レンサ球菌による敗血症性ショック、I 型糖尿病、軟部組織及び術後の創傷感染が含まれる。

JIA 患者 69 例のうちの 43 例（62%）が、試験の 3 ヶ月間の治療（第 1 部、オープンラベル）においてエンブレルの投薬中に感染症を発現しており、感染症の発現頻度及び重症度は 12 ヶ月間のオープンラベル延長試験を終了した 58 例の患者と同等であった。JIA 患者において報告された感染症のタイプは全般に軽度であり、外来の小児母集団において通常観察されるものと一致していた。2 例で水痘感染症と無菌性髄膜炎の徴候及び症状が認められたが、後遺症を残さずに回復した。

プラセボ対照試験における成人 RA 患者 349 例と比較して、3 ヶ月間エンブレルを投与された JIA 患者 69 例で多く報告された有害事象を以下に示す。
頭痛（19%、1.7 事象／患者・年）、嘔気（9%、1.0 事象／患者・年）、腹痛（19%、0.74 事象／患者・年）及び嘔吐（13%、0.74 事象／患者・年）

JIA を有する小児のオープンラベル臨床試験において、2～4 歳の患者で報告された有害事象は、それよりも年齢の高い小児患者で報告されたものと類似していた。

市販後において、小児患者ではさらに以下の重篤な有害事象が報告された：菌血症を伴う膿瘍、視神経炎、汎血球減少症、発作、結核性関節炎、尿路感染（「警告」参照）、凝固障害、皮膚血管炎、トランスアミナーゼ上昇。これら事象の発現頻度及びエンブレル投与との因果関係は不明である。

心不全患者

CHF 患者ではこれまでに 2 つの無作為化プラセボ対照試験が実施されている。最初の試験では、患者をエンブレル 25 mg の週 2 回投与、エンブレル 25 mg の週 3 回投与、あるいはプラセボ投与のいずれかに割り付けた。2 番目の試験では、患者をエンブレル 25 mg の週 1 回投与、エンブレル 25 mg の週 2 回投与、あるいはプラセボ投与のいずれかに割り付けた。最初の試験の結果から、どちらの投与スケジュールであれエンブレルの投与を受けた患者は、プラセボ投与患者に比べて死亡率が高くなることが示唆された。2 番目の試験の結果は、これを確認するようなものではなかった。分析を行っても、エンブレルを投与した心不全患者における、有害転帰のリスク増大に関連する具体的な要因は明らかにならなかった（「使用上の注意」の「心不全患者」の項参照）。

市販後自発報告からの副作用情報

承認後でのエンブレル投与例で有害事象が報告されている。投与症例数が明らかではない母集団からの自発報告であるため、これらは必ずしも事象の発現頻度を確実に評価し得るものではなく、また、エンブレル投与との関連性を明らかにできるものでもない。

器官別のその他の有害事象を以下に示す。

全身：血管浮腫、疲労、発熱、インフルエンザ症候群、全身性疼痛、体重増加

心・血管系：胸部痛、血管拡張（ほてり）、うっ血性心不全の新規発現（「使用上の注意」の「心不全患者」の項参照）

消化器系：味覚の変化、食欲不振、下痢、口内乾燥、腸管穿孔

血液/リンパ系：腺症、貧血、再生不良性貧血、白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症、血小板減少症（「警告」を参照）

肝胆道系：自己免疫性肝炎

筋骨格系：関節痛、亜急性あるいは円板状エリテマトーデスと一致する発疹を含む症状の発現を伴うループス様症候群

神経系：異常感覚、卒中、発作、多発性硬化症あるいは横断性脊髄炎や視神経炎などの孤立性の脱髄性疾患を示唆するような中枢神経系事象（「警告」を参照）

眼：眼乾燥、眼の炎症

呼吸器系：呼吸困難、間質性肺疾患、肺疾患、既往肺疾患の悪化

皮膚：皮膚血管炎、多形紅斑、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、掻痒症、皮下結節、蕁麻疹

過量投与

ヒトにおけるエンブレルの最大許容量は確立されていない。サルを用いた毒性試験を実施した結果、ヒト用量の 30 倍までの用量において用量制限毒性は認められなかった。エンブレルの臨床試験においても用量制限毒性は観察されていない。エンドトキシン血症試験において健康被験者に 60 mg/m²まで単回静脈内投与した場合でも、用量制限毒性は認められなかった。

添付文書作成
年月

2008 年 12 月

ENBREL[®] (etanercept)

For Subcutaneous Injection

WARNING

RISK OF SERIOUS INFECTIONS

Patients treated with ENBREL[®] are at increased risk for developing serious infections that may lead to hospitalization or death (see **WARNINGS** and **ADVERSE REACTIONS**).

Most patients who developed these infections were taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids.

ENBREL[®] should be discontinued if a patient develops a serious infection or sepsis.

Reported infections include:

- Active tuberculosis, including reactivation of latent tuberculosis. Patients with tuberculosis have frequently presented with disseminated or extrapulmonary disease. Patients should be tested for latent tuberculosis before ENBREL[®] use and during therapy. Treatment for latent infection should be initiated prior to ENBREL[®] use.
- Invasive fungal infections, including histoplasmosis, coccidioidomycosis, candidiasis, aspergillosis, blastomycosis, and pneumocystosis. Patients with histoplasmosis or other invasive fungal infections may present with disseminated, rather than localized, disease. Antigen and antibody testing for histoplasmosis may be negative in some patients with active infection. Empiric anti-fungal therapy should be considered in patients at risk for invasive fungal infections who develop severe systemic illness.
- Bacterial, viral and other infections due to opportunistic pathogens.

The risks and benefits of treatment with ENBREL[®] should be carefully considered prior to initiating therapy in patients with chronic or recurrent infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with ENBREL[®], including the possible development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy.

DESCRIPTION

ENBREL[®] (etanercept) is a dimeric fusion protein consisting of the extracellular ligand-binding portion of the human 75 kilodalton (p75) tumor necrosis factor receptor (TNFR) linked to the Fc portion of human IgG1. The Fc component of etanercept contains the C_H2 domain, the C_H3 domain and hinge region, but not the C_H1 domain of IgG1. Etanercept is produced by recombinant DNA technology in a Chinese hamster ovary (CHO) mammalian cell expression system. It consists of 934 amino acids and has an apparent molecular weight of approximately 150 kilodaltons.

ENBREL[®] single-use prefilled syringes are available in 25 mg (0.51 mL of a 50 mg/mL solution of etanercept) and 50 mg (0.98 mL of a 50 mg/mL solution of etanercept) dosage strengths.

ENBREL[®] single-use prefilled SureClick[®] autoinjectors are available in 50 mg (0.98 mL of a 50 mg/mL solution of etanercept).

The solution of ENBREL[®] is clear and colorless, sterile, preservative-free, and is formulated at pH 6.3 ± 0.2 . Each ENBREL[®] prefilled syringe and SureClick autoinjector contains a 50 mg/mL solution of etanercept with 1% sucrose, 100 mM sodium chloride, 25mM L-arginine hydrochloride, and 25mM sodium phosphate.

ENBREL[®] multiple-use vials are available containing 25 mg of etanercept. ENBREL[®] is supplied in a multiple-use vial as a sterile, white, preservative-free, lyophilized powder.

Reconstitution with 1 mL of the supplied Sterile Bacteriostatic Water for Injection (BWFI), USP (containing 0.9% benzyl alcohol) yields a multiple-use, clear, and colorless solution with a pH of 7.4 ± 0.3 containing 25 mg etanercept, 40 mg mannitol, 10 mg sucrose, and 1.2 mg tromethamine.

Administration of one 50 mg ENBREL[®] prefilled syringe or one ENBREL[®] SureClick autoinjector provides a dose equivalent to two 25 mg ENBREL[®] prefilled syringes or two multiple-use vials of lyophilized ENBREL[®], when vials are reconstituted and administered as recommended.

CLINICAL PHARMACOLOGY

General

Etanercept binds specifically to tumor necrosis factor (TNF) and blocks its interaction with cell surface TNF receptors. TNF is a naturally occurring cytokine that is involved in normal inflammatory and immune responses. It plays an important role in the inflammatory processes of rheumatoid arthritis (RA), polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis (JIA), and ankylosing spondylitis and the resulting joint pathology. In addition, TNF plays a role in the inflammatory process of plaque psoriasis. Elevated levels of TNF are found in involved tissues and fluids of patients with RA, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis (AS), and plaque psoriasis.

Two distinct receptors for TNF (TNFRs), a 55 kilodalton protein (p55) and a 75 kilodalton protein (p75), exist naturally as monomeric molecules on cell surfaces and in soluble forms. Biological activity of TNF is dependent upon binding to either cell surface TNFR.

Etanercept is a dimeric soluble form of the p75 TNF receptor that can bind to two TNF molecules. It inhibits the activity of TNF in vitro and has been shown to affect several animal models of inflammation, including murine collagen-induced arthritis. Etanercept inhibits binding of both TNF α and TNF β (lymphotoxin alpha [LT α]) to cell surface TNFRs, rendering TNF biologically inactive. Cells expressing transmembrane TNF that bind ENBREL[®] are not lysed in vitro in the presence or absence of complement.

Etanercept can also modulate biological responses that are induced or regulated by TNF, including expression of adhesion molecules responsible for leukocyte migration (i.e., E-selectin and to a lesser extent intercellular adhesion molecule-1 [ICAM-1]), serum levels of cytokines (e.g., IL-6), and serum levels of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3 or stromelysin).

Pharmacokinetics

After administration of 25 mg of ENBREL[®] by a single subcutaneous (SC) injection to 25 patients with RA, a mean \pm standard deviation half-life of 102 ± 30 hours was observed with a clearance of 160 ± 80 mL/hr. A maximum serum concentration (C_{max}) of 1.1 ± 0.6 mcg/mL and time to C_{max} of 69 ± 34 hours was observed in these patients following a single 25 mg dose. After 6 months of twice weekly 25 mg doses in these same RA patients, the mean C_{max} was 2.4 ± 1.0 mcg/mL (N = 23). Patients exhibited a two- to seven-fold increase in peak serum concentrations and approximately four-fold increase in AUC_{0-72 hr} (range 1 to 17 fold) with repeated dosing. Serum concentrations in patients with RA have not been measured for periods of dosing that exceed 6 months. The pharmacokinetic parameters in patients with plaque psoriasis were similar to those seen in patients with RA.

In another study, serum concentration profiles at steady state were comparable among patients with RA treated with 50 mg ENBREL[®] once weekly and those treated with 25 mg ENBREL[®] twice weekly. The mean (\pm standard deviation) C_{max}, C_{min}, and partial AUC were 2.4 ± 1.5 mg/L, 1.2 ± 0.7 mg/L, and 297 ± 166 mg•h/L, respectively, for patients treated with 50 mg ENBREL[®] once weekly (N = 21); and 2.6 ± 1.2 mg/L, 1.4 ± 0.7 mg/L, and 316 ± 135 mg•h/L for patients treated with 25 mg ENBREL[®] twice weekly (N = 16).

Pharmacokinetic parameters were not different between men and women and did not vary with age in adult patients. No formal pharmacokinetic studies have been conducted to examine the effects of renal or hepatic impairment on ENBREL[®] disposition.

Patients with JIA (ages 4 to 17 years) were administered 0.4 mg/kg of ENBREL[®] twice weekly for up to 18 weeks. The mean serum concentration after repeated SC dosing was 2.1 mcg/mL, with a range of 0.7 to 4.3 mcg/mL. Limited data suggests that the clearance of ENBREL[®] is reduced slightly in children ages 4 to 8 years. Population pharmacokinetic analyses predict that administration of 0.8 mg/kg of ENBREL[®] once weekly will result in C_{max} 11% higher, and C_{min} 20% lower at steady state as compared to administration of 0.4 mg/kg of ENBREL[®] twice weekly. The predicted pharmacokinetic differences between the regimens in JIA patients are of the same magnitude as the differences observed between twice weekly and weekly regimens in adult RA patients.

CLINICAL STUDIES

Adult Rheumatoid Arthritis

The safety and efficacy of ENBREL[®] were assessed in four randomized, double-blind, controlled studies. The results of all four trials were expressed in percentage of patients with improvement in RA using American College of Rheumatology (ACR) response criteria.

Study I evaluated 234 patients with active RA who were ≥ 18 years old, had failed therapy with at least one but no more than four disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs; e.g., hydroxychloroquine, oral or injectable gold, methotrexate [MTX], azathioprine, D-penicillamine, sulfasalazine), and had ≥ 12 tender joints, ≥ 10 swollen joints, and either ESR ≥ 28 mm/hr, CRP > 2.0 mg/dL, or morning stiffness for ≥ 45 minutes. Doses of 10 mg or 25 mg ENBREL[®] or placebo were administered SC twice a week for 6 consecutive months. Results from patients receiving 25 mg are presented in Table 1.

Study II evaluated 89 patients and had similar inclusion criteria to Study I except that subjects in Study II had additionally received MTX for at least 6 months with a stable dose (12.5 to 25 mg/week) for at least 4 weeks and they had at least 6 tender or painful joints. Subjects in Study II received a dose of 25 mg ENBREL[®] or placebo SC twice a week for 6 months in addition to their stable MTX dose.

Study III compared the efficacy of ENBREL[®] to MTX in patients with active RA. This study evaluated 632 patients who were ≥ 18 years old with early (≤ 3 years disease duration) active RA; had never received treatment with MTX; and had ≥ 12 tender joints, ≥ 10 swollen joints, and either ESR ≥ 28 mm/hr, CRP > 2.0 mg/dL, or morning stiffness for ≥ 45 minutes. Doses of 10 mg or 25 mg ENBREL[®] were administered SC twice a week for 12 consecutive months. The study was unblinded after all patients had completed at least 12 months (and a median of 17.3 months) of therapy. The majority of patients remained in the study on the treatment to which they were randomized through 2 years, after which they entered an extension study and received open-label 25 mg ENBREL[®]. Results from patients receiving 25 mg are presented in Table 1. MTX tablets (escalated from 7.5 mg/week to a maximum of 20 mg/week over the first 8 weeks of the trial) or placebo tablets were given once a week on the same day as the injection of placebo or ENBREL[®] doses, respectively.

Study IV evaluated 682 adult patients with active RA of 6 months to 20 years duration (mean of 7 years) who had an inadequate response to at least one DMARD other than MTX. Forty-three percent of patients had previously received MTX a mean of two years prior to the trial at a mean dose of 12.9 mg. Patients were excluded from this study if MTX had been discontinued for lack of efficacy or for safety considerations. The patient baseline characteristics were similar to those of patients in Study I (Table 3). Patients were randomized to MTX alone (7.5 to 20 mg weekly, dose escalated as described for Study III; median dose 20 mg), ENBREL[®] alone (25 mg twice weekly), or the combination of ENBREL[®] and MTX initiated concurrently (at the same doses as above). The study evaluated ACR response, Sharp radiographic score and safety.

Clinical Response

A higher percentage of patients treated with ENBREL[®] and ENBREL[®] in combination with MTX achieved ACR 20, ACR 50, and ACR 70 responses and Major Clinical Responses than in the comparison groups. The results of Studies I, II, and III are summarized in Table 1. The results of Study IV are summarized in Table 2.

**Table 1:
ACR Responses in Placebo- and Active-Controlled Trials
(Percent of Patients)**

Response	Placebo Controlled				Active Controlled	
	Study I		Study II		Study III	
	Placebo N = 80	ENBREL ^{®a} N = 78	MTX/ Placebo N = 30	MTX/ ENBREL ^{®a} N = 59	MTX N = 217	ENBREL ^{®a} N = 207
<u>ACR 20</u>						
Month 3	23%	62% ^b	33%	66% ^b	56%	62%
Month 6	11%	59% ^b	27%	71% ^b	58%	65%
Month 12	NA	NA	NA	NA	65%	72%
<u>ACR 50</u>						
Month 3	8%	41% ^b	0%	42% ^b	24%	29%
Month 6	5%	40% ^b	3%	39% ^b	32%	40%
Month 12	NA	NA	NA	NA	43%	49%
<u>ACR 70</u>						
Month 3	4%	15% ^b	0%	15% ^b	7%	13% ^c
Month 6	1%	15% ^b	0%	15% ^b	14%	21% ^c
Month 12	NA	NA	NA	NA	22%	25%

^a 25 mg ENBREL[®] SC twice weekly.

^b p < 0.01, ENBREL[®] vs. placebo.

^c p < 0.05, ENBREL[®] vs. MTX.

Table 2:
Study IV Clinical Efficacy Results: Comparison of MTX vs ENBREL[®] vs ENBREL[®]
in Combination with MTX in Patients with RA
of 6 Months to 20 Years Duration
(Percent of Patients)

Endpoint	MTX (N = 228)	ENBREL [®] (N = 223)	ENBREL [®] /MTX (N = 231)
<u>ACR N^{a, b}</u>			
Month 12	40	47	63 ^c
<u>ACR 20</u>			
Month 12	59%	66%	75% ^c
<u>ACR 50</u>			
Month 12	36%	43%	63% ^c
<u>ACR 70</u>			
Month 12	17%	22%	40% ^c
Major Clinical Response^d	6%	10%	24% ^c

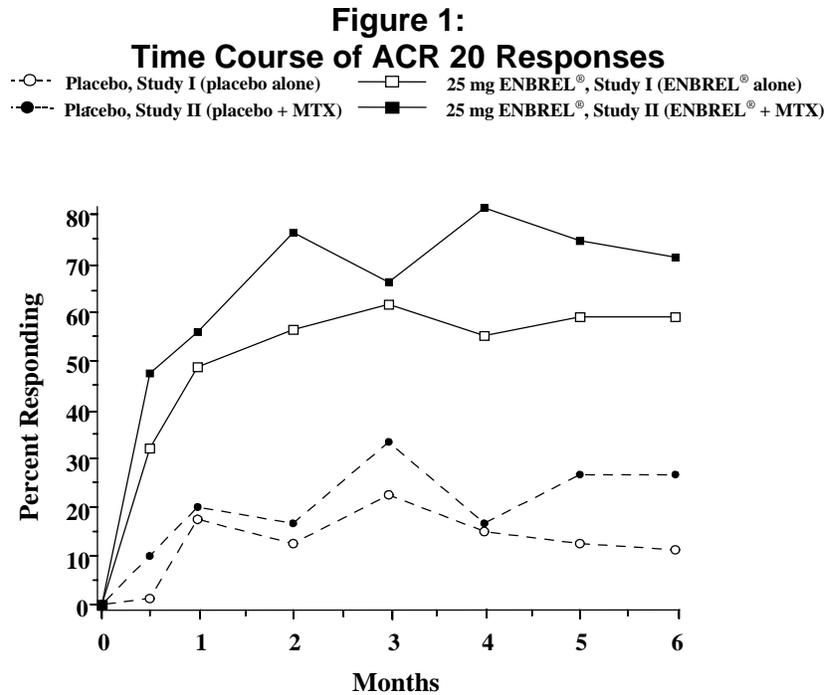
^a Values are medians.

^b ACR N is the percent improvement based on the same core variables used in defining ACR 20, ACR 50, and ACR 70.

^c $p < 0.05$ for comparisons of ENBREL[®]/MTX vs ENBREL[®] alone or MTX alone.

^d Major clinical response is achieving an ACR 70 response for a continuous 6-month period.

The time course for ACR 20 response rates for patients receiving placebo or 25 mg ENBREL[®] in Studies I and II is summarized in Figure 1. The time course of responses to ENBREL[®] in Study III was similar.



Among patients receiving ENBREL[®], the clinical responses generally appeared within 1 to 2 weeks after initiation of therapy and nearly always occurred by 3 months. A dose response was seen in Studies I and III: 25 mg ENBREL[®] was more effective than 10 mg (10 mg was not evaluated in Study II). ENBREL[®] was significantly better than placebo in all components of the ACR criteria as well as other measures of RA disease activity not included in the ACR response criteria, such as morning stiffness.

In Study III, ACR response rates and improvement in all the individual ACR response criteria were maintained through 24 months of ENBREL[®] therapy. Over the 2-year study, 23% of ENBREL[®] patients achieved a major clinical response, defined as maintenance of an ACR 70 response over a 6-month period.

The results of the components of the ACR response criteria for Study I are shown in Table 3. Similar results were observed for ENBREL[®]-treated patients in Studies II and III.

**Table 3:
Components of ACR Response in Study I**

Parameter (median)	Placebo N = 80		ENBREL ^{®a} N = 78	
	Baseline	3 Months	Baseline	3 Months [*]
Number of tender joints ^b	34.0	29.5	31.2	10.0 ^f
Number of swollen joints ^c	24.0	22.0	23.5	12.6 ^f
Physician global assessment ^d	7.0	6.5	7.0	3.0 ^f
Patient global assessment ^d	7.0	7.0	7.0	3.0 ^f
Pain ^d	6.9	6.6	6.9	2.4 ^f
Disability index ^e	1.7	1.8	1.6	1.0 ^f
ESR (mm/hr)	31.0	32.0	28.0	15.5 ^f
CRP (mg/dL)	2.8	3.9	3.5	0.9 ^f

* Results at 6 months showed similar improvement.

^a 25 mg ENBREL[®] SC twice weekly.

^b Scale 0 – 71.

^c Scale 0 – 68.

^d Visual analog scale; 0 = best, 10 = worst.

^e Health Assessment Questionnaire¹; 0 = best, 3 = worst; includes eight categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

^f $p < 0.01$, ENBREL[®] vs. placebo, based on mean percent change from baseline.

After discontinuation of ENBREL[®], symptoms of arthritis generally returned within a month. Reintroduction of treatment with ENBREL[®] after discontinuations of up to 18 months resulted in the same magnitudes of response as patients who received ENBREL[®] without interruption of therapy based on results of open-label studies.

Continued durable responses were seen for over 60 months in open-label extension treatment trials when patients received ENBREL[®] without interruption. A substantial number of patients who initially received concomitant MTX or corticosteroids were able to reduce their doses or discontinue these concomitant therapies while maintaining their clinical responses.

A 24-week study was conducted in 242 patients with active RA on background methotrexate who were randomized to receive either ENBREL[®] alone or the combination of ENBREL[®] and anakinra. The ACR 50 response rate was 31% for patients treated with the combination of ENBREL[®] and anakinra and 41% for patients treated with ENBREL[®] alone, indicating no added clinical benefit of the combination over ENBREL[®] alone. Serious infections were increased with the combination compared to ENBREL[®] alone (see **WARNINGS**).

Physical Function Response

In Studies I, II, and III, physical function and disability were assessed using the Health Assessment Questionnaire (HAQ).¹ Additionally, in Study III, patients were administered the SF-36² Health Survey. In Studies I and II, patients treated with 25 mg ENBREL[®] twice weekly showed greater improvement from baseline in the HAQ score beginning in month 1 through month 6 in comparison to placebo ($p < 0.001$) for the HAQ disability domain (where 0 = none and 3 = severe). In Study I, the mean improvement in the HAQ score from baseline to month 6 was 0.6 (from 1.6 to

1.0) for the 25 mg ENBREL[®] group and 0 (from 1.7 to 1.7) for the placebo group. In Study II, the mean improvement from baseline to month 6 was 0.6 (from 1.5 to 0.9) for the ENBREL[®]/MTX group and 0.2 (from 1.3 to 1.2) for the placebo/MTX group. In Study III, the mean improvement in the HAQ score from baseline to month 6 was 0.7 (from 1.5 to 0.7) for 25 mg ENBREL[®] twice weekly. All subdomains of the HAQ in Studies I and III were improved in patients treated with ENBREL[®].

In Study III, patients treated with 25 mg ENBREL[®] twice weekly showed greater improvement from baseline in SF-36 physical component summary score compared to ENBREL[®] 10 mg twice weekly and no worsening in the SF-36 mental component summary score. In open-label ENBREL[®] studies, improvements in physical function and disability measures have been maintained for up to 4 years.

In Study IV, median HAQ scores improved from baseline levels of 1.8, 1.8, and 1.8 to 1.1, 1.0, and 0.6 at 12 months in the MTX, ENBREL[®], and ENBREL[®]/MTX combination treatment groups, respectively (combination versus both MTX and ENBREL[®], $p < 0.01$). Twenty-nine percent of patients in the MTX alone treatment group had an improvement of HAQ of at least one unit versus 40% and 51% in the ENBREL[®] alone and the ENBREL[®]/MTX combination treatment groups, respectively.

Radiographic Response

In Study III, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in total Sharp score (TSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing (JSN) score. Radiographs of hands/wrists and forefeet were obtained at baseline, 6 months, 12 months, and 24 months and scored by readers who were unaware of treatment group. The results are shown in Table 4. A significant difference for change in erosion score was observed at 6 months and maintained at 12 months.

**Table 4:
Mean Radiographic Change Over 6 and 12 Months in Study III**

		MTX	25 mg ENBREL [®]	MTX/ENBREL [®] (95% Confidence Interval*)	P-value
12 Months	Total Sharp score	1.59	1.00	0.59 (-0.12, 1.30)	0.1
	Erosion score	1.03	0.47	0.56 (0.11, 1.00)	0.002
	JSN score	0.56	0.52	0.04 (-0.39, 0.46)	0.5
6 Months	Total Sharp score	1.06	0.57	0.49 (0.06, 0.91)	0.001
	Erosion score	0.68	0.30	0.38 (0.09, 0.66)	0.001
	JSN score	0.38	0.27	0.11 (-0.14, 0.35)	0.6

* 95% confidence intervals for the differences in change scores between MTX and ENBREL[®].

Patients continued on the therapy to which they were randomized for the second year of Study III. Seventy-two percent of patients had x-rays obtained at 24 months. Compared to the patients in the MTX group, greater inhibition of progression in TSS and erosion score was seen in the 25 mg ENBREL[®] group, and in addition, less progression was noted in the JSN score.

In the open-label extension of Study III, 48% of the original patients treated with 25 mg ENBREL[®] have been evaluated radiographically at 5 years. Patients had continued inhibition of structural

damage, as measured by the TSS, and 55% of them had no progression of structural damage. Patients originally treated with MTX had further reduction in radiographic progression once they began treatment with ENBREL[®].

In Study IV, less radiographic progression (TSS) was observed with ENBREL[®] in combination with MTX compared with ENBREL[®] alone or MTX alone at month 12 (Table 5). In the MTX treatment group 55% of patients experienced no radiographic progression (TSS change ≤ 0.0) at 12 months compared to 63% and 76% in the ENBREL[®] alone and the ENBREL[®]/MTX combination treatment groups, respectively.

**Table 5:
Mean Radiographic Change in Study IV at 12 Months
(95% Confidence Interval)**

	MTX (N = 212)*	ENBREL [®] (N = 212)*	ENBREL [®] /MTX (N = 218)*
Total Sharp Scores (TSS)	2.80 (1.08, 4.51)	0.52 ^a (-0.10, 1.15)	-0.54 ^{b,c} (-1.00, -0.07)
Erosion Score (ES)	1.68 (0.61, 2.74)	0.21 ^a (-0.20, 0.61)	-0.30 ^b (-0.65, 0.04)
Joint Space Narrowing Score (JSN)	1.12 (0.34, 1.90)	0.32 (0.00, 0.63)	-0.23 ^{b,c} (-0.45, -0.02)

* Analyzed radiographic ITT population.

^a p < 0.05 for comparison of ENBREL[®] vs MTX.

^b p < 0.05 for comparison of ENBREL[®]/MTX vs MTX.

^c p < 0.05 for comparison of ENBREL[®]/MTX vs ENBREL[®].

Once Weekly Dosing

The safety and efficacy of 50 mg ENBREL[®] (two 25 mg SC injections) administered once weekly were evaluated in a double-blind, placebo-controlled study of 420 patients with active RA. Fifty-three patients received placebo, 214 patients received 50 mg ENBREL[®] once weekly, and 153 patients received 25 mg ENBREL[®] twice weekly. The safety and efficacy profiles of the two ENBREL[®] treatment groups were similar.

Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)

The safety and efficacy of ENBREL[®] were assessed in a two-part study in 69 children with polyarticular-course JIA who had a variety of JIA onset types. Patients ages 4 to 17 years with moderately to severely active polyarticular-course JIA refractory to or intolerant of methotrexate were enrolled; patients remained on a stable dose of a single nonsteroidal anti-inflammatory drug and/or prednisone (≤ 0.2 mg/kg/day or 10 mg maximum). In part 1, all patients received 0.4 mg/kg (maximum 25 mg per dose) ENBREL[®] SC twice weekly. In part 2, patients with a clinical response at day 90 were randomized to remain on ENBREL[®] or receive placebo for four months and assessed for disease flare. Responses were measured using the JIA Definition of Improvement (DOI),³ defined as $\geq 30\%$ improvement in at least three of six and $\geq 30\%$ worsening in no more

than one of the six JIA core set criteria, including active joint count, limitation of motion, physician and patient/parent global assessments, functional assessment, and ESR. Disease flare was defined as a $\geq 30\%$ worsening in three of the six JIA core set criteria and $\geq 30\%$ improvement in not more than one of the six JIA core set criteria and a minimum of two active joints.

In part 1 of the study, 51 of 69 (74%) patients demonstrated a clinical response and entered part 2. In part 2, 6 of 25 (24%) patients remaining on ENBREL[®] experienced a disease flare compared to 20 of 26 (77%) patients receiving placebo ($p = 0.007$). From the start of part 2, the median time to flare was ≥ 116 days for patients who received ENBREL[®] and 28 days for patients who received placebo. Each component of the JIA core set criteria worsened in the arm that received placebo and remained stable or improved in the arm that continued on ENBREL[®]. The data suggested the possibility of a higher flare rate among those patients with a higher baseline ESR. Of patients who demonstrated a clinical response at 90 days and entered part 2 of the study, some of the patients remaining on ENBREL[®] continued to improve from month 3 through month 7, while those who received placebo did not improve.

The majority of JIA patients who developed a disease flare in part 2 and reintroduced ENBREL[®] treatment up to 4 months after discontinuation re-responded to ENBREL[®] therapy in open-label studies. Most of the responding patients who continued ENBREL[®] therapy without interruption have maintained responses for up to 48 months.

Studies have not been done in patients with polyarticular-course JIA to assess the effects of continued ENBREL[®] therapy in patients who do not respond within 3 months of initiating ENBREL[®] therapy, or to assess the combination of ENBREL[®] with methotrexate.

Psoriatic Arthritis

The safety and efficacy of ENBREL[®] were assessed in a randomized, double-blind, placebo-controlled study in 205 patients with psoriatic arthritis. Patients were between 18 and 70 years of age and had active psoriatic arthritis (≥ 3 swollen joints and ≥ 3 tender joints) in one or more of the following forms: (1) distal interphalangeal (DIP) involvement ($N = 104$); (2) polyarticular arthritis (absence of rheumatoid nodules and presence of psoriasis; $N = 173$); (3) arthritis mutilans ($N = 3$); (4) asymmetric psoriatic arthritis ($N = 81$); or (5) ankylosing spondylitis-like ($N = 7$). Patients also had plaque psoriasis with a qualifying target lesion ≥ 2 cm in diameter. Patients on MTX therapy at enrollment (stable for ≥ 2 months) could continue at a stable dose of ≤ 25 mg/week MTX. Doses of 25 mg ENBREL[®] or placebo were administered SC twice a week during the initial 6-month double-blind period of the study. Patients continued to receive blinded therapy in an up to 6-month maintenance period until all patients had completed the controlled period. Following this, patients received open-label 25 mg ENBREL[®] twice a week in a 12-month extension period.

Compared to placebo, treatment with ENBREL[®] resulted in significant improvements in measures of disease activity (Table 6).

Table 6:
Components of Disease Activity in Psoriatic Arthritis

Parameter (median)	Placebo N = 104		ENBREL ^{®a} N = 101	
	Baseline	6 Months	Baseline	6 Months
Number of tender joints ^b	17.0	13.0	18.0	5.0
Number of swollen joints ^c	12.5	9.5	13.0	5.0
Physician global assessment ^d	3.0	3.0	3.0	1.0
Patient global assessment ^d	3.0	3.0	3.0	1.0
Morning stiffness (minutes)	60	60	60	15
Pain ^d	3.0	3.0	3.0	1.0
Disability index ^e	1.0	0.9	1.1	0.3
CRP (mg/dL) ^f	1.1	1.1	1.6	0.2

^a p < 0.001 for all comparisons between ENBREL[®] and placebo at 6 months.

^b Scale 0 – 78.

^c Scale 0 – 76.

^d Likert scale; 0 = best, 5 = worst.

^e Health Assessment Questionnaire¹; 0 = best, 3 = worst; includes eight categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

^f Normal range: 0 – 0.79 mg/dL.

Among patients with psoriatic arthritis who received ENBREL[®], the clinical responses were apparent at the time of the first visit (4 weeks) and were maintained through 6 months of therapy. Responses were similar in patients who were or were not receiving concomitant methotrexate therapy at baseline. At 6 months, the ACR 20/50/70 responses were achieved by 50%, 37%, and 9%, respectively, of patients receiving ENBREL[®], compared to 13%, 4%, and 1%, respectively, of patients receiving placebo. Similar responses were seen in patients with each of the subtypes of psoriatic arthritis, although few patients were enrolled with the arthritis mutilans and ankylosing spondylitis-like subtypes. The results of this study were similar to those seen in an earlier single-center, randomized, placebo-controlled study of 60 patients with psoriatic arthritis.

The skin lesions of psoriasis were also improved with ENBREL[®], relative to placebo, as measured by percentages of patients achieving improvements in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI).⁴ Responses increased over time, and at 6 months, the proportions of patients achieving a 50% or 75% improvement in the PASI were 47% and 23%, respectively, in the ENBREL[®] group (N = 66), compared to 18% and 3%, respectively, in the placebo group (N = 62). Responses were similar in patients who were or were not receiving concomitant methotrexate therapy at baseline.

Radiographic Response

Radiographic changes were also assessed in the psoriatic arthritis study. Radiographs of hands and wrists were obtained at baseline and months 6, 12, and 24. A modified Total Sharp Score (TSS), which included distal interphalangeal joints (i.e., not identical to the modified TSS used for rheumatoid arthritis) was used by readers blinded to treatment group to assess the radiographs. Some radiographic features specific to psoriatic arthritis (e.g., pencil-and-cup deformity, joint space widening, gross osteolysis and ankylosis) were included in the scoring system, but others (e.g., phalangeal tuft resorption, juxta-articular and shaft periostitis) were not.

Most patients showed little or no change in the modified TSS during this 24-month study (median change of 0 in both patients who initially received ENBREL[®] or placebo). More placebo-treated patients experienced larger magnitudes of radiographic worsening (increased TSS) compared to ENBREL[®] treatment during the controlled period of the study. At 12 months, in an exploratory analysis, 12% (12 of 104) of placebo patients compared to none of the 101 ENBREL[®]-treated patients had increases of 3 points or more in TSS. Inhibition of radiographic progression was maintained in patients who continued on ENBREL[®] during the second year. Of the patients with one-year and two-year x-rays, 3% (2 of 71) had increases of 3 points or more in TSS at one and two years.

Physical Function Response

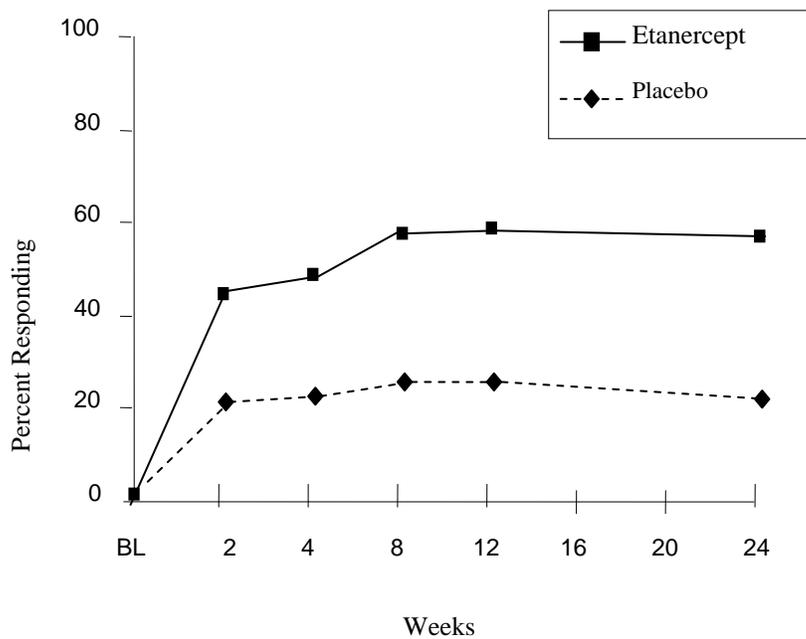
In the psoriatic arthritis study, physical function and disability were assessed using the HAQ Disability Index (HAQ-DI)¹ and the SF-36² Health Survey. Patients treated with 25 mg ENBREL[®] twice weekly showed greater improvement from baseline in the HAQ-DI score (mean decreases of 54% at both months 3 and 6) in comparison to placebo (mean decreases of 6% at both months 3 and 6) ($p < 0.001$). At months 3 and 6, patients treated with ENBREL[®] showed greater improvement from baseline in the SF-36 physical component summary score compared to patients treated with placebo, and no worsening in the SF-36 mental component summary score. Improvements in physical function and disability measures were maintained for up to 2 years through the open-label portion of the study.

Ankylosing Spondylitis

The safety and efficacy of ENBREL[®] were assessed in a randomized, double-blind, placebo-controlled study in 277 patients with active ankylosing spondylitis. Patients were between 18 and 70 years of age and had ankylosing spondylitis as defined by the modified New York Criteria for Ankylosing Spondylitis.⁵ Patients were to have evidence of active disease based on values of ≥ 30 on a 0 – 100 unit Visual Analog Scale (VAS) for the average of morning stiffness duration and intensity, and 2 of the following 3 other parameters: a) patient global assessment, b) average of nocturnal and total back pain, and c) the average score on the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Patients with complete ankylosis of the spine were excluded from study participation. Patients taking hydroxychloroquine, sulfasalazine, methotrexate, or prednisone (≤ 10 mg/day) could continue these drugs at stable doses for the duration of the study. Doses of 25 mg ENBREL[®] or placebo were administered SC twice a week for 6 months.

The primary measure of efficacy was a 20% improvement in the Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) response criteria.⁶ Compared to placebo, treatment with ENBREL[®] resulted in improvements in the ASAS and other measures of disease activity (Figure 2 and Table 7).

Figure 2: ASAS 20 Responses in Ankylosing Spondylitis



At 12 weeks, the ASAS 20/50/70 responses were achieved by 60%, 45%, and 29%, respectively, of patients receiving ENBREL[®], compared to 27%, 13%, and 7%, respectively, of patients receiving placebo ($p \leq 0.0001$, ENBREL[®] vs. placebo). Similar responses were seen at week 24. Responses were similar between those patients receiving concomitant therapies at baseline and those who were not. The results of this study were similar to those seen in a single-center, randomized, placebo-controlled study of 40 patients and a multi-center, randomized, placebo-controlled study of 84 patients with ankylosing spondylitis.

**Table 7:
Components of Ankylosing Spondylitis Disease Activity**

Mean values at time points	Placebo N = 139		ENBREL ^{®a} N = 138	
	Baseline	6 Months	Baseline	6 Months
ASAS response criteria				
Patient global assessment ^b	63	56	63	36
Back pain ^c	62	56	60	34
BASFI ^d	56	55	52	36
Inflammation ^e	64	57	61	33
Acute phase reactants				
CRP (mg/dL) ^f	2.0	1.9	1.9	0.6
Spinal mobility (cm):				
Modified Schober's test	3.0	2.9	3.1	3.3
Chest expansion	3.2	3.0	3.3	3.9
Occiput-to-wall measurement	5.3	6.0	5.6	4.5

^a p < 0.0015 for all comparisons between ENBREL[®] and placebo at 6 months. P-values for continuous endpoints were based on percent change from baseline.

^b Measured on a Visual Analog Scale (VAS) with 0 = “none” and 100 = “severe.”

^c Average of total nocturnal and back pain scores, measured on a VAS with 0 = “no pain” and 100 = “most severe pain.”

^d Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), average of 10 questions.

^e Inflammation represented by the average of the last 2 questions on the 6-question Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI).

^f C-reactive protein (CRP) normal range: 0 – 1.0 mg/dL.

Plaque Psoriasis

The safety and efficacy of ENBREL[®] were assessed in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies in adults with chronic stable plaque psoriasis involving ≥ 10% of the body surface area, a minimum PASI of 10 and who had received or were candidates for systemic anti-psoriatic therapy or phototherapy. Patients with guttate, erythrodermic, or pustular psoriasis and patients with severe infections within 4 weeks of screening were excluded from study. No concomitant major anti-psoriatic therapies were allowed during the study.

Study I evaluated 672 patients who received placebo or ENBREL[®] SC at doses of 25 mg once a week, 25 mg twice a week or 50 mg twice a week for 3 months. After 3 months, patients continued on blinded treatments for an additional 3 months during which time, patients originally randomized to placebo began treatment with blinded ENBREL[®] at 25 mg twice weekly (designated as placebo/ENBREL[®] in Table 8); patients originally randomized to ENBREL[®] continued on the originally randomized dose (designated as ENBREL[®]/ENBREL[®] groups in Table 8).

Study II evaluated 611 patients who received placebo or ENBREL[®] SC at doses of 25 mg or 50 mg twice a week for 3 months. After 3 months of randomized blinded treatment, patients in all three arms began receiving open-label ENBREL[®] at 25 mg twice weekly for 9 additional months.

Response to treatment in both studies was assessed after 3 months of therapy and was defined as the proportion of patients who achieved a reduction in score of at least 75% from baseline by the Psoriasis Area and Severity Index (PASI). The PASI is a composite score that takes into consideration both the fraction of body surface area affected and the nature and severity of psoriatic changes within the affected regions (induration, erythema, and scaling).

Other evaluated outcomes included the proportion of patients who achieved a score of “clear” or “minimal” by the Static Physician Global Assessment (sPGA) and the proportion of patients with a reduction of PASI of at least 50% from baseline. The sPGA is a 6 category scale ranging from “5 = severe” to “0 = none” indicating the physician’s overall assessment of the psoriasis severity focusing on induration, erythema, and scaling. Treatment success of “clear” or “minimal” consisted of none or minimal elevation in plaque, up to faint red coloration in erythema, and none or minimal fine scale over < 5% of the plaque.

Patients in all treatment groups and in both studies had a median baseline PASI score ranging from 15 to 17; and the percentage of patients with baseline sPGA classifications ranged from 54% to 66% for moderate, 17% to 26% for marked, and 1% to 5% for severe. Across all treatment groups, the percentage of patients who previously received systemic therapy for psoriasis ranged from 61% to 65% in Study I, and 71% to 75% in Study II; and those who previously received phototherapy ranged from 44% to 50% in Study I, and 72% to 73% in Study II.

More patients randomized to ENBREL[®] than placebo achieved at least a 75% reduction from baseline PASI score (PASI 75) with a dose response relationship across doses of 25 mg once a week, 25 mg twice a week and 50 mg twice a week (Tables 8 and 9). The individual components of the PASI (induration, erythema, and scaling) contributed comparably to the overall treatment-associated improvement in PASI.

Table 8: Study I Outcomes at 3 and 6 Months

	Placebo/ENBREL [®] 25 mg BIW (N = 168)	ENBREL [®] /ENBREL [®]		
		25 mg QW (N = 169)	25 mg BIW (N = 167)	50 mg BIW (N = 168)
3 Months				
PASI 75 n (%)	6 (4%)	23 (14%) ^a	53 (32%) ^b	79 (47%) ^b
Difference (95% CI)		10% (4, 16)	28% (21, 36)	43% (35, 52)
sPGA, “clear” or “minimal” n (%)	8 (5%)	36 (21%) ^b	53 (32%) ^b	79 (47%) ^b
Difference (95% CI)		17% (10, 24)	27% (19, 35)	42% (34, 50)
PASI 50 n (%)	24 (14%)	62 (37%) ^b	90 (54%) ^b	119 (71%) ^b
Difference (95% CI)		22% (13, 31)	40% (30, 49)	57% (48, 65)
6 Months				
PASI 75 n (%)	55 (33%)	36 (21%)	68 (41%)	90 (54%)

^a p = 0.001 compared with placebo.

^b p < 0.0001 compared with placebo.

Table 9: Study II Outcomes at 3 Months

	Placebo (N = 204)	ENBREL [®]	
		25 mg BIW (N = 204)	50 mg BIW (N = 203)
PASI 75 n (%)	6 (3%)	66 (32%) ^a	94 (46%) ^a
Difference (95% CI)		29% (23, 36)	43% (36, 51)
sPGA “clear” or “minimal” n (%)	7 (3%)	75 (37%) ^a	109 (54%) ^a
Difference (95% CI)		34% (26, 41)	50% (43, 58)
PASI 50 n (%)	18 (9%)	124 (61%) ^a	147 (72%) ^a
Difference (95% CI)		52% (44, 60)	64% (56, 71)

^a p < 0.0001 compared with placebo.

Among PASI 75 achievers in both studies, the median time to PASI 50 and PASI 75 was approximately 1 and approximately 2 months, respectively, after the start of therapy with either 25 or 50 mg twice a week.

In Study I patients who achieved PASI 75 at month 6 were entered into a study drug withdrawal and retreatment period. Following withdrawal of study drug, these patients had a median duration of PASI 75 of between 1 and 2 months.

In Study I, in patients who were PASI 75 responders at 3 months, retreatment with open-label ENBREL[®] after discontinuation of up to 5 months resulted in a similar proportion of responders as was seen during the initial double-blind portion of the study.

In Study II, most patients initially randomized to 50 mg twice a week continued in the study after month 3 and had their ENBREL[®] dose decreased to 25 mg twice a week. Of the 91 patients who were PASI 75 responders at month 3, 70 (77%) maintained their PASI 75 response at month 6.

Efficacy and safety of ENBREL[®] treatment beyond 12 months has not been adequately evaluated in patients with psoriasis.

INDICATIONS AND USAGE

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

ENBREL[®] is indicated for reducing signs and symptoms of moderately to severely active polyarticular juvenile idiopathic arthritis in patients ages 2 and older.

ENBREL[®] is indicated for reducing signs and symptoms, inhibiting the progression of structural damage of active arthritis, and improving physical function in patients with psoriatic arthritis. ENBREL[®] can be used in combination with methotrexate in patients who do not respond adequately to methotrexate alone.

ENBREL[®] is indicated for reducing signs and symptoms in patients with active ankylosing spondylitis.

ENBREL[®] is indicated for the treatment of adult patients (18 years or older) with chronic moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy.

CONTRAINDICATIONS

ENBREL[®] should not be administered to patients with sepsis or with known hypersensitivity to ENBREL[®] or any of its components.

WARNINGS

Risk of Serious Infections (see also Boxed Warning)

Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or other opportunistic pathogens have been reported in patients receiving TNF-blocking agents. Among opportunistic infections, tuberculosis, histoplasmosis, aspergillosis, candidiasis, coccidioidomycosis, listeriosis, and pneumocystosis were the most commonly reported. Patients have frequently presented with disseminated rather than localized disease, and are often taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids with ENBREL[®].

Treatment with ENBREL[®] should not be initiated in patients with an active infection, including clinically important localized infections. The risks and benefits of treatment should be considered prior to initiating therapy in patients:

- With chronic or recurrent infection;
- Who have been exposed to tuberculosis;
- Who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses, such as histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis; or
- With underlying conditions that may predispose them to infection such as advanced or poorly controlled diabetes (see **PRECAUTIONS** and **ADVERSE REACTIONS: Infections**).

Cases of reactivation of tuberculosis or new tuberculosis infections have been observed in patients receiving ENBREL[®], including patients who have previously received treatment for latent or active tuberculosis. Data from clinical trials and preclinical studies suggest that the risk of reactivation of latent tuberculosis infection is lower with ENBREL[®] than with TNF-blocking monoclonal antibodies. Nonetheless, post-marketing cases of tuberculosis reactivation have been reported for TNF blockers, including ENBREL[®]. Patients should be evaluated for tuberculosis risk factors and tested for latent infection prior to initiating ENBREL[®] and periodically during therapy.

Treatment of latent tuberculosis infection prior to therapy with TNF-blocking agents has been shown to reduce the risk of tuberculosis reactivation during therapy. Induration of 5mm or greater with tuberculin skin testing should be considered a positive test result when assessing if treatment for latent tuberculosis is needed prior to initiating ENBREL[®], even for patients previously vaccinated with Bacille Calmette-Guerin (BCG).

Anti-tuberculosis therapy should also be considered prior to initiation of ENBREL[®] in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent tuberculosis but having risk factors for tuberculosis infection. Consultation with a physician with expertise in the treatment of tuberculosis is recommended to aid in the decision whether initiating anti-tuberculosis therapy is appropriate for an individual patient.

Tuberculosis should be strongly considered in patients who develop a new infection during ENBREL treatment, especially in patients who have previously or recently traveled to countries with a high prevalence of tuberculosis, or who have had close contact with a person with active tuberculosis.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with ENBREL[®], including the development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy. Tests for latent tuberculosis infection may be falsely negative while on therapy with ENBREL[®].

ENBREL[®] should be discontinued if a patient develops a serious infection or sepsis. A patient who develops a new infection during treatment with ENBREL[®] should be closely monitored, undergo a prompt and complete diagnostic workup appropriate for an immunocompromised patient, and appropriate antimicrobial therapy should be initiated.

In 38 ENBREL[®] clinical trials and 4 cohort studies in all approved indications representing 27,169 patient years of exposure (17,696 patients) from the United States and Canada, no histoplasmosis infections were reported among patients treated with ENBREL[®]. Nonetheless, post marketing cases of serious and sometimes fatal fungal infections, including histoplasmosis, have been reported with TNF blockers, including ENBREL[®]. For patients who reside or travel in regions where mycoses are endemic, invasive fungal infection should be suspected if they develop a serious systemic illness. Appropriate empiric antifungal therapy should be considered while a diagnostic workup is being performed. Antigen and antibody testing for histoplasmosis may be negative in some patients with active infection. When feasible, the decision to administer empiric antifungal therapy in these patients should be made in consultation with a physician with expertise in the diagnosis and treatment of invasive fungal infections and should take into account both the risk for severe fungal infection and the risks of antifungal therapy.

In a 24-week study of concurrent ENBREL[®] and anakinra therapy, the rate of serious infections in the combination arm (7%) was higher than with ENBREL[®] alone (0%). The combination of ENBREL[®] and anakinra did not result in higher ACR response rates compared to ENBREL[®] alone (see **CLINICAL STUDIES: Clinical Response** and **ADVERSE REACTIONS: Infections**). Concurrent therapy with ENBREL[®] and anakinra is not recommended.

Neurologic Events

Treatment with ENBREL[®] and other agents that inhibit TNF have been associated with rare cases of new onset or exacerbation of central nervous system demyelinating disorders, some presenting with mental status changes and some associated with permanent disability. Cases of transverse myelitis, optic neuritis, multiple sclerosis, and new onset or exacerbation of seizure disorders have been observed in association with ENBREL[®] therapy. The causal relationship to ENBREL[®] therapy remains unclear. While no clinical trials have been performed evaluating ENBREL[®] therapy in patients with multiple sclerosis, other TNF antagonists administered to patients with multiple sclerosis have been associated with increases in disease activity.^{7,8} Prescribers should exercise caution in considering the use of ENBREL[®] in patients with preexisting or recent-onset central nervous system demyelinating disorders (see **ADVERSE REACTIONS**).

Hematologic Events

Rare reports of pancytopenia including aplastic anemia, some with a fatal outcome, have been reported in patients treated with ENBREL[®]. The causal relationship to ENBREL[®] therapy remains unclear. Although no high risk group has been identified, caution should be exercised in patients being treated with ENBREL[®] who have a previous history of significant hematologic abnormalities. All patients should be advised to seek immediate medical attention if they develop signs and symptoms suggestive of blood dyscrasias or infection (e.g., persistent fever, bruising, bleeding, pallor) while on ENBREL[®]. Discontinuation of ENBREL[®] therapy should be considered in patients with confirmed significant hematologic abnormalities.

Two percent of patients treated concurrently with ENBREL[®] and anakinra developed neutropenia (ANC < 1 x 10⁹/L). While neutropenic, one patient developed cellulitis which recovered with antibiotic therapy.

Malignancies

In the controlled portions of clinical trials of all the TNF-blocking agents, more cases of lymphoma have been observed among patients receiving the TNF blocker compared to control patients. During the controlled portions of ENBREL[®] trials, 3 lymphomas were observed among 4509 ENBREL[®]-treated patients versus 0 among 2040 control patients (duration of controlled treatment ranged from 3 to 24 months). In the controlled and open-label portions of clinical trials of ENBREL[®], 9 lymphomas were observed in 5723 patients over approximately 11201 patient-years of therapy. This is 3-fold higher than that expected in the general population. While patients with rheumatoid arthritis or psoriasis, particularly those with highly active disease, may be at a higher risk (up to several fold) for the development of lymphoma, the potential role of TNF-blocking therapy in the development of malignancies is not known (see **ADVERSE REACTIONS: Malignancies**).^{11, 12}

In a randomized, placebo-controlled study of 180 patients with Wegener's granulomatosis where ENBREL[®] was added to standard treatment (including cyclophosphamide, methotrexate, and corticosteroids), patients receiving ENBREL[®] experienced more non-cutaneous solid malignancies than patients receiving placebo (see **ADVERSE REACTIONS: Malignancies**). The addition of ENBREL[®] to standard treatment was not associated with improved clinical outcomes when compared with standard therapy alone. The use of ENBREL[®] in patients with Wegener's

granulomatosis receiving immunosuppressive agents is not recommended. The use of ENBREL[®] in patients receiving concurrent cyclophosphamide therapy is not recommended.

Hepatitis B Virus Reactivation

Use of TNF blockers, including ENBREL[®], has been associated with reactivation of hepatitis B virus (HBV) in patients who are chronic carriers of this virus. In some instances, HBV reactivation occurring in conjunction with TNF blocker therapy has been fatal. The majority of these reports have occurred in patients concomitantly receiving other medications that suppress the immune system, which may also contribute to HBV reactivation. Patients at risk for HBV infection should be evaluated for prior evidence of HBV infection before initiating TNF blocker therapy.

Prescribers should exercise caution in prescribing TNF blockers for patients identified as carriers of HBV. Adequate data are not available on the safety or efficacy of treating patients who are carriers of HBV with anti-viral therapy in conjunction with TNF blocker therapy to prevent HBV reactivation. Patients who are carriers of HBV and require treatment with ENBREL[®] should be closely monitored for clinical and laboratory signs of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy. In patients who develop HBV reactivation, consideration should be given to stopping ENBREL[®] and initiating anti-viral therapy with appropriate supportive treatment. The safety of resuming ENBREL[®] therapy after HBV reactivation is controlled is not known. Therefore, prescribers should weigh the risks and benefits when considering resumption of therapy in this situation.

PRECAUTIONS

General

Allergic reactions associated with administration of ENBREL[®] during clinical trials have been reported in < 2% of patients. If an anaphylactic reaction or other serious allergic reaction occurs, administration of ENBREL[®] should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated.

Caution: The needle cap on the prefilled syringe and on the SureClick autoinjector contains dry natural rubber (a derivative of latex) which may cause allergic reactions in individuals sensitive to latex.

Information for Patients

Patients or their caregivers should be provided the ENBREL[®] “Medication Guide” and provided an opportunity to read it and ask questions prior to initiation of therapy. The health care provider should ask the patient questions to determine any risk factors for treatment. Patients developing signs and symptoms of infection should seek medical evaluation immediately.

Latex Sensitivity Allergies

ENBREL[®] is provided as a single-use prefilled syringe, a single-use prefilled SureClick autoinjector, or a multiple-use vial. The patient or caregiver should be informed that the needle cap on the prefilled syringe and on the SureClick autoinjector contains dry natural rubber (a derivative of latex), which should not be handled by persons sensitive to latex.

Administration of ENBREL®

If a patient or caregiver is to administer ENBREL®, the patient or caregiver should be instructed in injection techniques and how to measure and administer the correct dose (see the ENBREL® (etanercept) “Patient Instructions for Use” insert). The first injection should be performed under the supervision of a qualified health care professional. The patient’s or caregiver’s ability to inject subcutaneously should be assessed. Patients and caregivers should be instructed in the technique as well as proper syringe and needle disposal, and be cautioned against reuse of needles and syringes. A puncture-resistant container for disposal of needles, syringes, and autoinjectors should be used. If the product is intended for multiple use, additional syringes, needles, and alcohol swabs will be required.

Patients with Heart Failure

Two large clinical trials evaluating the use of ENBREL® in the treatment of heart failure were terminated early due to lack of efficacy. Results of one study suggested higher mortality in patients treated with ENBREL® compared to placebo. Results of the second study did not corroborate these observations. Analyses did not identify specific factors associated with increased risk of adverse outcomes in heart failure patients treated with ENBREL® (see **ADVERSE REACTIONS: Patients with Heart Failure**). There have been post-marketing reports of worsening of congestive heart failure (CHF), with and without identifiable precipitating factors, in patients taking ENBREL®. There have also been rare reports of new onset CHF, including CHF in patients without known preexisting cardiovascular disease. Some of these patients have been under 50 years of age. Physicians should exercise caution when using ENBREL® in patients who also have heart failure, and monitor patients carefully.

Immunosuppression

Anti-TNF therapies, including ENBREL®, affect host defenses against infections and malignancies since TNF mediates inflammation and modulates cellular immune responses. In a study of 49 patients with RA treated with ENBREL®, there was no evidence of depression of delayed-type hypersensitivity, depression of immunoglobulin levels, or change in enumeration of effector cell populations. The impact of treatment with ENBREL® on the development and course of malignancies, as well as active and/or chronic infections, is not fully understood (see **WARNINGS: Malignancies, ADVERSE REACTIONS: Infections, and Malignancies**). The safety and efficacy of ENBREL® in patients with immunosuppression or chronic infections have not been evaluated.

Immunizations

Most psoriatic arthritis patients receiving ENBREL® were able to mount effective B-cell immune responses to pneumococcal polysaccharide vaccine, but titers in aggregate were moderately lower and fewer patients had two-fold rises in titers compared to patients not receiving ENBREL®. The clinical significance of this is unknown. Patients receiving ENBREL® may receive concurrent vaccinations, except for live vaccines. No data are available on the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving ENBREL® (see **PRECAUTIONS: Immunosuppression**).

It is recommended that JIA patients, if possible, be brought up to date with all immunizations in agreement with current immunization guidelines prior to initiating ENBREL[®] therapy. Patients with a significant exposure to varicella virus should temporarily discontinue ENBREL[®] therapy and be considered for prophylactic treatment with Varicella Zoster Immune Globulin.

Autoimmunity

Treatment with ENBREL[®] may result in the formation of autoantibodies (see **ADVERSE REACTIONS: Autoantibodies**) and, rarely, in the development of a lupus-like syndrome or autoimmune hepatitis (see **ADVERSE REACTIONS: Adverse Reaction Information from Spontaneous Reports**), which may resolve following withdrawal of ENBREL[®]. If a patient develops symptoms and findings suggestive of a lupus-like syndrome or autoimmune hepatitis following treatment with ENBREL[®], treatment should be discontinued and the patient should be carefully evaluated.

Drug Interactions

Specific drug interaction studies have not been conducted with ENBREL[®]. However, it was observed that the pharmacokinetics of ENBREL[®] was unaltered by concomitant methotrexate in rheumatoid arthritis patients.

In a study in which patients with active RA were treated for up to 24 weeks with concurrent ENBREL[®] and anakinra therapy, a 7% rate of serious infections was observed, which was higher than that observed with ENBREL[®] alone (0%) (see also **WARNINGS**). Two percent of patients treated concurrently with ENBREL[®] and anakinra developed neutropenia ($ANC < 1 \times 10^9/L$).

In a study of patients with Wegener's granulomatosis, the addition of ENBREL[®] to standard therapy (including cyclophosphamide) was associated with a higher incidence of non-cutaneous solid malignancies. The use of ENBREL[®] in patients receiving concurrent cyclophosphamide therapy is not recommended (see **WARNINGS: Malignancies** and **ADVERSE REACTIONS: Malignancies**).

Patients in a clinical study who were on established therapy with sulfasalazine, to which ENBREL[®] was added, were noted to develop a mild decrease in mean neutrophil counts in comparison to groups treated with either ENBREL[®] or sulfasalazine alone. The clinical significance of this observation is unknown.

Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Long-term animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of ENBREL[®] or its effect on fertility. Mutagenesis studies were conducted in vitro and in vivo, and no evidence of mutagenic activity was observed.

Pregnancy (Category B)

Developmental toxicity studies have been performed in rats and rabbits at doses ranging from 60- to 100-fold higher than the human dose and have revealed no evidence of harm to the fetus due to ENBREL[®]. There are, however, no studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

Pregnancy Registry: To monitor outcomes of pregnant women exposed to ENBREL[®], a pregnancy registry has been established. Physicians are encouraged to register patients by calling 1-877-311-8972.

Nursing Mothers

It is not known whether ENBREL[®] is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. Because many drugs and immunoglobulins are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from ENBREL[®], a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug.

Geriatric Use

A total of 480 RA patients and 89 plaque psoriasis patients ages 65 years or older have been studied in clinical trials. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients. Because there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used in treating the elderly.

Pediatric Use

ENBREL[®] is indicated for treatment of polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in patients ages 2 and older. For issues relevant to pediatric patients, in addition to other sections of the label, see also **WARNINGS; PRECAUTIONS; Immunizations;** and **ADVERSE REACTIONS: Adverse Reactions in Patients with JIA.** ENBREL[®] has not been studied in children < 2 years of age.

The safety and efficacy of ENBREL[®] in pediatric patients with plaque psoriasis have not been studied.

ADVERSE REACTIONS

Adverse Reactions in Adult Patients with RA, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, or Plaque Psoriasis

ENBREL[®] has been studied in 1442 patients with RA, followed for up to 80 months, in 169 patients with psoriatic arthritis for up to 24 months, in 222 patients with ankylosing spondylitis for up to 10 months, and 1261 patients with plaque psoriasis for up to 15 months. In controlled trials, the proportion of ENBREL[®]-treated patients who discontinued treatment due to adverse events was approximately 4% in the indications studied. The vast majority of these patients were treated with 25 mg SC twice weekly. In plaque psoriasis studies, ENBREL[®] doses studied were 25 mg SC once a week, 25 mg SC twice a week, and 50 mg SC twice a week.

Injection Site Reactions

In controlled trials in rheumatologic indications, approximately 37% of patients treated with ENBREL[®] developed injection site reactions. In controlled trials in patients with plaque psoriasis, 14% of patients treated with ENBREL[®] developed injection site reactions during the first 3 months of treatment. All injection site reactions were described as mild to moderate (erythema and/or itching, pain, or swelling) and generally did not necessitate drug discontinuation. Injection site reactions generally occurred in the first month and subsequently decreased in frequency. The mean

duration of injection site reactions was 3 to 5 days. Seven percent of patients experienced redness at a previous injection site when subsequent injections were given. In post-marketing experience, injection site bleeding and bruising have also been observed in conjunction with ENBREL[®] therapy.

Infections

In controlled trials, there were no differences in rates of infection among RA, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and plaque psoriasis patients treated with ENBREL[®] and those treated with placebo (or MTX for RA and psoriatic arthritis patients). The most common type of infection was upper respiratory infection, which occurred at a rate of approximately 20% among both ENBREL[®]- and placebo-treated patients in RA, psoriatic arthritis, and AS trials, and at a rate of approximately 12% among both ENBREL[®]- and placebo-treated patients in plaque psoriasis trials in the first 3 months of treatment.

In placebo-controlled trials in RA, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and plaque psoriasis no increase in the incidence of serious infections was observed (approximately 1% in both placebo- and ENBREL[®]-treated groups). In all clinical trials in RA, serious infections experienced by patients have included: pyelonephritis, bronchitis, septic arthritis, abdominal abscess, cellulitis, osteomyelitis, wound infection, pneumonia, foot abscess, leg ulcer, diarrhea, sinusitis, and sepsis. The rate of serious infections has not increased in open-label extension trials and is similar to that observed in ENBREL[®]- and placebo-treated patients from controlled trials. Serious infections, including sepsis and death, have also been reported during post-marketing use of ENBREL[®]. Some have occurred within a few weeks after initiating treatment with ENBREL[®]. Many of the patients had underlying conditions (e.g., diabetes, congestive heart failure, history of active or chronic infections) in addition to their rheumatoid arthritis (see **WARNINGS**). Data from a sepsis clinical trial not specifically in patients with RA suggest that ENBREL[®] treatment may increase mortality in patients with established sepsis.⁹

In patients who received both ENBREL[®] and anakinra for up to 24 weeks, the incidence of serious infections was 7%. The most common infections consisted of bacterial pneumonia (4 cases) and cellulitis (4 cases). One patient with pulmonary fibrosis and pneumonia died due to respiratory failure.

In post-marketing experience in rheumatologic indications, infections have been observed with various pathogens including viral, bacterial, fungal, and protozoal organisms. Infections have been noted in all organ systems and have been reported in patients receiving ENBREL[®] alone or in combination with immunosuppressive agents.

In clinical trials in plaque psoriasis, serious infections experienced by ENBREL[®]-treated patients have included: cellulitis, gastroenteritis, pneumonia, abscess, and osteomyelitis.

In global clinical studies of 20,070 patients (28,308 patient-years of therapy), tuberculosis was observed in approximately 0.01% of patients. In 15,438 patients (23,524 patient-years of therapy) from clinical studies in the US and Canada, tuberculosis was observed in approximately 0.007% of patients. These studies include reports of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis (see **WARNINGS**).

Malignancies

Patients have been observed in clinical trials with ENBREL[®] for over five years. Among 4462 rheumatoid arthritis patients treated with ENBREL[®] in clinical trials for a mean of 27 months (approximately 10000 patient-years of therapy), 9 lymphomas were observed for a rate of 0.09 cases per 100 patient-years. This is 3-fold higher than the rate of lymphomas expected in the general population based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database.¹⁰ An increased rate of lymphoma up to several fold has been reported in the rheumatoid arthritis patient population, and may be further increased in patients with more severe disease activity^{11, 12} (see **WARNINGS: Malignancies**). Sixty-seven malignancies, other than lymphoma, were observed. Of these, the most common malignancies were colon, breast, lung, and prostate, which were similar in type and number to what would be expected in the general population.¹⁰ Analysis of the cancer rates at 6 month intervals suggest constant rates over five years of observation.

In the placebo-controlled portions of the psoriasis studies, 8 of 933 patients who received ENBREL[®] at any dose were diagnosed with a malignancy compared to 1 of 414 patients who received placebo. Among the 1261 patients with psoriasis who received ENBREL[®] at any dose in the controlled and uncontrolled portions of the psoriasis studies (1062 patient-years), a total of 22 patients were diagnosed with 23 malignancies; 9 patients with non-cutaneous solid tumors, 12 patients with 13 non-melanoma skin cancers (8 basal, 5 squamous), and 1 patient with non-Hodgkin's lymphoma. Among the placebo-treated patients (90 patient-years of observation) 1 patient was diagnosed with 2 squamous cell cancers. The size of the placebo group and limited duration of the controlled portions of studies precludes the ability to draw firm conclusions.

Among 89 patients with Wegener's granulomatosis receiving ENBREL[®] in a randomized, placebo-controlled trial, 5 experienced a variety of non-cutaneous solid malignancies compared with none receiving placebo (see **WARNINGS: Malignancies**).

Immunogenicity

Patients with RA, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, or plaque psoriasis were tested at multiple timepoints for antibodies to ENBREL[®]. Antibodies to the TNF receptor portion or other protein components of the ENBREL[®] drug product were detected at least once in sera of approximately 6% of adult patients with RA, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, or plaque psoriasis. These antibodies were all non-neutralizing. No apparent correlation of antibody development to clinical response or adverse events was observed. Results from JIA patients were similar to those seen in adult RA patients treated with ENBREL[®]. The long-term immunogenicity of ENBREL[®] is unknown.

The data reflect the percentage of patients whose test results were considered positive for antibodies to ENBREL[®] in an ELISA assay, and are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of any antibody positivity in an assay is highly dependent on several factors including assay sensitivity and specificity, assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to ENBREL[®] with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Autoantibodies

Patients with RA had serum samples tested for autoantibodies at multiple timepoints. In RA Studies I and II, the percentage of patients evaluated for antinuclear antibodies (ANA) who developed new positive ANA (titer \geq 1:40) was higher in patients treated with ENBREL[®] (11%) than in placebo-treated patients (5%). The percentage of patients who developed new positive anti-double-stranded DNA antibodies was also higher by radioimmunoassay (15% of patients treated with ENBREL[®] compared to 4% of placebo-treated patients) and by *Crithidia luciliae* assay (3% of patients treated with ENBREL[®] compared to none of placebo-treated patients). The proportion of patients treated with ENBREL[®] who developed anticardiolipin antibodies was similarly increased compared to placebo-treated patients. In Study III, no pattern of increased autoantibody development was seen in ENBREL[®] patients compared to MTX patients.

The impact of long-term treatment with ENBREL[®] on the development of autoimmune diseases is unknown. Rare adverse event reports have described patients with rheumatoid factor positive and/or erosive RA who have developed additional autoantibodies in conjunction with rash and other features suggesting a lupus-like syndrome.

Other Adverse Reactions

Table 10 summarizes events reported in at least 3% of all patients with higher incidence in patients treated with ENBREL[®] compared to controls in placebo-controlled RA trials (including the combination methotrexate trial) and relevant events from Study III. In placebo-controlled plaque psoriasis trials, the percentages of patients reporting injection site reactions were lower in the placebo dose group (6.4%) than in the ENBREL[®] dose groups (15.5%) in Studies I and II. Otherwise, the percentages of patients reporting adverse events in the 50 mg twice a week dose group were similar to those observed in the 25 mg twice a week dose group or placebo group. In psoriasis Study I, there were no serious adverse events of worsening psoriasis following withdrawal of study drug. However, adverse events of worsening psoriasis including three serious adverse events were observed during the course of the clinical trials. Urticaria and non-infectious hepatitis were observed in a small number of patients and angioedema was observed in one patient in clinical studies. Urticaria and angioedema have also been reported in spontaneous post-marketing reports. Adverse events in psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and plaque psoriasis trials were similar to those reported in RA clinical trials.

**Table 10:
Percent of RA Patients Reporting Adverse Events
in Controlled Clinical Trials ***

Event	Placebo Controlled		Active Controlled (Study III)	
	Percent of patients		Percent of patients	
	Placebo [†] (N = 152)	ENBREL [®] (N = 349)	MTX (N = 217)	ENBREL [®] (N = 415)
Injection site reaction	10	37	7	34
Infection (total)**	32	35	72	64
Non-upper respiratory infection (non-URI)**	32	38	60	51
Upper respiratory infection (URI)**	16	29	39	31
Headache	13	17	27	24
Nausea	10	9	29	15
Rhinitis	8	12	14	16
Dizziness	5	7	11	8
Pharyngitis	5	7	9	6
Cough	3	6	6	5
Asthenia	3	5	12	11
Abdominal pain	3	5	10	10
Rash	3	5	23	14
Peripheral edema	3	2	4	8
Respiratory disorder	1	5	NA	NA
Dyspepsia	1	4	10	11
Sinusitis	2	3	3	5
Vomiting	-	3	8	5
Mouth ulcer	1	2	14	6
Alopecia	1	1	12	6
Pneumonitis (“MTX lung”)	-	-	2	0

* Includes data from the 6-month study in which patients received concurrent MTX therapy.

† The duration of exposure for patients receiving placebo was less than the ENBREL[®]-treated patients.

** Infection (total) includes data from all three placebo-controlled trials. Non-URI and URI include data only from the two placebo-controlled trials where infections were collected separately from adverse events (placebo N = 110, ENBREL[®] N = 213).

In controlled trials of RA and psoriatic arthritis, rates of serious adverse events were seen at a frequency of approximately 5% among ENBREL[®]- and control-treated patients. In controlled trials of plaque psoriasis, rates of serious adverse events were seen at a frequency of < 1.5% among ENBREL[®]- and placebo-treated patients in the first 3 months of treatment. Among patients with RA in placebo-controlled, active-controlled, and open-label trials of ENBREL[®], malignancies (see **WARNINGS: Malignancies**, **ADVERSE REACTIONS: Malignancies**) and infections (see **ADVERSE REACTIONS: Infections**) were the most common serious adverse events observed. Other infrequent serious adverse events observed in RA, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, or plaque psoriasis clinical trials are listed by body system below:

Cardiovascular:	heart failure, myocardial infarction, myocardial ischemia, hypertension, hypotension, deep vein thrombosis, thrombophlebitis
Digestive:	cholecystitis, pancreatitis, gastrointestinal hemorrhage, appendicitis
Hematologic/Lymphatic:	lymphadenopathy
Musculoskeletal:	bursitis, polymyositis
Nervous:	cerebral ischemia, depression, multiple sclerosis (see WARNINGS: Neurologic Events)
Respiratory:	dyspnea, pulmonary embolism, sarcoidosis
Skin:	worsening psoriasis
Urogenital:	membranous glomerulonephropathy, kidney calculus

In a randomized controlled trial in which 51 patients with RA received ENBREL[®] 50 mg twice weekly and 25 patients received ENBREL[®] 25 mg twice weekly, the following serious adverse events were observed in the 50 mg twice weekly arm: gastrointestinal bleeding, normal pressure hydrocephalus, seizure, and stroke. No serious adverse events were observed in the 25 mg arm.

Adverse Reactions in Patients with JIA

In general, the adverse events in pediatric patients were similar in frequency and type as those seen in adult patients (see **WARNINGS** and other sections under **ADVERSE REACTIONS**). Differences from adults and other special considerations are discussed in the following paragraphs.

Severe adverse reactions reported in 69 JIA patients ages 4 to 17 years included varicella (see also **PRECAUTIONS: Immunizations**), gastroenteritis, depression/personality disorder, cutaneous ulcer, esophagitis/gastritis, group A streptococcal septic shock, Type 1 diabetes mellitus, and soft tissue and post-operative wound infection.

Forty-three of 69 (62%) children with JIA experienced an infection while receiving ENBREL[®] during three months of study (part 1 open-label), and the frequency and severity of infections was similar in 58 patients completing 12 months of open-label extension therapy. The types of infections reported in JIA patients were generally mild and consistent with those commonly seen in outpatient pediatric populations. Two JIA patients developed varicella infection and signs and symptoms of aseptic meningitis which resolved without sequelae.

The following adverse events were reported more commonly in 69 JIA patients receiving 3 months of ENBREL[®] compared to the 349 adult RA patients in placebo-controlled trials. These included headache (19% of patients, 1.7 events per patient-year), nausea (9%, 1.0 events per patient-year), abdominal pain (19%, 0.74 events per patient-year), and vomiting (13%, 0.74 events per patient-year).

In open-label clinical studies of children with JIA, adverse events reported in those aged 2 to 4 years were similar to adverse events reported in older children.

In post-marketing experience, the following additional serious adverse events have been reported in pediatric patients: abscess with bacteremia, optic neuritis, pancytopenia, seizures, tuberculous arthritis, urinary tract infection (see **WARNINGS**), coagulopathy, cutaneous vasculitis, and transaminase elevations. The frequency of these events and their causal relationship to ENBREL[®] therapy are unknown.

Patients with Heart Failure

Two randomized placebo-controlled studies have been performed in patients with CHF. In one study, patients received either ENBREL[®] 25 mg twice weekly, 25 mg three times weekly, or placebo. In a second study, patients received either ENBREL[®] 25 mg once weekly, 25 mg twice weekly, or placebo. Results of the first study suggested higher mortality in patients treated with ENBREL[®] at either schedule compared to placebo. Results of the second study did not corroborate these observations. Analyses did not identify specific factors associated with increased risk of adverse outcomes in heart failure patients treated with ENBREL[®] (see **PRECAUTIONS: Patients with Heart Failure**).

Adverse Reaction Information from Spontaneous Reports

Adverse events have been reported during post-approval use of ENBREL[®]. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to ENBREL[®] exposure.

Additional adverse events are listed by body system below:

Body as a whole:	angioedema, fatigue, fever, flu syndrome, generalized pain, weight gain
Cardiovascular:	chest pain, vasodilation (flushing), new-onset congestive heart failure (see PRECAUTIONS: Patients with Heart Failure)
Digestive:	altered sense of taste, anorexia, diarrhea, dry mouth, intestinal perforation
Hematologic/Lymphatic:	adenopathy, anemia, aplastic anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia, thrombocytopenia (see WARNINGS)
Hepatobiliary:	autoimmune hepatitis
Musculoskeletal:	joint pain, lupus-like syndrome with manifestations including rash consistent with subacute or discoid lupus

Nervous:	paresthesias, stroke, seizures and central nervous system events suggestive of multiple sclerosis or isolated demyelinating conditions such as transverse myelitis or optic neuritis (see WARNINGS)
Ocular:	dry eyes, ocular inflammation
Respiratory:	dyspnea, interstitial lung disease, pulmonary disease, worsening of prior lung disorder
Skin:	cutaneous vasculitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, pruritus, subcutaneous nodules, urticaria

OVERDOSAGE

The maximum tolerated dose of ENBREL[®] has not been established in humans. Toxicology studies have been performed in monkeys at doses up to 30 times the human dose with no evidence of dose-limiting toxicities. No dose-limiting toxicities have been observed during clinical trials of ENBREL[®]. Single IV doses up to 60 mg/m² have been administered to healthy volunteers in an endotoxemia study without evidence of dose-limiting toxicities.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

General

A 50 mg dose should be given as one subcutaneous (SC) injection using either a 50 mg single-use prefilled syringe or a single-use prefilled SureClick autoinjector. A 50 mg dose can also be given as two 25 mg SC injections using 25 mg single-use prefilled syringes or multiple-use vials.

When administering ENBREL[®] as two injections in adults or children, the injections should be given either on the same day or 3 or 4 days apart (see **CLINICAL STUDIES**).

Sites for injection (thigh, abdomen, or upper arm) should be rotated. Never inject into areas where the skin is tender, bruised, red, or hard. See the ENBREL[®] (etanercept) “Patient Instructions for Use” insert for detailed information on injection site selection and dose administration.

Adult RA, AS, and Psoriatic Arthritis Patients

The recommended dose of ENBREL[®] for adult patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis is 50 mg per week. Methotrexate, glucocorticoids, salicylates, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or analgesics may be continued during treatment with ENBREL[®]. Based on a study of 50 mg ENBREL[®] twice weekly in patients with RA that suggested higher incidence of adverse reactions but similar ACR response rates, doses higher than 50 mg per week are not recommended (see **ADVERSE REACTIONS**).

Adult Plaque Psoriasis Patients

The recommended starting dose of ENBREL[®] for adult patients is a 50 mg dose given twice weekly (administered 3 or 4 days apart) for 3 months followed by a reduction to a maintenance dose of 50 mg per week (see **CLINICAL STUDIES**).

Starting doses of ENBREL[®] of 25 mg or 50 mg per week were also shown to be efficacious. The proportion of responders were related to ENBREL[®] dosage (see **CLINICAL STUDIES**).

JIA Patients

The recommended dose of ENBREL[®] for pediatric patients ages 2 to 17 years with active polyarticular-course JIA is 0.8 mg/kg per week (up to a maximum of 50 mg per week). The 25 mg prefilled syringe is not recommended for pediatric patients weighing less than 31 kg (68 pounds). The 50 mg prefilled syringe or SureClick autoinjector may be used for pediatric patients weighing 63 kg (138 pounds) or more. Glucocorticoids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or analgesics may be continued during treatment with ENBREL[®]. Concurrent use with methotrexate and higher doses of ENBREL[®] have not been studied in pediatric patients.

Preparation of ENBREL[®]

ENBREL[®] is intended for use under the guidance and supervision of a physician. Patients may self-inject when deemed appropriate and if they receive medical follow-up, as necessary. Patients should not self-administer until they receive proper training in how to prepare and administer the correct dose.

The ENBREL[®] (etanercept) “Patient Instructions for Use” insert contains more detailed instructions on the preparation of ENBREL[®].

Preparation of ENBREL[®] Using the Single-use Prefilled Syringe:

Before injection, ENBREL[®] may be allowed to reach room temperature (approximately 15 to 30 minutes). DO NOT remove the needle cover while allowing the prefilled syringe to reach room temperature.

Prior to administration, visually inspect the solution for particulate matter and discoloration. There may be small white particles of protein in the solution. This is not unusual for proteinaceous solutions. The solution should not be used if discolored or cloudy, or if foreign particulate matter is present. Check to see if the amount of liquid in the prefilled syringe falls between the two purple fill level indicator lines on the syringe. If the syringe does not have the right amount of liquid, DO NOT USE THAT SYRINGE.

Preparation of ENBREL[®] Using the Single-use Prefilled SureClick Autoinjector:

Before injection, ENBREL[®] may be allowed to reach room temperature (approximately 15 to 30 minutes). DO NOT remove the needle shield while allowing the SureClick autoinjector to reach room temperature.

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

Preparation of ENBREL[®] Using the Multiple-use Vial:

ENBREL[®] should be reconstituted aseptically with 1 mL of the supplied Sterile Bacteriostatic Water for Injection, USP (0.9% benzyl alcohol) giving a solution of 1.0 mL containing 25 mg of ENBREL[®].

A vial adapter is supplied for use when reconstituting the lyophilized powder. However, the vial adapter should not be used if multiple doses are going to be withdrawn from the vial. If the vial will be used for multiple doses, a 25-gauge needle should be used for reconstituting and withdrawing ENBREL[®], and the supplied “Mixing Date:” sticker should be attached to the vial and the date of reconstitution entered. Reconstitution with the supplied BWFI, using a 25-gauge needle, yields a preserved, multiple-use solution that must be used within 14 days.

If using the vial adapter, twist the vial adapter onto the diluent syringe. Then, place the vial adapter over the ENBREL[®] vial and insert the vial adapter into the vial stopper. Push down on the plunger to inject the diluent into the ENBREL[®] vial. It is normal for some foaming to occur. Keeping the diluent syringe in place, gently swirl the contents of the ENBREL[®] vial during dissolution. To avoid excessive foaming, do not shake or vigorously agitate.

If using a 25-gauge needle to reconstitute and withdraw ENBREL[®], the diluent should be injected very slowly into the ENBREL[®] vial. It is normal for some foaming to occur. The contents should be swirled gently during dissolution. To avoid excessive foaming, do not shake or vigorously agitate.

Generally, dissolution of ENBREL[®] takes less than 10 minutes. Visually inspect the solution for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution should not be used if discolored or cloudy, or if particulate matter remains.

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

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

Reconstitution with the supplied BWFI, using a 25-gauge needle, yields a preserved, multiple-use solution that must be used within 14 days. Discard reconstituted solution after 14 days.
PRODUCT STABILITY AND STERILITY CANNOT BE ASSURED AFTER 14 DAYS.

Storage and Stability

ENBREL[®] Single-use Prefilled Syringe and ENBREL[®] Single-use Prefilled SureClick Autoinjector: Do not use ENBREL[®] beyond the expiration date stamped on the carton or barrel label. ENBREL[®] must be refrigerated at 2° to 8°C (36° to 46°F). **DO NOT FREEZE.** Keep the product in the original carton to protect from light until the time of use. Do not shake.

ENBREL[®] Multiple-use Vial: Do not use a dose tray beyond the expiration date stamped on the carton, dose tray label, vial label, or diluent syringe label. The dose tray containing ENBREL[®] (sterile powder) must be refrigerated at 2° to 8°C (36° to 46°F). **DO NOT FREEZE.**

Reconstituted solutions of ENBREL[®] prepared with the supplied Bacteriostatic Water for Injection, USP (0.9% benzyl alcohol), using a 25-gauge needle, may be stored for up to 14 days if refrigerated at 2° to 8°C (36° to 46°F). Discard reconstituted solution after 14 days. **PRODUCT STABILITY AND STERILITY CANNOT BE ASSURED AFTER 14 DAYS.**

HOW SUPPLIED

Each ENBREL[®] single-use prefilled syringe and ENBREL[®] single-use prefilled SureClick autoinjector contains 50 mg/mL of etanercept in a single-dose syringe with a 27-gauge, ½-inch needle.

25 mg single-use prefilled syringe Carton of 4 NDC 58406-455-04

50 mg single-use prefilled syringe Carton of 4 NDC 58406-435-04

50 mg single-use prefilled
SureClick autoinjector Carton of 4 NDC 58406-445-04

ENBREL[®] multiple-use vial is supplied in a carton containing four dose trays. Each dose tray contains one 25 mg vial of etanercept, one diluent syringe (1 mL Sterile Bacteriostatic Water for Injection, USP, containing 0.9% benzyl alcohol), one 27-gauge ½-inch needle, one vial adapter, one plunger, and two alcohol swabs. Each carton contains four “Mixing Date:” stickers.

25 mg multiple-use vial Carton of 4 NDC 58406-425-34

Administration of one 50 mg ENBREL[®] prefilled syringe or one ENBREL[®] SureClick autoinjector provides a dose equivalent to two 25 mg ENBREL[®] prefilled syringes or two multiple-use vials of lyophilized ENBREL[®], when vials are reconstituted and administered as recommended.

Rx Only

REFERENCES

1. Ramey DR, Fries JF, Singh G. The Health Assessment Questionnaire 1995 - Status and Review. In: Spilker B, ed. “Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials.” 2nd ed. Philadelphia, PA. Lippincott-Raven 1996;227.
2. Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998;51(11):903.
3. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement of juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40(7):1202.
4. Fredriksson T, Petersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238.

5. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361-8.
6. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1876-86.
7. Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996;47:1531.
8. Arnason BGW, et al. (Lenercept Multiple Sclerosis Study Group). TNF neutralization in MS: Results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology* 1999;53:457.
9. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(26):1697.
10. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (SEER) Program. SEER Incidence Crude Rates, 11 Registries, 1992-1999.
11. Mellekjaer L, Linet MS, Gridley G, et al. Rheumatoid Arthritis and Cancer Risk. *Eur J Cancer* 1996;32A(10):1753-1757.
12. Baecklund E, Ekbom A, Sparen P, et al. Disease Activity and Risk of Lymphoma in Patients With Rheumatoid Arthritis: Nested Case-Control Study. *BMJ* 1998;317:180-181.



Manufactured by:

Immunex Corporation

Thousand Oaks, CA 91320-1799

U.S. License Number 1132

Marketed by Amgen Inc. and Wyeth Pharmaceuticals

© 1998 – 2008 Immunex Corporation. All rights reserved.

1XXXXXX - v35

Issue Date: 12/2008

Immunex U.S. Patent Numbers:

5,395,760; 5,605,690; 5,945,397; 6,201,105; 6,572,852; Re. 36,755



This paper can be recycled.

表 160-3 エンブレル EU 添付文書

国名	EU
販売名	エンブレル
販売元	Wyeth Europa Ltd.
承認年月日	2000年2月3日
製剤・含量	バイアル中：エタネルセプト（遺伝子組換え） 25mg
適応症 および 使用方法	<p>関節リウマチ エンブレルはメトトレキサートと併用して、（禁忌でない場合）メトトレキサートを含む疾患修飾性抗リウマチ薬の効果が不十分であったときに、成人の中等度から重度の活動性関節リウマチの治療に適應される。メトトレキサートに不耐性である場合またはメトトレキサートでの継続的治療が適切でない場合には、エンブレルは単剤療法として使用できる。エンブレルはまた、以前にメトトレキサートで治療されていない成人の重度、活動性および進行性関節リウマチの治療にも適應される。エンブレルは、単剤でもメトトレキサートとの併用でも、X線で測定して関節損傷の進行を抑え、身体機能を改善することが示されている。</p> <p>多関節型若年性特発性関節炎 メトトレキサートの効果が不十分であるか、メトトレキサートに不耐性であると認められた4歳以上の小児および青年の活動性多関節型若年性特発性関節炎の治療。エンブレルは4歳未満の小児では試験は実施されていない。</p> <p>乾癬性関節炎 以前に投与された疾患修飾性抗リウマチ薬の効果が不十分であった場合の、成人の活動性または進行性乾癬性関節炎の治療。エンブレルは、乾癬性関節炎患者の身体機能を改善し、多関節型対称性関節炎患者においてX線による測定で末梢関節障害の進行を抑えることが示されている。</p> <p>強直性脊椎炎 通常の治療法では効果が不十分であった重度活動性強直性脊椎炎の成人の治療。</p> <p>尋常性乾癬 シクロスポリン、メトトレキサートまたはPUVAを含む他の全身療法は効果がない、禁忌である、またはそれらに不耐性である中等度から重度尋常性乾癬の成人の治療（5.1項を参照）。</p> <p>小児の尋常性乾癬 他の全身療法または光線療法の効果が不十分である、またはそれらに不耐性である慢性重度尋常性乾癬の8歳以上の小児および青年の治療。</p>
用法・用量	<p>エンブレル治療は、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、尋常性乾癬または小児の尋常性乾癬の診断および治療に熟練している専門医によって開始され、指示されなければならない。エンブレル治療を受けた患者には、Patient Alert Cardを渡されなければならない。</p> <p>エンブレルは25、50 mgが入手できる。パッケージリーフレットの7項“エンブレルの調製方法および注射方法”にエンブレルバイアルの準備および投与の指示が記載されている。</p> <p>成人（18～64歳） 関節リウマチ 25 mgのエンブレル週2回投与が推奨用量である。あるいは、50 mg週1回投与も安全で有効であることが示されている（5.1項を参照）。</p> <p>乾癬性関節炎および強直性脊椎炎 推奨用量は25 mgのエンブレル週2回投与または50 mg週1回投与である。</p> <p>尋常性乾癬 エンブレルの推奨用量は25 mg週2回投与または50 mg週1回投与である。あるいは、50 mg週2回投与を最長12週まで使用し、必要ならば25 mg週2回または50 mg週1回を続けてもよい。エンブレルでの治療は、最長で24週間、寛解が達成されるまで継続するべきである。12週経っても効果が現れない患者では、治療を中止しなければならない。エンブレルでの再治療が適應される場合は、上記の治療継続期間に関する指導に従うべきである。用量は25 mg週2回または50 mg週1回でなければならない。</p> <p>高齢の患者（≥ 65歳） 投与量の調整は必要ない。用法・用量は18～64歳の成人と同様である。</p> <p>小児および青年 若年性特発性関節炎（≥ 4歳） 25 mgのエンブレルを1 mlの注射用蒸留水に溶解した後0.4 mg/kg（最高1回分につき25 mgまで）を1週間に2回、3～4日の間隔をあけて皮下注射する。</p> <p>小児の尋常性乾癬（≥ 8歳） 0.8 mg/kg（最高1回分につき50 mgまで）週1回を最長24週まで使用する。12週経っても効果があらわれない患者では、治療を中止しなければならない。エンブレルでの再治療が適應される場合は、上記の治療継続期間に関する指導に従うべきである。用量は0.8 mg/kg（最高1回分につき50 mgまで）週1回でなければならない。</p> <p>腎臓および肝機能障害 投与量の調整は必要ない。</p>
禁忌	<p>有効成分または賦形剤のいずれかに対する過敏性のある患者。 敗血症を発症しているか、敗血症を来すリスクのある患者。</p>

エンブレルによる治療は、慢性および局所感染症を含む活動性感染症の患者に実施しないこと。

4.4 特別な警告および使用上の注意

感染症

エタネルセプトの平均消失半減期が約 70 時間(7 時間から 300 時間の範囲)であることを考慮して、エンブレルによる投与前、投与中および投与後に患者を診察すること。

エンブレルの使用に伴い重篤な感染症、敗血症、結核および侵襲性真菌感染症を含む日和見感染症が報告されている(4.8 項を参照)。これらの感染症は、細菌、マイコプラズマ、真菌およびウイルスに起因していた。ある種の真菌感染症およびその他の日和見感染症が気づかれず、適切な治療が遅れたため、ときに死亡に至った症例があった。感染症について患者を診察する際には、関連する日和見感染症(地域流行性真菌症に対する曝露など)に対する患者のリスクを考慮すること。

エンブレルによる治療期間中に新たな感染症を発症した患者に対しては十分注意して観察すること。**重篤な感染症が発現した場合には、エンブレルの投与は中止すること。**再発性または慢性感染症の既往歴を有する患者、もしくは進行性やコントロールの悪い糖尿病など、感染症に罹患しやすい状態にある患者に対してエンブレルの使用を検討する場合には注意すること。

結核

エンブレルを投与された患者において、粟粒結核および肺外部位の結核を含む活動性結核の症例が報告されている。

エンブレルを投与を開始する前に、活動性および非活動性(潜在性)結核の診断を行うこと。この診断には、結核の既往または過去に結核患者に接触した可能性ならびに、過去および/または現在の免疫抑制療法についての詳細な病歴を含めること。患者全員に適切なスクリーニング検査(ツベルクリン反応検査、胸部 X 線検査など)を行うこと(当該国の勧告を適用する)。これらの検査結果を patient's alert card に記録することを推奨する。処方者は、ツベルクリン反応検査の結果が偽陰性であるリスクについて、特に重症患者または重度免疫不全患者では、注意する。

活動性結核と診断された場合は、エンブレル投与を開始してはならない。非活動性(潜在性)結核と診断された場合は、当該国の勧告に従いエンブレル投与の開始前に抗結核療法により潜在性結核の投与を開始しなくてはならない。この場合、エンブレル投与のリスク/ベネフィットバランスを十分慎重に検討すること。

エンブレル投与中またはエンブレル投与後に、結核を示唆する徴候/症状(持続的な咳、痩身/体重減少、微熱など)を発現した場合には、医師の診断を受けることを患者全員に説明しておくこと。

B 型肝炎ウイルス再燃

エンブレルを含む TNF 拮抗薬を投与されている B 型肝炎ウイルス(HBV)の慢性保菌患者では B 型肝炎ウイルスの再燃が報告されている。HBV 感染のリスクがある患者では、エンブレル療法を開始する前に、以前の HBV 感染症の徴候について診断すること。HBV 保菌者と特定された患者にエンブレルを投与する際には十分な注意を払うこと。エンブレルを HBV 保菌者に使用する際には、活動性 HBV 感染症の徴候と症状について患者を観察し、必要な場合は適切な治療を開始すること。

C 型肝炎の増悪

エンブレルを投与されている患者で C 型肝炎の増悪が報告されている。

エンブレルとアナキンラの併用療法

エンブレルとアナキンラの併用療法は、エンブレル単剤よりも重篤な感染症や好中球減少症のリスク増大と関連している。この併用による臨床的有益性は示されていない。従って、エンブレルとアナキンラの併用は推奨されない(4.5 および 4.8 項を参照)。

エンブレルとアバタセプト(abatacept) の併用療法

臨床試験において、アバタセプトとエンブレルの併用療法により重篤な有害事象の発生率が増加した。この併用による臨床的有益性は示されておらず、この併用は推奨されない(4.5 項を参照)。

アレルギー反応

エンブレルの投与と関連しているアレルギー反応はよく報告されている。血管性浮腫および蕁麻疹、重篤な反応を含むアレルギー反応が発現した。重篤なアレルギー反応またはアナフィラキシー反応が生じた場合には、エンブレルによる治療を直ちに中止して適切な治療を開始すること。

免疫抑制

TNF は炎症の媒介となり細胞性免疫反応を調節するため、エンブレルを含む抗 TNF 療法は感染症および悪性腫瘍に対する宿主側防御に影響を与える可能性がある。エンブレル療法を受けている関節リウマチ患者 49 例を対象とした試験では遅延型過敏症の抑制、免疫グロブリン濃度の抑制、またはエフェクター細胞数の変化を裏付ける証拠は認められなかった。若年性特発性関節炎患者 2 例に水痘感染症と後遺症もなく治癒した無菌性髄膜炎の徴候と症状が見られた。水痘ウイルスに著しく暴露した患者には、エンブレル療法を一時的に中止して水痘帯状疱疹免疫グロブリンでの予防的治療を考慮すること。

免疫抑制または慢性感染症を有する患者におけるエンブレルの安全性と有効性は評価されていない。

悪性腫瘍およびリンパ増殖性疾患

市販後調査期間中に様々な悪性腫瘍(乳癌、肺癌、リンパ腫を含む)の報告があった(4.8 項を参照)。

TNF 拮抗薬の臨床試験の対照期間では、対照群患者と比較して TNF 拮抗薬を投与されていた患者により多くのリンパ腫の症例が見られた。しかし、発生は稀で、プラセボ群患者の追跡期間は TNF 拮抗薬療法を受けていた患者よりも短かった。さらに、長期にわたる高活動性の炎症性疾患を伴う関節リウマチ患者においてリンパ腫の背景リスクが高く、そのためリスクの推定が複雑になっている。現在の知識では、TNF 拮抗薬で治療された患者がリンパ腫または他の悪性腫瘍を発症する潜在的リスクを否定できない。

ワクチン接種

エンブレルと同時に生ワクチンを接種しないこと。エンブレル投与患者における生ワクチンによる感染の二次感染に関して入手できるデータはない。可能であれば、若年性特発性関節炎の患者には本療法を開始する前に、現在の予防接種ガイドラインに従って、すべての予防接種を行うことが望ましい。乾癬性関節炎の患者における二

特別警告
および
使用上の
注意

重盲検プラセボ対照無作為化臨床試験で、184名の患者が4週目に多価肺炎球菌多糖類ワクチンの接種も受けた。この試験で、エンブレルを投与されていたほとんどの乾癬性関節炎の患者が肺炎球菌多糖類ワクチンに対する有効なB-細胞免疫反応を高めることができたが、タイターは総計で適度に低く、エンブレルを投与されていない患者と比較して、タイターが二倍に上がった患者はほとんどいなかった。この臨床的意義は不明である。

自己抗体形成

エンブレルでの投与は自己免疫性抗体の形成される可能性がある(4.8項を参照)。

血液学的反応

エンブレル療法を受けいる患者において、まれに汎血球減少症と非常にまれに再生不良性貧血が報告されており、致命的な転機に至った例もある。エンブレル投与を受けている患者のうち、血液疾患の既往歴をもつ患者には十分な注意を払うこと。すべての患者、患者の親、介護者に対して、エンブレル療法中に血液疾患または感染症を示唆する徴候や症状(例えば、持続性発熱、のどの痛み、打撲傷、出血、蒼白)があれば、直ちに医師の診察を受けるように指導すること。このような患者には、全血算を含めた検査を早急に実施すること。血液疾患が確認された場合には、エンブレルの投与を中止すること。

中枢神経系障害

エンブレル投与患者に、まれに中枢神経系の脱髄障害の報告がある。(4.8項を参照)。多発性硬化症患者においてエンブレル療法を評価する臨床試験は行われていないが、多発性硬化症患者を対象に他のTNF拮抗薬について検討した臨床試験では、疾患の活動度が増加する事が示されている。中枢神経系の脱髄疾患を有する患者または最近この疾患を発症した患者、あるいは脱髄疾患にかかるリスクが高いと考えられる患者にエンブレルを処方する際には、慎重なリスク/ベネフィット評価を行うことが推奨される。

併用療法

関節リウマチ患者の2年間の対照臨床試験において、エンブレルとメトトレキサートの併用は、予想外の安全性所見をもたらすことはなく、メトトレキサートと併用で投与されたときのエンブレルの安全性プロファイルは、エンブレルおよびメトトレキサート単剤の試験で報告されたプロファイルと類似していた。併用の安全性を評価する長期試験が継続中である。他の疾患修飾性抗リウマチ薬との併用におけるエンブレルの長期安全性は確立されていない。

乾癬の治療に対する他の全身療法または光線療法との併用におけるエンブレルの使用の試験は実施されていない。

腎臓および肝障害

薬物動態データに基づき(5.2項参照)、腎臓および肝障害の患者に対する用量の調節は必要ない。ただし、そのような患者の臨床経験は限られている。

うっ血性心不全

うっ血性心不全(CHF)の患者にエンブレルを使用するときには、医師は注意すること。特定可能な増悪因子の有無にかかわらず、エンブレルを投与患者において、CHFが悪化したという市販後報告がある。CHFの治療におけるエンブレルの使用を評価する2件の大きな臨床試験が、有効性の欠如のために早期に打ち切られた。確証が得られたわけではないが、このうち1件の試験データから、エンブレル治療に割り当てられた患者群でCHF悪化の傾向があり得ることを示唆される。

ウェグナー肉芽腫症

89名の成人患者が継続期間中央値で25ヵ月間(シクロホスファミドまたはメトトレキサート、およびグルココルチコイドを含む)標準療法に加えてエンブレルで治療されたプラセボ対照臨床試験で、エンブレルがウェグナー肉芽腫症の治療に有効であるとは認められなかった。様々なタイプの非皮膚悪性腫瘍の発生率は、対照群よりもエンブレル治療患者において有意に高かった。エンブレルはウェグナー肉芽腫症の治療には勧められない。

4.5 他の医薬品との相互作用および他の形態の相互作用

エンブレルとアナキンラの併用療法

エンブレルとアナキンラで治療された成人患者は、エンブレルかアナキンラ単剤で治療された患者と比較して、重篤な感染症の率が高くなることが認められている(過去のデータ)。

さらに、背景としてメトトレキサートを投与されている成人患者の二重盲検プラセボ対照臨床試験で、エンブレルとアナキンラで治療されている患者は、エンブレルで治療されている患者よりも、重篤な感染症(7%)と好中球減少症が高率であることが認められている(4.4項および4.8項を参照)。エンブレルとアナキンラの併用は、臨床的有益性の増大を示してはおらず、従って推奨できない。

エンブレルとアバタセプトの併用療法

臨床試験において、アバタセプトとエンブレルの併用療法により重篤な有害事象の発生率が増加した。この併用による臨床的有益性は示されておらず、この併用は推奨されない(4.4項を参照)。

エンブレルとスルファサラジンの併用療法

スルファサラジンの投与を受けており、エンブレルを追加された成人患者の臨床試験において、併用投与群の患者は、エンブレルまたはスルファサラジン単剤で治療された群と比較して、平均白血球数が有意に減少を示した。この相互作用の臨床的意義は不明である。

相互作用なし

臨床試験で、エンブレルがグルココルチコイド、サリチル酸塩(スルファサラジンを除く)、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)、鎮痛薬またはメトトレキサートと併用投与された場合、相互作用は認められなかった。ワクチン接種に関する勧告に関しては4.4項を参照。

ジゴキシンまたワルファリンにおける検討では、臨床的に意義のある薬物動態学的薬物相互作用は認められなかった。

4.6 妊娠および授乳

妊婦を対象とするエンブレルの試験は実施されていない。ラットとウサギを用いて実施した発生毒性試験では、エタネルセプトによる胎児または新生児ラットへの有害性を裏付ける証拠は認められていなかった。周産期と出生後の毒性および妊性と一般的な繁殖成績に関するエタネルセプトの効果の前臨床データはない。従って、妊婦へのエンブレルの使用は勧められず、妊娠する可能性のある女性は、エンブレル療法中に妊娠しないよう指導する

こと。

授乳期の使用

エタネルセプトがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。エタネルセプトは、授乳中のラットへの皮下投与により乳汁中に移行し、仔の血清中で検出された。多くの医薬品同様、免疫グロブリンはヒト乳汁中に移行することがあるので、授乳の中止あるいはエンブレルの中止のいずれかを決定すべきである。

4.7 運転および機械操作能力への影響

運転および機械操作能力への影響を検討する試験は実施されていない。

4.8 好ましくない影響

エンブレルは、二重盲検および非盲検臨床試験において、2,680例の関節リウマチ患者を対象にエンブレルの検討が行われた。この経験データには、2件のプラセボ対照試験（エンブレル投与群 349例とプラセボ投与群 152例のほか、2件の実薬対照試験、1件はエンブレルとメトトレキサートを比較する実薬対照試験（415例とメトトレキサート投与群 217例）、もう1件はエンブレル投与群 223例、メトトレキサート投与群 228例、エンブレルとメトトレキサートの併用群 231例を比較する実薬対照試験が含まれていた。有害事象のため治療を中止した患者の割合は、エンブレル投与群とプラセボ投与群で同程度であった。最初の実薬対照試験では、脱落率はエンブレル（5%）よりもメトトレキサート（10%）で有意に高かった。2件目の実薬対照試験では、2年間の治療後の有害事象による中止率は3治療群のすべてで類似しており、エンブレル（16%）、メトトレキサート（21%）、エンブレルとメトトレキサートの併用（17%）であった。さらに、エンブレルは、2件の二重盲検プラセボ対照試験と1件の非盲検延長試験に参加した乾癬性関節炎の患者 240例でも研究された。強直性脊椎炎の患者 508例が、4件の二重盲検プラセボ対照試験において、エンブレルで治療された。エンブレルはまた、尋常性乾癬患者 1,180例で、4件の二重盲検プラセボ対照試験において最長6ヵ月まで研究された。

エンブレルとプラセボを比較する二重盲検臨床試験において、エンブレル投与群に最も多く見られた有害事象は注射部位反応であった。プラセボ対照試験で治療された関節リウマチ患者における重篤な有害事象が認められた頻度は、エンブレル投与患者 349例で4%であったのに対し、プラセボ投与患者 152例で5%であった。一方、最初の実薬対照試験において、重篤な有害事象が認められた頻度は、エンブレル投与患者 415例で6%だったのに対し、メトトレキサート投与患者 217例で8%であった。2件目の実薬対照試験では、2年間の治療後の重篤な有害事象の発現率は3つの治療群で類似していた（エンブレル 16%、メトトレキサート 15%、エンブレルとメトトレキサートの併用 17%）。プラセボ対照試験で治療された尋常性乾癬の患者の中で、重篤な有害事象の頻度は、エンブレル投与患者 1,029例で1.2%であったのに対し、プラセボ投与患者 460例で1.5%であった。

以下に挙げる副作用の一覧は、成人における臨床試験で得られた経験データと市販後の経験データに基づいている。

器官系分類ごとに、発生頻度（当該の副作用が現れると予想される患者数）の項目別に副作用を列挙する。用いたカテゴリーは以下のとおり：非常に多くみられる（>1/10）；多くみられる（>1/100、<1/10）；あまり見られない（>1/1000、<1/100）；まれ（>1/10,000、<1/1000）；非常にまれ（<1/10,000）；不明（臨床試験から正確な推定は出来なかった）。

感染症および寄生虫症：

非常に多くみられる：感染症（上気道感染症、気管支炎、膀胱炎、皮膚感染症を含む）*

あまり見られない：重篤な感染症（肺炎、蜂巣炎、敗血症性関節炎、敗血症を含む）*

まれ：結核、日和見感染症（侵襲性真菌感染症、原虫症、細菌感染症および非定型抗酸菌感染症）*

血液系およびリンパ系障害：

あまり見られない：血小板減少症

まれ：貧血、白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症*

非常にまれ：再生不良性貧血*

免疫系障害：

多くみられる：アレルギー反応（皮膚および皮下組織障害を参照）、自己抗体形成*

まれ：重篤なアレルギー・アナフィラキシー反応（血管性浮腫、気管支攣縮を含む）

不明：マクロファージ活性化症候群*、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎

神経系障害：

まれ：発作

多発性硬化症または視神経炎や横断性脊髄炎のような局所的な脱髄状態が示唆される中枢神経系脱髄事象（4.4項を参照）

呼吸、胸部および縦隔障害：

あまり見られない：間質性肺疾患（肺炎と肺線維症を含む）*

肝胆汁性障害：

まれ：肝酵素の上昇

皮膚および皮下組織障害：

多くみられる：掻痒

あまり見られない：血管性浮腫、じんま疹、発疹、乾癬様皮疹、乾癬（新規発症と膿疱を含む、主に手掌と足裏）

まれ：皮膚血管炎（白血球破砕性血管炎を含む）、スティーブンス・ジョンソン症候群、多形性紅斑

非常にまれ：中毒性表皮壊死症

筋骨格、結合組織および骨障害：

まれ：亜急性皮膚エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、ループス様症候群

全体的障害および投与部位状態：

非常に多くみられる：注射部位反応（出血、打撲傷、紅斑、痒み、疼痛、腫脹を含む）*

多くみられる：発熱

心機能障害：

うつ血性心不全の悪化したという報告がある（4.4項を参照）。

*以下の追加情報を参照のこと。

補足情報

臨床試験で報告された重篤な有害事象

エンブレルのプラセボ対照、実薬対照および非盲検試験における関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および尋常性乾癬の患者の中で、報告された重篤な有害事象には、悪性腫瘍（下記参照）、ぜんそく、感染症（下記参照）、心不全、心筋梗塞、心筋虚血、胸痛、失神、脳虚血、高血圧、低血圧、胆嚢炎、膵炎、消化管出血、滑液包炎、錯乱、うつ病、呼吸困難、異常治癒、腎機能不全、腎結石、深部静脈血栓症、肺塞栓、膜性糸球体腎症、多発性筋炎、静脈血栓症、肝臓障害、白血球減少症、不全麻痺、知覚異常、回転性眩暈、アレルギー性肺炎、血管性浮腫、強膜炎、骨折、リンパ節症、潰瘍性大腸炎、腸閉塞、好酸球増加症、血尿およびサルコイドーシスがであった。

悪性腫瘍

最長約6年間までの臨床試験においてエンブレル投与を受けた関節リウマチの患者4114例に、さまざまなタイプの悪性腫瘍129件が新たに観察された。その中には2年間の実薬対照試験においてエンブレルとメトトレキサートの併用で治療された231名の患者が含まれていた。これらの臨床試験における発現率は、試験対象母集団に関して予想されるものと同程度であった。240名のエンブレルで治療された乾癬性関節炎の患者が関与している約2年間の臨床試験で、合計2件の悪性腫瘍が報告された。2年以上にわたって351名の強直性脊椎炎の患者で行われた臨床試験において、エンブレル投与群で6件の悪性腫瘍が報告された。1,261例のエンブレル投与群が関与する最長15ヵ月までの二重盲検および非盲検試験で、エンブレルで治療された尋常性乾癬の患者で23件の悪性腫瘍が報告された。

関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および乾癬の臨床試験において、エンブレルで治療された患者5,966例で、合計15件のリンパ腫が報告された。

市販後調査期間中にも、様々な悪性腫瘍（乳癌、肺癌およびリンパ腫を含む）の報告があった（4.4項を参照）。

注射部位反応

エンブレル投与群のリウマチ性疾患の患者は、プラセボ群と比較して注射部位反応の発現率は有意に高かった（36%対9%）。通常、注射部位反応は最初の1ヵ月間に発生した。平均継続期間は約3日から5日であった。エンブレル投与群に見られた注射部位反応の大半には治療は行っておらず、治療された大部分の患者はコルチコステロイドのような局所製剤または経口抗ヒスタミン薬を投与されていた。さらに、再生注射部位反応を認める患者もいた。この再生注射部位反応には、最後に注射した部位に皮膚反応が現れるのに加え、それ以前に注射した部位にも同時に注射部位反応が現れるという特徴がある。これらの反応は通常一過性であり、治療で再発することはなかった。

尋常性乾癬の患者での対照試験において、治療の最初の12週間で、プラセボ群では5.2%であったのに対して、約14.5%のエンブレル投与群が注射部位反応を起こした。

重篤な感染症

プラセボ対照試験では、重篤な感染症（致命的なもの、生命を脅かすもの、もしくは入院や抗生物質の静注を要するもの）の発現率増加は認められなかった。最長48ヵ月にわたってエンブレル投与を受けた関節リウマチ患者の6.3%で重篤な感染症が認められた。これらの重篤な感染症には、（各部位の）膿瘍、菌血症、気管支炎、滑液包炎、蜂巣炎、胆嚢炎、下痢、憩室炎、心内膜炎（疑い）、胃腸炎、B型肝炎、帯状疱疹、下腿潰瘍、口感染症、骨髄炎、耳炎、腹膜炎、肺炎、腎盂腎炎、敗血症、敗血症性関節炎、副鼻腔炎、皮膚感染、皮膚潰瘍、尿路感染症、血管炎および創傷感染があった。患者がエンブレル単剤、メトトレキサート単剤またはエンブレルとメトトレキサート併用のいずれかで治療された2年の実薬対照試験において、重篤な感染症の割合は治療群間で類似していた。しかしながら、エンブレルとメトトレキサートの併用が感染症の発現増加に関連していた可能性は除外できない。

最長24週間にわたったプラセボ対照尋常性乾癬試験において、エンブレル投与群とプラセボ投与群の感染症の割合に相違はなかった。エンブレル投与群が経験した重篤な感染症には、蜂巣炎、胃腸炎、肺炎、胆嚢炎、骨髄炎、胃炎、虫垂炎、連鎖球菌性菌膜炎、筋炎、敗血症性ショックおよび膿瘍があった。二重盲検および非盲検の乾癬性関節炎試験において、重篤な感染症（肺炎）の報告が1例あった。

エンブレルの投与中に、重篤かつ致命的な感染症が報告されている。報告された病原体は、細菌、マイコプラズマ（結核を含む）、ウイルスおよび真菌があった。関節リウマチに加えて基礎疾患（糖尿病、うつ血性心不全、活動性または慢性感染症の病歴など）を有する患者にエンブレル投与し、投与開始から数週間以内に発生したのもあった（4.4項を参照）。エンブレル治療によって、敗血症と確定された患者の死亡率が増加する可能性が示唆されている。

エンブレル投与に関連した、侵襲性真菌症、原虫症、細菌（リステリア菌およびレジオネラ菌を含む）感染症および非定型抗酸菌感染症を含む日和見感染が報告された。臨床試験の集積データセットによると、日和見感染症の総発現率はエンブレル投与を受けた被験者15,402例のうち0.09%であった。補正後の曝露率は、100患者・年あたり0.06事象であった。市販後の経験では、世界中からの日和見感染症報告の約半分が侵襲性真菌感染症であった。最も多く報告された侵襲性真菌感染症は、ニューモシスティス感染症とアスペルギルス感染症であった。侵襲性真菌感染症は、日和見感染症を発症した患者における死亡例の半数以上を占めていた。致命的転帰が報告された患者の大半は、ニューモシスティス肺炎、詳細不明の全身性真菌感染症およびアスペルギルス感染症であった（4.4項を参照）。

自己抗体

複数の時点において、自己抗体の有無について患者の血清サンプルを検査した。抗核抗体（ANA）の有無を評価した関節リウマチ患者のうち、新たに陽性ANA（ $\geq 1:40$ ）を発現した患者の割合は、エンブレル投与群（11%）の方がプラセボ群（5%）よりも高かった。また、ラジオイムノアッセイ（エンブレル投与群15%に対してプラセボ投与群4%）およびCrithidia luciliaeアッセイ（エンブレル投与群3%に対してプラセボ投与群0%）では、新たに抗二重鎖DNA抗体を示した患者の割合も高かった。エンブレル投与群で抗カルジリオピン抗体が検出さ

れた患者の割合は、同様にプラセボ投与群と比較して増加した。エンブレルの長期療法が自己免疫疾患の発現に及ぼす影響は不明である。

リウマチ因子陽性患者を含めて、臨床所見および生検で亜急性皮膚ループスまたは円板状ループスに対応するループス様症候群または発疹と同時に、他の自己抗体を発現した患者の報告はほとんどなかった。

汎血球減少症および再生不良性貧血

汎血球減少症および再生不良性貧血の市販後報告があり、致命的な転機に至った例もある（4.4項を参照）。

間質性肺疾患

間質性肺疾患(肺炎と肺繊維症を含む)の市販後報告があり、致命的な転機をたどった症例もあった。

臨床検査評価

臨床試験の結果に基づき、一般的に、患者の注意深い医学的管理と監視に加えて、特別な臨床検査評価を行う必要はない。

エンブレルとアナキンラの併用療法

患者がエンブレルに加えてアナキンラで併用療法を受けた試験で、エンブレル単剤と比較して高率の重篤な感染症が認められ、患者の2% (3/139) が好中球減少症（絶対好中球数 $<1000/\text{mm}^3$ ）を発症した。好中球減少と同時に、患者1例が蜂巣炎を発症したが、入院後に治癒した（4.4項および4.5項を参照）。

多関節型若年性特発性関節炎の小児患者における有害事象

一般に、若年性特発性関節炎の小児患者における有害事象は、その頻度とタイプにおいて、成人患者に認められる有害事象と類似していた。成人との差および他の特別な考慮事項については以下に記載する。

2歳から18歳の若年性特発性関節炎患者を対象とした臨床試験で報告された感染症のタイプは、一般に軽度から中等度で、小児科外来集団でよくみられるものと一致していた。

重症な有害事象には、後遺症もなく治癒した無菌性髄膜炎の徴候および症状を伴う水痘（4.4項も参照）、虫垂炎、胃腸炎、うつ病/人格障害、皮膚潰瘍、食道炎/胃炎、A群連鎖球菌敗血症性ショック、1型糖尿病および軟部組織感染および術後創感染があった。

4歳から17歳までの若年性特発性関節炎の小児を対象とした試験では、69例中43例（62%）が、試験の3ヵ月間（オープンラベル試験のパート1）にエンブレルを投与されている間に感染症を発症したが、感染症の頻度と重症度は12ヵ月のオープンラベル拡大試験での治療を完了した患者58例と類似していた。若年性特発性関節炎患者における有害事象のタイプおよび割合は、成人の関節リウマチ患者を対象としたエンブレルの試験で認められたものと類似しており、その大部分は軽度であった。いくつかの有害事象については、成人の関節リウマチ患者349例と比較して、エンブレルを3ヵ月間投与した若年性特発性関節炎患者69例での報告件数が多かった。これに該当するのは、頭痛（患者の19%、患者年あたり1.7件）、悪心（9%、患者・年あたり1.0件）、腹痛（19%、患者・年あたり0.74事象）および嘔吐（13%、患者年あたり0.74事象）などであった。

若年性特発性関節炎を対象とした臨床試験では、マクロファージ活性化症候群の報告が4報あった。

尋常性乾癬の小児患者における有害事象

4歳から17歳までの尋常性乾癬小児患者211例を対象とした48週間の試験で報告された有害事象は、尋常性乾癬の成人を対象とした過去の試験でみられたものと類似していた。

4.9 過剰投与

関節リウマチ患者の臨床試験の間に、用量規定毒性は認められなかった。評価を行った最高用量は、 $32 \text{ mg}/\text{m}^2$ を静注し、これにつづいて $16 \text{ mg}/\text{m}^2$ を週2回皮下投与するというものであった。関節リウマチ患者1例が誤って3週間にわたって週2回、エンブレル62mgを自己皮下投与したが、有害事象は認められなかった。エンブレルの解毒剤は知られていない。

添付文書作成
年月

2009年3月26日改訂

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Enbrel 25 mg powder and solvent for solution for injection.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 25 mg of etanercept.

Etanercept is a human tumour necrosis factor receptor p75 Fc fusion protein produced by recombinant DNA technology in a Chinese hamster ovary (CHO) mammalian expression system. Etanercept is a dimer of a chimeric protein genetically engineered by fusing the extracellular ligand binding domain of human tumour necrosis factor receptor-2 (TNFR2/p75) to the Fc domain of human IgG1. This Fc component contains the hinge, CH₂ and CH₃ regions but not the CH₁ region of IgG1. Etanercept contains 934 amino acids and has an apparent molecular weight of approximately 150 kilodaltons. The potency is determined by measuring the ability of etanercept to neutralise the TNF α -mediated growth inhibition of A375 cells. The specific activity of etanercept is 1.7×10^6 units/mg.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

The powder is white. The solvent is a clear, colourless liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rheumatoid arthritis

Enbrel in combination with methotrexate is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adults when the response to disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate (unless contraindicated), has been inadequate.

Enbrel can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when continued treatment with methotrexate is inappropriate.

Enbrel is also indicated in the treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis in adults not previously treated with methotrexate.

Enbrel, alone or in combination with methotrexate, has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function.

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis

Treatment of active polyarticular juvenile idiopathic arthritis in children and adolescents from the age of 4 years who have had an inadequate response to, or who have proved intolerant of, methotrexate. Enbrel has not been studied in children aged less than 4 years.

Psoriatic arthritis

Treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adults when the response to previous disease-modifying antirheumatic drug therapy has been inadequate. Enbrel has been shown to improve physical function in patients with psoriatic arthritis, and to reduce the rate of progression of peripheral joint damage as measured by X-ray in patients with polyarticular symmetrical subtypes of the disease.

Ankylosing spondylitis

Treatment of adults with severe active ankylosing spondylitis who have had an inadequate response to conventional therapy.

Plaque psoriasis

Treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapy including cyclosporine, methotrexate or PUVA (see Section 5.1).

Paediatric plaque psoriasis

Treatment of chronic severe plaque psoriasis in children and adolescents from the age of 8 years who are inadequately controlled by, or are intolerant to, other systemic therapies or phototherapies.

4.2 Posology and method of administration

Enbrel treatment should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, plaque psoriasis or paediatric plaque psoriasis. Patients treated with Enbrel should be given the Patient Alert Card.

Enbrel is available in strengths of 25 and 50 mg.

Comprehensive instructions for the preparation and administration of the reconstituted Enbrel vial are given in the package leaflet, section 7, "Instructions for preparation and giving an injection of Enbrel."

Adults (18-64 years)

Rheumatoid arthritis

25 mg Enbrel administered twice weekly is the recommended dose. Alternatively, 50 mg administered once weekly has been shown to be safe and effective (see section 5.1).

Psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis

The recommended dose is 25 mg Enbrel administered twice weekly, or 50 mg administered once weekly.

Plaque psoriasis

The recommended dose of Enbrel is 25 mg administered twice weekly or 50 mg administered once weekly. Alternatively, 50 mg given twice weekly may be used for up to 12 weeks followed, if necessary, by a dose of 25 mg twice weekly or 50 mg once weekly. Treatment with Enbrel should continue until remission is achieved, for up to 24 weeks. Treatment should be discontinued in patients who show no response after 12 weeks.

If re-treatment with Enbrel is indicated, the above guidance on treatment duration should be followed. The dose should be 25 mg twice weekly or 50 mg once weekly.

Elderly patients (≥ 65 years)

No dose adjustment is required. Posology and administration are the same as for adults 18-64 years of age.

Children and adolescents

Juvenile idiopathic arthritis (age 4 years and above)

0.4 mg/kg (up to a maximum of 25 mg per dose) after reconstitution of 25 mg Enbrel in 1 ml of solvent, given twice weekly as a subcutaneous injection with an interval of 3-4 days between doses.

Paediatric plaque psoriasis (age 8 years and above)

0.8 mg/kg (up to a maximum of 50 mg per dose) once weekly for up to 24 weeks. Treatment should be discontinued in patients who show no response after 12 weeks.

If re-treatment with Enbrel is indicated, the above guidance on treatment duration should be followed. The dose should be 0.8 mg/kg (up to a maximum of 50 mg per dose) once weekly.

Renal and hepatic impairment

No dose adjustment is required.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Sepsis or risk of sepsis.

Treatment with Enbrel should not be initiated in patients with active infections including chronic or localised infections.

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections

Patients should be evaluated for infections before, during, and after treatment with Enbrel, taking into consideration that the mean elimination half-life of etanercept is approximately 70 hours (range 7 to 300 hours).

Serious infections, sepsis, tuberculosis, and opportunistic infections, including invasive fungal infections, have been reported with the use of Enbrel (see section 4.8). These infections were due to bacteria, mycobacteria, fungi and viruses. In some cases, particular fungal and other opportunistic infections have not been recognised, resulting in delay of appropriate treatment and sometimes death. In evaluating patients for infections, the patient's risk for relevant opportunistic infections (e.g., exposure to endemic mycoses) should be considered.

Patients who develop a new infection while undergoing treatment with Enbrel should be monitored closely. **Administration of Enbrel should be discontinued if a patient develops a serious infection.** Physicians should exercise caution when considering the use of Enbrel in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions that may predispose patients to infections such as advanced or poorly controlled diabetes.

Tuberculosis

Cases of active tuberculosis including miliary tuberculosis and tuberculosis with extra-pulmonary location have been reported in patients treated with Enbrel.

Before starting treatment with Enbrel, all patients must be evaluated for both active and inactive ('latent') tuberculosis. This evaluation should include a detailed medical history with personal history of tuberculosis or possible previous contact with tuberculosis and previous and/or current immunosuppressive therapy. Appropriate screening tests, i.e. tuberculin skin test and chest x-ray, should be performed in all patients (local recommendations may apply). It is recommended that the conduct of these tests should be recorded in the patient's alert card. Prescribers are reminded of the risk of false negative tuberculin skin test results, especially in patients who are severely ill or immunocompromised.

If active tuberculosis is diagnosed, Enbrel therapy must not be initiated. If inactive ('latent') tuberculosis is diagnosed, treatment for latent tuberculosis must be started with anti-tuberculosis therapy before the initiation of Enbrel, and in accordance with local recommendations. In this situation, the benefit/risk balance of Enbrel therapy should be very carefully considered.

All patients should be informed to seek medical advice if signs/symptoms suggestive of tuberculosis (e.g., persistent cough, wasting/weight loss, low-grade fever) appear during or after Enbrel treatment.

Hepatitis B virus reactivation

Reactivation of hepatitis B virus (HBV) in patients who are chronic carriers of this virus who are receiving TNF-antagonists including Enbrel has been reported. Patients at risk for HBV infection should be evaluated for prior evidence of HBV infection before initiating Enbrel therapy. Caution should be exercised when administering Enbrel to patients identified as carriers of HBV. If Enbrel is used in carriers of HBV, the patients should be monitored for signs and symptoms of active HBV infection and, if necessary, appropriate treatment should be initiated.

Worsening of hepatitis C

There have been reports of worsening of hepatitis C in patients receiving Enbrel.

Concurrent Enbrel and anakinra treatment

Concurrent administration of Enbrel and anakinra has been associated with an increased risk of serious infections and neutropenia compared to Enbrel alone. This combination has not demonstrated increased clinical benefit. Thus the combined use of Enbrel and anakinra is not recommended (see sections 4.5 and 4.8).

Concurrent Enbrel and abatacept treatment

In clinical studies, concurrent administration of abatacept and Enbrel resulted in increased incidences of serious adverse events. This combination has not demonstrated increased clinical benefit; such use is not recommended (see section 4.5).

Allergic reactions

Allergic reactions associated with Enbrel administration have been reported commonly. Allergic reactions have included angioedema and urticaria; serious reactions have occurred. If any serious allergic or anaphylactic reaction occurs, Enbrel therapy should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated.

Immunosuppression

The possibility exists for TNF-antagonists, including Enbrel, to affect host defences against infections and malignancies since TNF mediates inflammation and modulates cellular immune responses. In a study of 49 adult patients with rheumatoid arthritis treated with Enbrel, there was no evidence of depression of delayed-type hypersensitivity, depression of immunoglobulin levels, or change in enumeration of effector cell populations.

Two juvenile idiopathic arthritis patients developed varicella infection and signs and symptoms of aseptic meningitis, which resolved without sequelae. Patients with a significant exposure to varicella virus should temporarily discontinue Enbrel therapy and be considered for prophylactic treatment with Varicella Zoster Immune Globulin.

The safety and efficacy of Enbrel in patients with immunosuppression or chronic infections have not been evaluated.

Malignancies and lymphoproliferative disorders

Reports of various malignancies (including breast and lung carcinoma and lymphoma) have been received in the postmarketing period (see section 4.8).

In the controlled portions of clinical trials of TNF-antagonists, more cases of lymphoma have been observed among patients receiving a TNF-antagonist compared with control patients. However, the occurrence was rare, and the follow-up period of placebo patients was shorter than for patients receiving TNF-antagonist therapy. Furthermore, there is an increased background lymphoma risk in rheumatoid arthritis patients with long-standing, highly active, inflammatory disease, which complicates the risk estimation. With the current knowledge, a possible risk for the development of lymphomas or other malignancies in patients treated with a TNF-antagonist cannot be excluded.

Vaccinations

Live vaccines should not be given concurrently with Enbrel. No data are available on the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving Enbrel. It is recommended that juvenile idiopathic arthritis patients, if possible, be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to initiating Enbrel therapy. In a double blind, placebo controlled, randomised clinical study in adult patients with psoriatic arthritis 184 patients also received a multivalent pneumococcal polysaccharide vaccine at week 4. In this study most psoriatic arthritis patients receiving Enbrel were able to mount effective B-cell immune response to pneumococcal polysaccharide vaccine, but titers in aggregate were moderately lower and few patients had two-fold rises in titers compared to patients not receiving Enbrel. The clinical significance of this is unknown.

Autoantibody formation

Treatment with Enbrel may result in the formation of autoimmune antibodies (see section 4.8).

Haematologic reactions

Rare cases of pancytopenia and very rare cases of aplastic anaemia, some with fatal outcome, have been reported in patients treated with Enbrel. Caution should be exercised in patients being treated with Enbrel who have a previous history of blood dyscrasias. All patients and parents/caregivers should be advised that if the patient develops signs and symptoms suggestive of blood dyscrasias or infections (e.g., persistent fever, sore throat, bruising, bleeding, paleness) whilst on Enbrel, they should seek immediate medical advice. Such patients should be investigated urgently, including full blood count; if blood dyscrasias are confirmed, Enbrel should be discontinued.

CNS disorders

There have been rare reports of CNS demyelinating disorders in patients treated with Enbrel (see section 4.8). Although no clinical trials have been performed evaluating Enbrel therapy in patients with multiple sclerosis, clinical trials of other TNF antagonists in patients with multiple sclerosis have shown increases in disease activity. A careful risk/benefit evaluation, including a neurological assessment, is recommended when prescribing Enbrel to patients with pre-existing or recent onset of CNS demyelinating disease, or to those who are considered to have an increased risk of developing demyelinating disease.

Combination therapy

In a controlled clinical trial of two years duration in rheumatoid arthritis patients, the combination of Enbrel and methotrexate did not result in unexpected safety findings, and the safety profile of Enbrel when given in combination with methotrexate was similar to the profiles reported in studies of Enbrel and methotrexate alone. Long-term studies to assess the safety of the combination are ongoing. The long-term safety of Enbrel in combination with other disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) has not been established.

The use of Enbrel in combination with other systemic therapies or phototherapy for the treatment of psoriasis has not been studied.

Renal and hepatic impairment

Based on pharmacokinetic data (see section 5.2), no dosage adjustment is needed in patients with renal or hepatic impairment; clinical experience in such patients is limited.

Congestive heart failure

Physicians should use caution when using Enbrel in patients who have congestive heart failure (CHF). There have been postmarketing reports of worsening of CHF, with and without identifiable precipitating factors, in patients taking Enbrel. Two large clinical trials evaluating the use of Enbrel in the treatment of CHF were terminated early due to lack of efficacy. Although not conclusive, data from one of these trials suggest a possible tendency toward worsening CHF in those patients assigned to Enbrel treatment.

Wegener's granulomatosis

A placebo-controlled trial, in which 89 adult patients were treated with Enbrel in addition to standard therapy (including cyclophosphamide or methotrexate, and glucocorticoids) for a median duration of 25 months, has not shown Enbrel to be an effective treatment for Wegener's granulomatosis. The incidence of non-cutaneous malignancies of various types was significantly higher in patients treated with Enbrel than in the control group. Enbrel is not recommended for the treatment of Wegener's granulomatosis.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concurrent Enbrel and anakinra treatment

Adult patients treated with Enbrel and anakinra were observed to have a higher rate of serious infection when compared with patients treated with either Enbrel or anakinra alone (historical data).

In addition, in a double-blind placebo-controlled trial in adult patients receiving background methotrexate, patients treated with Enbrel and anakinra were observed to have a higher rate of serious infections (7%) and neutropenia than patients treated with Enbrel (see sections 4.4 and 4.8). The combination Enbrel and anakinra has not demonstrated increased clinical benefit and is therefore not recommended.

Concurrent Enbrel and abatacept treatment

In clinical studies, concurrent administration of abatacept and Enbrel resulted in increased incidences of serious adverse events. This combination has not demonstrated increased clinical benefit; such use is not recommended (see section 4.4).

Concurrent Enbrel and sulfasalazine treatment

In a clinical study of adult patients who were receiving established doses of sulfasalazine, to which Enbrel was added, patients in the combination group experienced a statistically significant decrease in mean white blood cell counts in comparison to groups treated with Enbrel or sulfasalazine alone. The clinical significance of this interaction is unknown.

Non-interactions

In clinical trials, no interactions have been observed when Enbrel was administered with glucocorticoids, salicylates (except sulfasalazine), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), analgesics, or methotrexate. See section 4.4 for vaccination advice.

No clinically significant pharmacokinetic drug-drug interactions were observed in studies with digoxin or warfarin.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no studies of Enbrel in pregnant women. Developmental toxicity studies performed in rats and rabbits have revealed no evidence of harm to the foetus or neonatal rat due to etanercept. Preclinical data about peri- and postnatal toxicity of etanercept and of effects of etanercept on fertility and general reproductive performance are not available. Thus, the use of Enbrel in pregnant women is not recommended, and women of child-bearing potential should be advised not to get pregnant during Enbrel therapy.

Use during lactation

It is not known whether etanercept is excreted in human milk. Following subcutaneous administration to lactating rats, etanercept was excreted in the milk and detected in the serum of pups. Because immunoglobulins, in common with many medicinal products, can be excreted in human milk, a decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Enbrel while breast-feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Undesirable effects in adults

Enbrel has been studied in 2,680 patients with rheumatoid arthritis in double-blind and open-label trials. This experience includes 2 placebo-controlled studies (349 Enbrel patients and 152 placebo patients) and 2 active-controlled trials, one active-controlled trial comparing Enbrel to methotrexate (415 Enbrel patients and 217 methotrexate patients) and another active-controlled trial comparing Enbrel (223 patients), methotrexate (228 patients) and Enbrel in combination with methotrexate (231 patients). The proportion of patients who discontinued treatment due to adverse events was the same in both the Enbrel and placebo treatment groups; in the first active-controlled trial, the dropout rate was significantly higher for methotrexate (10%) than for Enbrel (5%). In the second active-controlled trial, the rate of discontinuation for adverse events after 2 years of treatment was similar among all three treatment groups, Enbrel (16%), methotrexate (21%) and Enbrel in combination with methotrexate (17%). Additionally, Enbrel has been studied in 240 psoriatic arthritis patients who participated in 2 double-blind placebo-controlled studies and an open-label extension study. Five hundred and eight (508) ankylosing spondylitis patients were treated with Enbrel in 4 double-blind placebo-controlled studies. Enbrel has also been studied in 1,180 patients with plaque psoriasis for up to 6 months in 4 double-blind placebo-controlled studies.

In double-blind clinical trials comparing Enbrel to placebo, injection site reactions were the most frequent adverse events among Enbrel-treated patients. Among patients with rheumatoid arthritis treated in

placebo-controlled trials, serious adverse events occurred at a frequency of 4% in 349 patients treated with Enbrel compared with 5% of 152 placebo-treated patients. In the first active-controlled trial, serious adverse events occurred at a frequency of 6% in 415 patients treated with Enbrel compared with 8% of 217 methotrexate-treated patients. In the second active-controlled trial the rate of serious adverse events after 2 years of treatment was similar among the three treatment groups (Enbrel 16%, methotrexate 15% and Enbrel in combination with methotrexate 17%). Among patients with plaque psoriasis treated in placebo-controlled trials, the frequency of serious adverse events was about 1.2% of 1,029 patients treated with Enbrel compared with 1.5% of 460 placebo-treated patients.

The following list of adverse reactions is based on experience from clinical trials in adults and on postmarketing experience.

Within the organ system classes, adverse reactions are listed under headings of frequency (number of patients expected to experience the reaction), using the following categories: very common (>1/10); common (>1/100, <1/10); uncommon (>1/1000, <1/100); rare (>1/10,000, <1/1000); very rare (<1/10,000); not known (could not be accurately estimated through clinical studies).

Infections and infestations:

Very common: Infections (including upper respiratory tract infections, bronchitis, cystitis, skin infections)*

Uncommon: Serious infections (including pneumonia, cellulitis, septic arthritis, sepsis)*

Rare: Tuberculosis, opportunistic infections (including invasive fungal, protozoal, bacterial and atypical mycobacterial infections)*

Blood and lymphatic system disorders:

Uncommon: Thrombocytopenia

Rare: Anaemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*

Very rare: Aplastic anaemia*

Immune system disorders:

Common: Allergic reactions (see Skin and subcutaneous tissue disorders), autoantibody formation*

Rare: Serious allergic/anaphylactic reactions (including angioedema, bronchospasm)

Not known: Macrophage activation syndrome*, anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis

Nervous system disorders:

Rare: Seizures

CNS demyelinating events suggestive of multiple sclerosis or localised demyelinating conditions such as optic neuritis and transverse myelitis (see section 4.4)

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

Uncommon: Interstitial lung disease (including pneumonitis and pulmonary fibrosis)*

Hepatobiliary disorders:

Rare: Elevated liver enzymes

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Common:	Pruritus
Uncommon:	Angioedema, urticaria, rash, psoriasiform rash, psoriasis (including new onset and pustular, primarily palms & soles)
Rare:	Cutaneous vasculitis (including leukocytoclastic vasculitis), Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme
Very rare:	Toxic epidermal necrolysis

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders:

Rare:	Subacute cutaneous lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, lupus-like syndrome
-------	--

General disorders and administration site conditions:

Very common:	Injection site reactions (including bleeding, bruising, erythema, itching, pain, swelling)*
Common:	Fever

Cardiac disorders:

There have been reports of worsening of congestive heart failure (see section 4.4).

*see Additional information, below.

Additional information**Serious adverse events reported in clinical trials**

Among rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and plaque psoriasis patients in placebo-controlled, active-controlled, and open-label trials of Enbrel, serious adverse events reported included malignancies (see below), asthma, infections (see below), heart failure, myocardial infarction, myocardial ischaemia, chest pain, syncope, cerebral ischaemia, hypertension, hypotension, cholecystitis, pancreatitis, gastrointestinal haemorrhage, bursitis, confusion, depression, dyspnoea, abnormal healing, renal insufficiency, kidney calculus, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, membranous glomerulonephropathy, polymyositis, thrombophlebitis, liver damage, leucopenia, paresis, paresthesia, vertigo, allergic alveolitis, angioedema, scleritis, bone fracture, lymphadenopathy, ulcerative colitis, intestinal obstruction, eosinophilia, haematuria, and sarcoidosis.

Malignancies

One hundred and twenty-nine new malignancies of various types were observed in 4,114 rheumatoid arthritis patients treated in clinical trials with Enbrel for up to approximately 6 years, including 231 patients treated with Enbrel in combination with methotrexate in the 2-year active-controlled study. The observed rates and incidences in these clinical trials were similar to those expected for the population studied. A total of 2 malignancies were reported in clinical studies of approximately 2 years duration involving 240 Enbrel-treated psoriatic arthritis patients. In clinical studies conducted for more than 2 years with 351 ankylosing spondylitis patients, 6 malignancies were reported in Enbrel-treated patients. Twenty-three malignancies were reported in plaque psoriasis patients treated with Enbrel in double-blind and open-label studies of up to 15 months involving 1,261 Enbrel-treated patients.

There were a total of 15 lymphomas reported in 5,966 patients treated with Enbrel in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and psoriasis clinical trials. Reports of various malignancies (including breast and lung carcinoma and lymphoma) have also been received in the postmarketing period (see section 4.4).

Injection site reactions

Compared to placebo, patients with rheumatic diseases treated with Enbrel had a significantly higher incidence of injection site reactions (36% vs. 9%). Injection site reactions usually occurred in the first month. Mean duration was approximately 3 to 5 days. No treatment was given for the majority of injection site reactions in the Enbrel treatment groups, and the majority of patients who were given treatment received topical preparations such as corticosteroids, or oral antihistamines. Additionally, some patients developed recall injection site reactions characterised by a skin reaction at the most recent site of injection along with the simultaneous appearance of injection site reactions at previous injection sites. These reactions were generally transient and did not recur with treatment.

In controlled trials in patients with plaque psoriasis, approximately 14.5% of patients treated with Enbrel developed injection site reactions compared with 5.2% of placebo-treated patients during the first 12 weeks of treatment.

Serious infections

In placebo-controlled trials, no increase in the incidence of serious infections (fatal, life threatening, or requiring hospitalisation or intravenous antibiotics) was observed. Serious infections occurred in 6.3% of rheumatoid arthritis patients treated with Enbrel for up to 48 months. These included abscess (at various sites), bacteraemia, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarrhoea, diverticulitis, endocarditis (suspected), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, leg ulcer, mouth infection, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonia, pyelonephritis, sepsis, septic arthritis, sinusitis, skin infection, skin ulcer, urinary tract infection, vasculitis, and wound infection. In the 2-year active-controlled study where patients were treated with either Enbrel alone, methotrexate alone or Enbrel in combination with methotrexate, the rates of serious infections were similar among the treatment groups. However, it cannot be excluded that the combination of Enbrel with methotrexate could be associated with an increase in the rate of infections.

There were no differences in rates of infection among patients treated with Enbrel and those treated with placebo for plaque psoriasis in placebo controlled trials of up to 24 weeks duration. Serious infections experienced by Enbrel-treated patients included cellulitis, gastroenteritis, pneumonia, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, Streptococcal fasciitis, myositis, septic shock, diverticulitis and abscess. In the double-blind and open-label psoriatic arthritis trials, 1 patient reported a serious infection (pneumonia).

Serious and fatal infections have been reported during use of Enbrel; reported pathogens include bacteria, mycobacteria (including tuberculosis), viruses and fungi. Some have occurred within a few weeks after initiating treatment with Enbrel in patients who have underlying conditions (e.g. diabetes, congestive heart failure, history of active or chronic infections) in addition to their rheumatoid arthritis (see section 4.4). Enbrel treatment may increase mortality in patients with established sepsis.

Opportunistic infections have been reported in association with Enbrel including invasive fungal, protozoal, bacterial (including *Listeria* and *Legionella*), and atypical mycobacterial infections. In a pooled data set of clinical trials, the overall incidence of opportunistic infections was 0.09% for the 15,402 subjects who received Enbrel. The exposure-adjusted rate was 0.06 events per 100 patient-years. In postmarketing experience, approximately half of all of the case reports of opportunistic infections

worldwide were invasive fungal infections. The most commonly reported invasive fungal infections were *Pneumocystis* and *Aspergillus*. Invasive fungal infections accounted for more than half of the fatalities amongst patient who developed opportunistic infections. The majority of the reports with a fatal outcome were in patients with *Pneumocystis* pneumonia, unspecified systemic fungal infections, and aspergillosis (see section 4.4).

Autoantibodies

Adult patients had serum samples tested for autoantibodies at multiple timepoints. Of the rheumatoid arthritis patients evaluated for antinuclear antibodies (ANA), the percentage of patients who developed new positive ANA ($\geq 1:40$) was higher in patients treated with Enbrel (11%) than in placebo-treated patients (5%). The percentage of patients who developed new positive anti-double-stranded DNA antibodies was also higher by radioimmunoassay (15% of patients treated with Enbrel compared to 4% of placebo-treated patients) and by *Crithidia luciliae* assay (3% of patients treated with Enbrel compared to none of placebo-treated patients). The proportion of patients treated with Enbrel who developed anticardiolipin antibodies was similarly increased compared to placebo-treated patients. The impact of long-term treatment with Enbrel on the development of autoimmune diseases is unknown.

There have been rare reports of patients, including rheumatoid factor positive patients, who have developed other autoantibodies in conjunction with a lupus-like syndrome or rashes that are compatible with subacute cutaneous lupus or discoid lupus by clinical presentation and biopsy.

Pancytopenia and aplastic anaemia

There have been postmarketing reports of pancytopenia and aplastic anaemia, some of which had fatal outcomes (see section 4.4).

Interstitial lung disease

There have been postmarketing reports of interstitial lung disease (including pneumonitis and pulmonary fibrosis), some of which had fatal outcomes.

Laboratory evaluations

Based on the results of clinical studies, normally no special laboratory evaluations are necessary in addition to careful medical management and supervision of patients.

Concurrent Enbrel and anakinra treatment

In studies when adult patients received concurrent treatment with Enbrel plus anakinra, a higher rate of serious infections compared to Enbrel alone was observed and 2% of patients (3/139) developed neutropenia (absolute neutrophil count $< 1000 / \text{mm}^3$). While neutropenic, one patient developed cellulitis that resolved after hospitalisation (see sections 4.4 and 4.5).

Undesirable effects in paediatric patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis

In general, the adverse events in paediatric patients with juvenile idiopathic arthritis were similar in frequency and type to those seen in adult patients. Differences from adults and other special considerations are discussed in the following paragraphs.

The types of infections seen in clinical trials in juvenile idiopathic arthritis patients aged 2 to 18 years were generally mild to moderate and consistent with those commonly seen in outpatient paediatric populations. Severe adverse events reported included varicella with signs and symptoms of aseptic meningitis, which resolved without sequelae (see also section 4.4), appendicitis, gastroenteritis, depression/personality disorder, cutaneous ulcer, oesophagitis/gastritis, group A streptococcal septic shock, type I diabetes mellitus, and soft tissue and post-operative wound infection.

In one study in children with juvenile idiopathic arthritis aged 4 to 17 years, 43 of 69 (62%) children experienced an infection while receiving Enbrel during 3 months of the study (part 1 open-label), and the frequency and severity of infections was similar in 58 patients completing 12 months of open-label extension therapy. The types and proportion of adverse events in juvenile idiopathic arthritis patients were similar to those seen in trials of Enbrel in adult patients with rheumatoid arthritis, and the majority were mild. Several adverse events were reported more commonly in 69 juvenile idiopathic arthritis patients receiving 3 months of Enbrel compared to the 349 adult rheumatoid arthritis patients. These included headache (19% of patients, 1.7 events per patient year), nausea (9%, 1.0 event per patient year), abdominal pain (19%, 0.74 events per patient year), and vomiting (13%, 0.74 events per patient year).

There were 4 reports of macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis clinical trials.

Undesirable effects in paediatric patients with plaque psoriasis

In a 48-week study in 211 children aged 4 to 17 years with paediatric plaque psoriasis, the adverse events reported were similar to those seen in previous studies in adults with plaque psoriasis.

4.9 Overdose

No dose-limiting toxicities were observed during clinical trials of rheumatoid arthritis patients. The highest dose level evaluated has been an intravenous loading dose of 32 mg/m² followed by subcutaneous doses of 16 mg/m² administered twice weekly. One rheumatoid arthritis patient mistakenly self-administered 62 mg Enbrel subcutaneously twice weekly for 3 weeks without experiencing undesirable effects. There is no known antidote to Enbrel.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) inhibitors.
ATC code: L04AB01

Tumour necrosis factor (TNF) is a dominant cytokine in the inflammatory process of rheumatoid arthritis. Elevated levels of TNF are also found in the synovium and psoriatic plaques of patients with psoriatic arthritis and in serum and synovial tissue of patients with ankylosing spondylitis. In plaque psoriasis, infiltration by inflammatory cells including T-cells leads to increased TNF levels in psoriatic lesions compared with levels in uninvolved skin. Etanercept is a competitive inhibitor of TNF-binding to its cell surface receptors and thereby inhibits the biological activity of TNF. TNF and lymphotoxin are pro-inflammatory cytokines that bind to two distinct cell surface receptors: the 55-kilodalton (p55) and 75-kilodalton (p75) tumour necrosis factor receptors (TNFRs). Both TNFRs exist naturally in membrane-bound and soluble forms. Soluble TNFRs are thought to regulate TNF biological activity.

TNF and lymphotoxin exist predominantly as homotrimers, with their biological activity dependent on cross-linking of cell surface TNFRs. Dimeric soluble receptors such as etanercept possess a higher affinity for TNF than monomeric receptors and are considerably more potent competitive inhibitors of TNF binding to its cellular receptors. In addition, use of an immunoglobulin Fc region as a fusion element in the construction of a dimeric receptor imparts a longer serum half-life.

Mechanism of action

Much of the joint pathology in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis and skin pathology in plaque psoriasis is mediated by pro-inflammatory molecules that are linked in a network controlled by TNF. The mechanism of action of etanercept is thought to be its competitive inhibition of TNF binding to cell surface TNFR, preventing TNF-mediated cellular responses by rendering TNF biologically inactive. Etanercept may also modulate biologic responses controlled by additional downstream molecules (e.g., cytokines, adhesion molecules, or proteinases) that are induced or regulated by TNF.

Clinical trials

This section presents data from four randomised controlled trials in adults with rheumatoid arthritis, one study in polyarticular juvenile idiopathic arthritis, one study in adults with psoriatic arthritis, one study in adults with ankylosing spondylitis, one study in paediatric patients with plaque psoriasis, and four studies in adults with plaque psoriasis.

Adult patients with rheumatoid arthritis

The efficacy of Enbrel was assessed in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. The study evaluated 234 adult patients with active rheumatoid arthritis who had failed therapy with at least one but no more than four disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Doses of 10 mg or 25 mg Enbrel or placebo were administered subcutaneously twice a week for 6 consecutive months. The results of this controlled trial were expressed in percentage improvement in rheumatoid arthritis using American College of Rheumatology (ACR) response criteria.

ACR 20 and 50 responses were higher in patients treated with Enbrel at 3 and 6 months than in patients treated with placebo (ACR 20: Enbrel 62% and 59%, placebo 23% and 11% at 3 and 6 months respectively; ACR 50: Enbrel 41% and 40%, placebo 8% and 5% at months 3 and 6 respectively; $p < 0.01$ Enbrel vs Placebo at all time points for both ACR 20 and ACR 50 responses).

Approximately 15% of subjects who received Enbrel achieved an ACR 70 response at month 3 and month 6 compared to fewer than 5% of subjects in the placebo arm. Among patients receiving Enbrel, the clinical responses generally appeared within 1 to 2 weeks after initiation of therapy and nearly always occurred by 3 months. A dose response was seen; results with 10 mg were intermediate between placebo and 25 mg. Enbrel was significantly better than placebo in all components of the ACR criteria as well as other measures of rheumatoid arthritis disease activity not included in the ACR response criteria, such as morning stiffness. A Health Assessment Questionnaire (HAQ), which included disability, vitality, mental health, general health status, and arthritis-associated health status subdomains, was administered every 3 months during the trial. All subdomains of the HAQ were improved in patients treated with Enbrel compared to controls at 3 and 6 months.

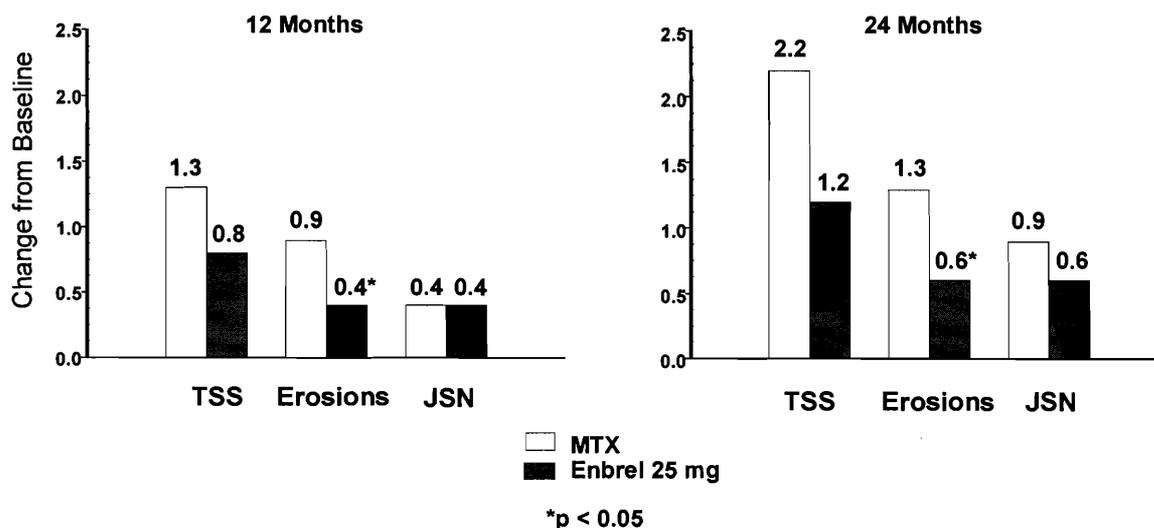
After discontinuation of Enbrel, symptoms of arthritis generally returned within a month. Re-introduction of treatment with Enbrel after discontinuations of up to 24 months resulted in the same magnitudes of responses as patients who received Enbrel without interruption of therapy based on results of open-label studies. Continued durable responses have been seen for up to 48 months in open-label extension

treatment trials when patients received Enbrel without interruption; longer-term experience is not available.

The efficacy of Enbrel was compared to methotrexate in a third randomised, active-controlled study with blinded radiographic evaluations as a primary endpoint in 632 adult patients with active rheumatoid arthritis (<3 years duration) who had never received treatment with methotrexate. Doses of 10 mg or 25 mg Enbrel were administered SC twice a week for up to 24 months. Methotrexate doses were escalated from 7.5 mg/week to a maximum of 20 mg/week over the first 8 weeks of the trial and continued for up to 24 months. Clinical improvement including onset of action within 2 weeks with Enbrel 25 mg was similar to that seen in the previous trials, and was maintained for up to 24 months. At baseline, patients had a moderate degree of disability, with mean HAQ scores of 1.4 to 1.5. Treatment with Enbrel 25 mg resulted in substantial improvement at 12 months, with about 44% of patients achieving a normal HAQ score (less than 0.5). This benefit was maintained in Year 2 of this study.

In this study, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in Total Sharp Score (TSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing score (JSN). Radiographs of hands/wrists and feet were read at baseline and 6, 12, and 24 months. The 10 mg Enbrel dose had consistently less effect on structural damage than the 25 mg dose. Enbrel 25 mg was significantly superior to methotrexate for erosion scores at both 12 and 24 months. The differences in TSS and JSN were not statistically significant between methotrexate and Enbrel 25 mg. The results are shown in the figure below.

RADIOGRAPHIC PROGRESSION: COMPARISON OF ENBREL vs METHOTREXATE IN PATIENTS WITH RA OF <3 YEARS DURATION



In another active-controlled, double-blind, randomised study, clinical efficacy, safety, and radiographic progression in RA patients treated with Enbrel alone (25 mg twice weekly), methotrexate alone (7.5 to 20 mg weekly, median dose 20 mg), and of the combination of Enbrel and methotrexate initiated concurrently were compared in 682 adult patients with active rheumatoid arthritis of 6 months to 20 years duration (median 5 years) who had a less than satisfactory response to at least 1 disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) other than methotrexate.

Patients in the Enbrel in combination with methotrexate therapy group had significantly higher ACR 20, ACR 50, ACR 70 responses and improvement for DAS and HAQ scores at both 24 and 52 weeks than patients in either of the single therapy groups (results shown in table below). Significant advantages for Enbrel in combination with methotrexate compared with Enbrel monotherapy and methotrexate monotherapy were also observed after 24 months.

CLINICAL EFFICACY RESULTS AT 12 MONTHS: COMPARISON OF ENBREL vs METHOTREXATE vs ENBREL IN COMBINATION WITH METHOTREXATE IN PATIENTS WITH RA OF 6 MONTHS TO 20 YEARS DURATION

Endpoint	Methotrexate (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexate (n = 231)
ACR Responses^a			
ACR 20	58.8%	65.5%	74.5% †,ϕ
ACR 50	36.4%	43.0%	63.2% †,ϕ
ACR 70	16.7%	22.0%	39.8% †,ϕ
DAS			
Baseline score ^b	5.5	5.7	5.5
Week 52 score ^b	3.0	3.0	2.3 †,ϕ
Remission ^c	14%	18%	37% †,ϕ
HAQ			
Baseline	1.7	1.7	1.8
Week 52	1.1	1.0	0.8 †,ϕ

a: Patients who did not complete 12 months in the study were considered to be non-responders.

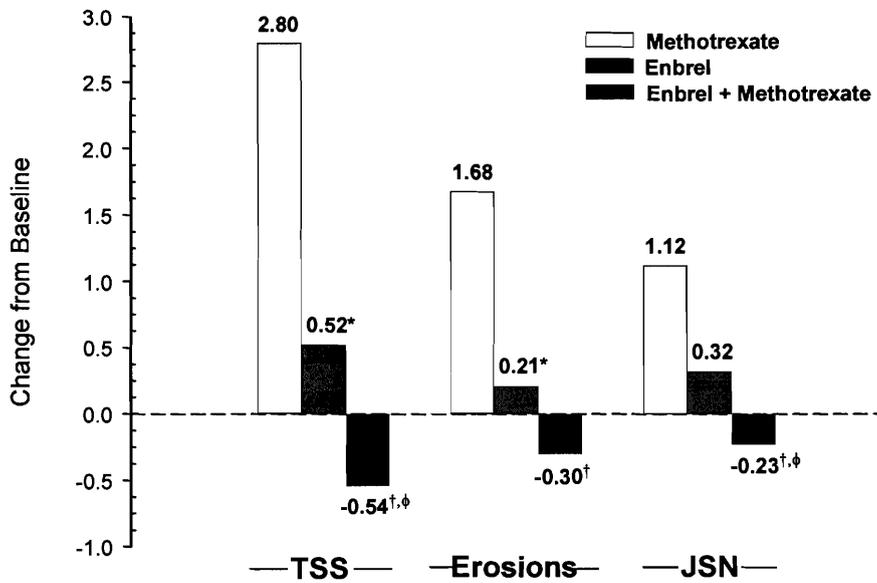
b: Values for Disease Activity Score (DAS) are means.

c: Remission is defined as DAS <1.6

Pairwise comparison p-values: † = p < 0.05 for comparisons of Enbrel + methotrexate vs methotrexate and ϕ = p < 0.05 for comparisons of Enbrel + methotrexate vs Enbrel

Radiographic progression at 12 months was significantly less in the Enbrel group than in the methotrexate group, while the combination was significantly better than either monotherapy at slowing radiographic progression (see figure below).

**RADIOGRAPHIC PROGRESSION: COMPARISON OF ENBREL vs METHOTREXATE vs ENBREL
IN COMBINATION WITH METHOTREXATE IN PATIENTS WITH RA
OF 6 MONTHS TO 20 YEARS DURATION (12 MONTH RESULTS)**



Pairwise comparison p-values: * = $p < 0.05$ for comparisons of Enbrel vs methotrexate, † = $p < 0.05$ for comparisons of Enbrel + methotrexate vs methotrexate and ϕ = $p < 0.05$ for comparisons of Enbrel + methotrexate vs Enbrel

Significant advantages for Enbrel in combination with methotrexate compared with Enbrel monotherapy and methotrexate monotherapy were also observed after 24 months. Similarly, the significant advantages for Enbrel monotherapy compared with methotrexate monotherapy were also observed after 24 months.

In an analysis in which all patients who dropped out of the study for any reason were considered to have progressed, the percentage of patients without progression (TSS change ≤ 0.5) at 24 months was higher in the Enbrel in combination with methotrexate group compared with the Enbrel alone and methotrexate alone groups (62%; 50%, and 36%, respectively; $p < 0.05$). The difference between Enbrel alone and methotrexate alone was also significant ($p < 0.05$). Among patients who completed a full 24 months of therapy in the study, the non-progression rates were 78%, 70%, and 61%, respectively.

The safety and efficacy of 50 mg Enbrel (two 25 mg SC injections) administered once weekly were evaluated in a double-blind, placebo-controlled study of 420 patients with active RA. In this study, 53 patients received placebo, 214 patients received 50 mg Enbrel once weekly and 153 patients received 25 mg Enbrel twice weekly. The safety and efficacy profiles of the two Enbrel treatment regimens were comparable at week 8 in their effect on signs and symptoms of RA; data at week 16 did not show comparability (non-inferiority) between the two regimens.

Paediatric patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis

The safety and efficacy of Enbrel were assessed in a two-part study in 69 children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis who had a variety of juvenile idiopathic arthritis onset types. Patients aged 4 to 17 years with moderately to severely active polyarticular juvenile idiopathic arthritis refractory to or

intolerant of methotrexate were enrolled; patients remained on a stable dose of a single nonsteroidal anti-inflammatory drug and/or prednisone (< 0.2 mg/kg/day or 10 mg maximum). In part 1, all patients received 0.4 mg/kg (maximum 25 mg per dose) Enbrel subcutaneously twice weekly. In part 2, patients with a clinical response at day 90 were randomised to remain on Enbrel or receive placebo for four months and assessed for disease flare. Responses were measured using the JRA Definition of Improvement (DOI), defined as $\geq 30\%$ improvement in at least three of six and $\geq 30\%$ worsening in no more than one of six JRA core set criteria, including active joint count, limitation of motion, physician and patient/parent global assessments, functional assessment, and erythrocyte sedimentation rate (ESR). Disease flare was defined as a $\geq 30\%$ worsening in three of six JRA core set criteria and $\geq 30\%$ improvement in not more than one of the six JRA core set criteria and a minimum of two active joints.

In part 1 of the study, 51 of 69 (74%) patients demonstrated a clinical response and entered part 2. In part 2, 6 of 25 (24%) patients remaining on Enbrel experienced a disease flare compared to 20 of 26 (77%) patients receiving placebo ($p=0.007$). From the start of part 2, the median time to flare was ≥ 116 days for patients who received Enbrel and 28 days for patients who received placebo. Of patients who demonstrated a clinical response at 90 days and entered part 2 of the study, some of the patients remaining on Enbrel continued to improve from month 3 through month 7, while those who received placebo did not improve.

Studies have not been done in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis to assess the effects of continued Enbrel therapy in patients who do not respond within 3 months of initiating Enbrel therapy or to assess the combination of Enbrel with methotrexate.

Adult patients with psoriatic arthritis

The efficacy of Enbrel was assessed in a randomised, double-blind, placebo-controlled study in 205 patients with psoriatic arthritis. Patients were between 18 and 70 years of age and had active psoriatic arthritis (≥ 3 swollen joints and ≥ 3 tender joints) in at least one of the following forms: (1) distal interphalangeal (DIP) involvement; (2) polyarticular arthritis (absence of rheumatoid nodules and presence of psoriasis); (3) arthritis mutilans; (4) asymmetric psoriatic arthritis; or (5) spondylitis-like ankylosis. Patients also had plaque psoriasis with a qualifying target lesion ≥ 2 cm in diameter. Patients had previously been treated with NSAIDs (86%), DMARDs (80%), and corticosteroids (24%). Patients currently on methotrexate therapy (stable for ≥ 2 months) could continue at a stable dose of ≤ 25 mg/week methotrexate. Doses of 25 mg Enbrel (based on dose-finding studies in patients with rheumatoid arthritis) or placebo were administered SC twice a week for 6 months. At the end of the double-blind study, patients could enter a long-term open-label extension study for a total duration of up to 2 years.

Clinical responses were expressed as percentages of patients achieving the ACR 20, 50, and 70 response and percentages with improvement in Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). Results are summarised in the Table below.

**RESPONSES OF PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS
IN PLACEBO-CONTROLLED TRIAL**

Psoriatic Arthritis Response	Percent of Patients	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
Month 3	15	59 ^b
Month 6	13	50 ^b
ACR 50		
Month 3	4	38 ^b
Month 6	4	37 ^b
ACR 70		
Month 3	0	11 ^b
Month 6	1	9 ^c
PsARC		
Month 3	31	72 ^b
Month 6	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel SC twice weekly

b: p < 0.001, Enbrel vs. placebo

c: p < 0.01, Enbrel vs. placebo

Among patients with psoriatic arthritis who received Enbrel, the clinical responses were apparent at the time of the first visit (4 weeks) and were maintained through 6 months of therapy. Enbrel was significantly better than placebo in all measures of disease activity (p < 0.001), and responses were similar with and without concomitant methotrexate therapy. Quality of life in psoriatic arthritis patients was assessed at every timepoint using the disability index of the HAQ. The disability index score was significantly improved at all timepoints in psoriatic arthritis patients treated with Enbrel, relative to placebo (p < 0.001).

Radiographic changes were assessed in the psoriatic arthritis study. Radiographs of hands and wrists were obtained at baseline and months 6, 12, and 24. The modified TSS at 12 months is presented in the Table below. In an analysis in which all patients who dropped out of the study for any reason were considered to have progressed, the percentage of patients without progression (TSS change ≤ 0.5) at 12 months was higher in the Enbrel group compared with the placebo group (73% vs. 47%, respectively, p ≤ 0.001). The effect of Enbrel on radiographic progression was maintained in patients who continued on treatment during the second year. The slowing of peripheral joint damage was observed in patients with polyarticular symmetrical joint involvement.

MEAN (SE) ANNUALIZED CHANGE FROM BASELINE IN TOTAL SHARP SCORE

Time	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Month 12	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09) ^a

SE = standard error.

a. p = 0.0001.

Enbrel treatment resulted in improvement in physical function during the double-blind period, and this benefit was maintained during the longer-term exposure of up to 2 years.

There is insufficient evidence of the efficacy of Enbrel in patients with ankylosing spondylitis-like and arthritis mutilans psoriatic arthropathies due to the small number of patients studied.

No study has been performed in patients with psoriatic arthritis using the 50mg once weekly dosing regimen. Evidence of efficacy for the once weekly dosing regimen in this patient population has been based on data from the study in patients with ankylosing spondylitis.

Adult patients with ankylosing spondylitis

The efficacy of Enbrel in ankylosing spondylitis was assessed in 3 randomised, double-blind studies comparing twice weekly administration of 25 mg Enbrel with placebo. A total of 401 patients were enrolled from which 203 were treated with Enbrel. The largest of these trials (n= 277) enrolled patients who were between 18 and 70 years of age and had active ankylosing spondylitis defined as visual analog scale (VAS) scores of ≥ 30 for average of duration and intensity of morning stiffness plus VAS scores of ≥ 30 for at least 2 of the following 3 parameters: patient global assessment; average of VAS values for nocturnal back pain and total back pain; average of 10 questions on the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Patients receiving DMARDs, NSAIDs, or corticosteroids could continue them on stable doses. Patients with complete ankylosis of the spine were not included in the study. Doses of 25 mg of Enbrel (based on dose-finding studies in patients with rheumatoid arthritis) or placebo were administered subcutaneously twice a week for 6 months in 138 patients.

The primary measure of efficacy (ASAS 20) was a $\geq 20\%$ improvement in at least 3 of the 4 Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) domains (patient global assessments, back pain, BASFI, and inflammation) and absence of deterioration in the remaining domain. ASAS 50 and 70 responses used the same criteria with a 50% improvement or a 70% improvement, respectively.

Compared to placebo, treatment with Enbrel resulted in significant improvements in the ASAS 20, ASAS 50 and ASAS 70 as early as 2 weeks after the initiation of therapy.

RESPONSES OF PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS IN A PLACEBO-CONTROLLED TRIAL		
	Percent of Patients	
Ankylosing Spondylitis Response	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 weeks	22	46 ^a
3 months	27	60 ^a
6 months	23	58 ^a
ASAS 50		
2 weeks	7	24 ^a
3 months	13	45 ^a
6 months	10	42 ^a
ASAS 70:		
2 weeks	2	12 ^b
3 months	7	29 ^b
6 months	5	28 ^b
a: p<0.001, Enbrel vs. Placebo		
b: p = 0.002, Enbrel vs. placebo		

Among patients with ankylosing spondylitis who received Enbrel, the clinical responses were apparent at the time of the first visit (2 weeks) and were maintained through 6 months of therapy. Responses were similar in patients who were or were not receiving concomitant therapies at baseline.

Similar results were obtained in the 2 smaller ankylosing spondylitis trials.

In a fourth study, the safety and efficacy of 50 mg Enbrel (two 25 mg SC injections) administered once weekly vs 25 mg Enbrel administered twice weekly were evaluated in a double-blind, placebo-controlled study of 356 patients with active ankylosing spondylitis. The safety and efficacy profiles of the 50 mg once weekly and 25 mg twice weekly regimens were similar.

Adult patients with plaque psoriasis

Enbrel is recommended for use in patients as defined in section 4.1. Patients who “failed to respond to” in the target population is defined by insufficient response (PASI<50 or PGA less than good), or worsening of the disease while on treatment, and who were adequately dosed for a sufficiently long duration to assess response with at least each of the three major systemic therapies as available.

The efficacy of Enbrel versus other systemic therapies in patients with moderate to severe psoriasis (responsive to other systemic therapies) has not been evaluated in studies directly comparing Enbrel with other systemic therapies. Instead, the safety and efficacy of Enbrel were assessed in four randomised, double-blind, placebo-controlled studies. The primary efficacy endpoint in all four studies was the proportion of patients in each treatment group who achieved the PASI 75 (i.e. at least a 75% improvement in the Psoriasis Area and Severity Index score from baseline) at 12 weeks.

Study 1 was a Phase 2 study in patients with active but clinically stable plaque psoriasis involving $\geq 10\%$ of the body surface area that were ≥ 18 years old. One hundred and twelve (112) patients were randomised to receive a dose of 25 mg of Enbrel (n=57) or placebo (n=55) twice a week for 24 weeks.

Study 2 evaluated 652 patients with chronic plaque psoriasis using the same inclusion criteria as study 1 with the addition of a minimum psoriasis area and severity index (PASI) of 10 at screening. Enbrel was administered at doses of 25 mg once a week, 25 mg twice a week or 50 mg twice a week for 6 consecutive months. During the first 12 weeks of the double-blind treatment period, patients received placebo or one of the above three Enbrel doses. After 12 weeks of treatment, patients in the placebo group began treatment with blinded Enbrel (25 mg twice a week); patients in the active treatment groups continued to week 24 on the dose to which they were originally randomised.

Study 3 evaluated 583 patients and had the same inclusion criteria as study 2. Patients in this study received a dose of 25 mg or 50 mg Enbrel, or placebo twice a week for 12 weeks and then all patients received open-label 25 mg Enbrel twice weekly for an additional 24 weeks.

Study 4 evaluated 142 patients and had similar inclusion criteria to studies 2 and 3. Patients in this study received a dose of 50 mg Enbrel or placebo once weekly for 12 weeks and then all patients received open-label 50 mg Enbrel once weekly for an additional 12 weeks.

In study 1, the Enbrel-treated group had a significantly higher proportion of patients with a PASI 75 response at week 12 (30%) compared to the placebo-treated group (2%) ($p < 0.0001$). At 24 weeks, 56% of patients in the Enbrel-treated group had achieved the PASI 75 compared to 5% of placebo-treated patients. Key results of studies 2, 3 and 4 are shown below.

RESPONSES OF PATIENTS WITH PSORIASIS IN STUDIES 2, 3 AND 4

Response (%)	Study 2				Study 3			Study 4			
	Placebo n = 166 wk 12	Enbrel				Placebo n = 193 wk 12	Enbrel		Placebo n = 46 wk 12	Enbrel	
		25 mg BIW n = 162 wk 12	50 mg BIW n = 162 wk 24 ^a	25 mg BIW n = 196 wk 12	50 mg BIW n = 196 wk 12		50 mg QW n = 96 wk 12	50 mg QW n = 90 wk 24 ^a			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0.0001$ compared with placebo

a. No statistical comparisons to placebo were made at week 24 in studies 2 and 4 because the original placebo group began receiving Enbrel 25 mg BIW or 50 mg once weekly from week 13 to week 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Clear or almost clear defined as 0 or 1 on a 0 to 5 scale.

Among patients with plaque psoriasis who received Enbrel, significant responses relative to placebo were apparent at the time of the first visit (2 weeks) and were maintained through 24 weeks of therapy.

Study 2 also had a drug withdrawal period during which patients who achieved a PASI improvement of at least 50% at week 24 had treatment stopped. Patients were observed off treatment for the occurrence of rebound (PASI \geq 150% of baseline) and for the time to relapse (defined as a loss of at least half of the improvement achieved between baseline and week 24). During the withdrawal period, symptoms of psoriasis gradually returned with a median time to disease relapse of 3 months. No rebound flare of disease and no psoriasis-related serious adverse events were observed. There was some evidence to support a benefit of re-treatment with Enbrel in patients initially responding to treatment.

In study 3, the majority of patients (77%) who were initially randomised to 50 mg twice weekly and had their Enbrel dose decreased at week 12 to 25 mg twice weekly maintained their PASI 75 response through week 36. For patients who received 25 mg twice weekly throughout the study, the PASI 75 response continued to improve between weeks 12 and 36.

In study 4, the Enbrel-treated group had a higher proportion of patients with PASI 75 at week 12 (38%) compared to the placebo-treated group (2%) ($p < 0.0001$). For patients who received 50 mg once weekly throughout the study, the efficacy responses continued to improve with 71% achieving PASI 75 at week 24.

Paediatric patients with plaque psoriasis

The efficacy of Enbrel was assessed in a randomised, double-blind, placebo-controlled study in 211 paediatric patients aged 4 to 17 years with moderate to severe plaque psoriasis (as defined by a sPGA score \geq 3, involving \geq 10% of the BSA, and PASI \geq 12). Eligible patients had a history of receiving phototherapy or systemic therapy, or were inadequately controlled on topical therapy.

Patients received Enbrel 0.8 mg/kg (up to 50 mg) or placebo once weekly for 12 weeks. At week 12, more patients randomised to Enbrel had positive efficacy responses (e.g., PASI 75) than those randomised to placebo.

Paediatric Plaque Psoriasis Outcomes at 12 Weeks

	Enbrel 0.8 mg/kg Once Weekly (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “clear” or “minimal”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abbreviation: sPGA-static Physician Global Assessment.

a. $p < 0.0001$ compared with placebo.

After the 12-week double-blind treatment period, all patients received Enbrel 0.8 mg/kg (up to 50 mg) once weekly for additional 24 weeks. Responses observed during the open-label period were similar to those observed in the double-blind period.

During a randomised withdrawal period, significantly more patients re-randomised to placebo experienced disease relapse (loss of PASI 75 response) compared with patients re-randomised to Enbrel. With continued therapy, responses were maintained up to 48 weeks.

Antibodies to Enbrel

Antibodies to etanercept have been detected in the sera of some subjects treated with etanercept. These antibodies have all been non-neutralising and are generally transient. There appears to be no correlation between antibody development and clinical response or adverse events.

In subjects treated with approved doses of etanercept in clinical trials for up to 12 months, cumulative rates of anti-etanercept antibodies were approximately 6% of subjects with rheumatoid arthritis, 7.5% of subjects with psoriatic arthritis, 2% of subjects with ankylosing spondylitis, 7% of subjects with psoriasis, 9.7% of subjects with paediatric psoriasis, and 3% of subjects with juvenile idiopathic arthritis.

The proportion of subjects who developed antibodies to etanercept in longer-term trials (of up to 3.5 years) increases over time, as expected. However, due to their transient nature, the incidence of antibodies detected at each assessment point was typically less than 7% in rheumatoid arthritis subjects and psoriasis subjects.

In a long-term psoriasis study in which patients received 50 mg twice weekly for 96 weeks, the incidence of antibodies observed at each assessment point was up to approximately 9%.

5.2 Pharmacokinetic properties

Etanercept serum values were determined by an ELISA method, which may detect ELISA-reactive degradation products as well as the parent compound.

Etanercept is slowly absorbed from the site of subcutaneous injection, reaching maximum concentration approximately 48 hours after a single dose. The absolute bioavailability is 76%. With twice weekly doses, it is anticipated that steady-state concentrations are approximately twice as high as those observed after single doses. After a single subcutaneous dose of 25 mg Enbrel, the average maximum serum concentration observed in healthy volunteers was 1.65 ± 0.66 µg/ml, and the area under the curve was 235 ± 96.6 µg•hr/ml. Dose proportionality has not been formally evaluated, but there is no apparent saturation of clearance across the dosing range.

A biexponential curve is required to describe the concentration time curve of etanercept. The central volume of distribution of etanercept is 7.6 l, while the volume of distribution at steady-state is 10.4 l. Etanercept is cleared slowly from the body. The half-life is long, approximately 70 hours. Clearance is approximately 0.066 l/hr in patients with rheumatoid arthritis, somewhat lower than the value of 0.11 l/hr observed in healthy volunteers. Additionally, the pharmacokinetics of Enbrel in rheumatoid arthritis patients, ankylosing spondylitis and plaque psoriasis patients are similar.

Mean serum concentration profiles at steady state in treated RA patients were C_{max} of 2.4 mg/l vs 2.6 mg/l, C_{min} of 1.2 mg/l vs 1.4 mg/l and partial AUC of 297 mgh/l vs 316 mgh/l for 50 mg Enbrel once weekly (n=21) vs 25 mg Enbrel twice weekly (n=16), respectively. In an open-label, single-dose, two-treatment, crossover study in healthy volunteers, etanercept administered as a single 50 mg/ml injection was found to be bioequivalent to two simultaneous injections of 25 mg/ml.

In a population pharmacokinetics analysis in ankylosing spondylitis patients the etanercept steady state AUCs were 466 µg•hr/ml and 474 µg•hr/ml for 50 mg Enbrel once weekly (N= 154) and 25 mg twice weekly (N = 148), respectively.

Although there is elimination of radioactivity in urine after administration of radiolabelled etanercept to patients and volunteers, increased etanercept concentrations were not observed in patients with acute renal or hepatic failure. The presence of renal and hepatic impairment should not require a change in dosage. There is no apparent pharmacokinetic difference between males and females.

Methotrexate has no effect on the pharmacokinetics of etanercept. The effect of Enbrel on the human pharmacokinetics of methotrexate has not been investigated.

Elderly patients

The impact of advanced age was studied in the population pharmacokinetic analysis of etanercept serum concentrations. Clearance and volume estimates in patients aged 65 to 87 years were similar to estimates in patients less than 65 years of age.

Paediatric patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis

In a polyarticular juvenile idiopathic arthritis trial with Enbrel, 69 patients (aged 4 to 17 years) were administered 0.4 mg Enbrel/kg twice weekly for three months. Serum concentration profiles were similar to those seen in adult rheumatoid arthritis patients. The youngest children (4 years of age) had reduced clearance (increased clearance when normalised by weight) compared with older children (12 years of age) and adults. Simulation of dosing suggests that while older children (10-17 years of age) will have serum levels close to those seen in adults, younger children will have appreciably lower levels.

Paediatric patients with plaque psoriasis

Patients with paediatric plaque psoriasis (aged 4 to 17 years) were administered 0.8 mg/kg (up to a maximum dose of 50 mg per week) of etanercept once weekly for up to 48 weeks. The mean serum steady state trough concentrations ranged from 1.6 to 2.1 mcg/ml at weeks 12, 24, and 48. These mean concentrations in patients with paediatric plaque psoriasis were similar to the concentrations observed in patients with juvenile idiopathic arthritis (treated with 0.4 mg/kg etanercept twice weekly, up to maximum dose of 50 mg per week). These mean concentrations were similar to those seen in adult patients with plaque psoriasis treated with 25 mg etanercept twice weekly.

5.3 Preclinical safety data

In the toxicological studies with Enbrel, no dose-limiting or target organ toxicity was evident. Enbrel was considered to be non-genotoxic from a battery of *in vitro* and *in vivo* studies. Carcinogenicity studies, and standard assessments of fertility and postnatal toxicity, were not performed with Enbrel due to the development of neutralising antibodies in rodents.

Enbrel did not induce lethality or notable signs of toxicity in mice or rats following a single subcutaneous dose of 2000 mg/kg or a single intravenous dose of 1000 mg/kg. Enbrel did not elicit dose-limiting or target organ toxicity in cynomolgus monkeys following twice weekly subcutaneous administration for 4 or 26 consecutive weeks at a dose (15 mg/kg) that resulted in AUC-based serum drug concentrations that were over 27-fold higher than that obtained in humans at the recommended dose of 25 mg.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder:

Mannitol

Sucrose

Trometamol.

Solvent:

Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.

After reconstitution, immediate use is recommended. Chemical and physical stability has been demonstrated for 48 hours at 2° – 8°C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, storage times are the responsibility of the user and should normally not be longer than 6 hours at 2° – 8°C, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze.

For storage conditions of the reconstituted medicinal product see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Clear glass vial (4 ml, type I glass) with rubber stoppers, aluminium seals, and flip-off plastic caps. Enbrel is supplied with pre-filled syringes containing water for injections. The syringes are type I glass. Cartons contain 4, 8 or 24 vials of Enbrel with 4, 8 or 24 pre-filled solvent syringes, 4, 8 or 24 needles, 4, 8 or 24 vial adaptors and 8, 16 or 48 alcohol swabs. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions for use and handling

Enbrel is reconstituted with 1 ml water for injections before use, and administered by subcutaneous injection. Enbrel contains no antibacterial preservative, and therefore, solutions prepared with water for injections should be administered as soon as possible and within 6 hours following reconstitution. The solution should be clear and colourless to pale yellow with no lumps, flakes or particles. Some white

foam may remain in the vial – this is normal. Enbrel should not be used if all the powder in the vial is not dissolved within 10 minutes. Start again with another vial.

Comprehensive instructions for the preparation and administration of the reconstituted Enbrel vial are given in the package leaflet, section 7, "Instructions for preparation and giving an injection of Enbrel."

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/99/126/003
EU/1/99/126/004
EU/1/99/126/005

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 3 February 2000
Date of last renewal: 3 February 2005

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1.7 同種同効品一覧表

本剤及び若年性関節リウマチあるいは若年性特発性関節炎の適応症を有しているトシリズマブ（遺伝子組換え）*，リウマトレックスカプセル 2mg及びプレドニゾン*の効能・効果，用法・用量及び使用上の注意に関する一覧表を表 170-1,2 に示した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 170-1 同種同効品一覧表（1）

一般名称	エタネルセプト（遺伝子組換え） Etanercept (genetical recombination)	トシリズマブ（遺伝子組換え） Tocilizumab (Genetical Recombination)
販売名	エンブレル皮下注用 25mg	
会社名	ワイス株式会社	
承認年月日	—	
再審査年月	—	
再評価年月	—	
規制区分	生物由来製品，劇薬，指定医薬品，処方せん医薬品	
製剤・含量	1 バイアル中エタネルセプト（遺伝子組換え）25mg を含有	
効能・効果	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）	
効能・効果に関する使用上の注意	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されていないため、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	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）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 25mg）を上限とすること）	
用法・用量に関する使用上の注意	1. 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] 2. 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。	

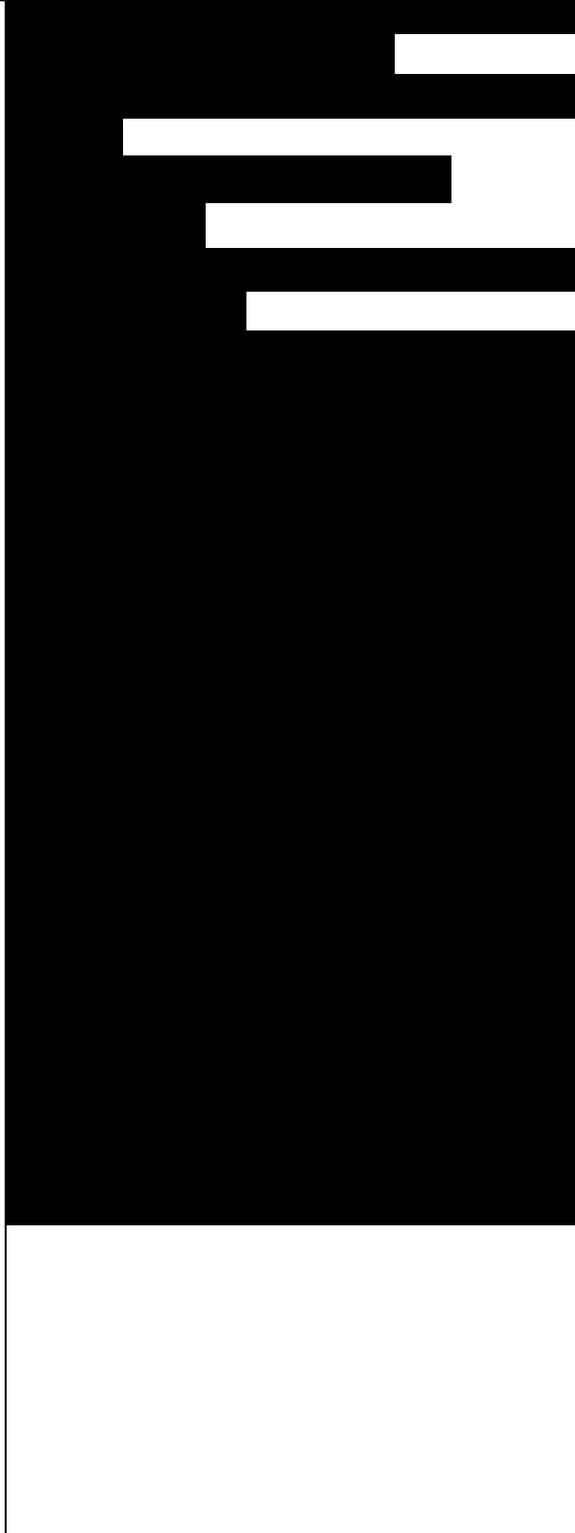
Enbrel
1.7 同種同効品一覧

		
禁忌	<p>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。「その他の注意」の項参照]</p> <p>2. 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>3. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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。]</p> <p>6. うっ血性心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項参照]</p>	
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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]</p> <p>(2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者） [結核を活動化させるおそれがあるため、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(3) 易感染性の状態にある患者 [感染症を誘発するおそれ</p>	

<p>がある。]</p> <p>(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]</p> <p>(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]</p> <p>(6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。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。</p> <p>(2) 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、胸部レントゲン検査及び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。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。</p> <p>また、本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。</p> <p>なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。</p> <p>(3) 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。B 型肝炎ウイルスキャリアの患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。</p>	
---	---

	<p>(4) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には、本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。[「その他の注意」の項参照]</p> <p>(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]</p> <p>(6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等の中樞神経系の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患を有する患者へは本剤を投与しないこと。また、脱髄疾患が疑われる患者については、各患者で神経学的評価を含めて慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤投与の適切性を判断すること。</p> <p>(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]</p> <p>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。</p> <p>(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おり、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。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>(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]</p> <p>(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</p>	
--	--	--

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>(11) 本剤は、培養工程の初期段階で仔ウシ血清を用いて製造されている。この血清は、厳重な食餌管理下で成牛と隔離して飼育され、米国農務省により健康であると確認された米国産仔ウシ由来であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。ただし、本剤には血清は含まれていない。他の医薬品と同様に、本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。</p> <p>このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="324 1008 860 1249"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>サラゾスルファピリジン</td> <td>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。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用</p> <p>本剤の承認時までの副作用等の発現状況は、以下のとおりである。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>〈国内臨床試験成績〉</p> <p>国内の臨床試験において、安全性評価対象 145 例中 134 例（92.4%）に副作用が認められ、その主なものは、感染症（注2）99 例（68.3%）、注射部位反応（注3）65 例（44.8%）、発疹（注4）56 例（38.6%）、めまい 14 例（9.7%）、そう痒症 14 例（9.7%）等であった。また臨床検査値異常変動は、ALT(GPT)上昇 9 例（6.2%）、血中コレステロール増加 7 例（4.8%）等であった。</p> <p>（注2） 鼻咽頭炎、上気道感染、気管支炎、結膜炎、胃腸炎、足部白癬、带状疱疹、敗血症、扁桃炎、膀胱炎等</p>	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。	機序は不明である。	
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。	機序は不明である。						

<p>(注3) 注射部位の紅斑、出血、皮膚炎等</p> <p>(注4) 湿疹、皮膚炎、紅斑等の累計</p> <p>〈海外臨床試験成績における有害事象^(注5)〉</p> <p>海外(米国)の第Ⅲ相二重盲検比較試験において、安全性評価対象154例中、感染症88例(57.1%)、注射部位反応71例(46.1%)、その他118例(76.6%)の有害事象が認められた。感染症を除く有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものは、注射部位反応70例(45.5%)、頭痛8例(5.2%)、発疹5例(3.2%)、咳嗽増加、鼻炎、そう痒症、脱毛症各4例(2.6%)等であった。</p> <p>(注5) 本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象</p> <p>若年性特発性関節炎</p> <p>〈国内臨床試験成績〉</p> <p>国内の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象35例中35例(100%)に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注6)34例(97.1%)、注射部位反応^(注7)27例(77.1%)、発疹^(注8)18例(51.4%)、頭痛17例(48.6%)、腹痛13例(37.1%)等であった。また、臨床検査値異常変動は、白血球増加8例(22.9%)、ヘモグロビン減少6例(17.1%)等であった。</p> <p>(注6) 鼻咽頭炎、胃腸炎、インフルエンザ、上気道感染、膿痂疹、咽頭炎、麦粒腫、扁桃炎等</p> <p>(注7) 注射部位反応、注射部位出血</p> <p>(注8) 湿疹、皮膚炎、紅斑等の累計</p> <p>〈海外臨床試験成績〉</p> <p>海外(米国)の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象69例中60例(87.0%)に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注9)47例(68.1%)、注射部位反応26例(37.7%)、頭痛11例(15.9%)、鼻炎9例(13.0%)、嘔吐6例(8.7%)等であった。</p> <p>(注9) 上気道感染、咽頭炎、胃腸炎、耳炎、インフルエンザ症候群、皮膚感染、副鼻腔炎、感染性結膜炎</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1) 敗血症(1%未満)、肺炎(ニューモシスティス・カリニ肺炎を含む)(1~5%未満)、真菌感染症等の日和見感染症(5%以上)</p> <p>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</p>	
---	---

	<p>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。</p> <p>2) 結核（頻度不明^(注10)）</p> <p>本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2カ月間は可能な限り1カ月に1回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、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。</p> <p>3) 重篤なアレルギー反応（頻度不明^(注10)）</p> <p>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。</p> <p>4) 重篤な血液障害(頻度不明^(注10))</p> <p>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。</p> <p>5) 脱髄疾患(頻度不明^(注10))</p> <p>多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等の脱髄疾患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。</p> <p>6) 間質性肺炎（1～5%未満）</p> <p>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・カリニ肺炎との鑑別診断（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</p>
--	--

	<p>を行うなど、注意すること。</p> <p>7) 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明^(注10)）</p> <p>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。</p> <p>8) 肝機能障害（頻度不明^(注10)）</p> <p>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。</p> <p>9) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明^(注10)）</p> <p>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 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。</p> <p>10) 抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管炎(頻度不明^(注10)）</p> <p>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。</p> <p>11) 急性腎不全、ネフローゼ症候群(いずれも頻度不明^(注10)）</p> <p>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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと(頻度は国内の臨床試験の集計結果による)。</p>	
--	---	---

Enbrel
1.7 同種同効品一覧

頻度 種類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 (注1 0)
呼吸器	感冒 (50%以上)、上気道感染、咽頭炎、鼻漏、気管支炎、咳嗽、鼻炎	扁桃炎、喀痰、鼻閉、喘息	気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、血痰、副鼻腔炎、嘔声	
**皮膚	発疹 (湿疹、皮膚炎、紅斑等) (50%以上)、そう痒症、白癬、蕁麻疹	皮膚乾燥、脱毛、爪の異常、膿痂疹、爪感染、凍瘡	光線過敏症、色素性母斑、爪囲炎、胼胝	皮膚血管炎 (白血球破砕性血管炎を含む)、乾癬、乾癬様皮疹、膿疱性乾癬
消化器	胃腸炎、腹痛、下痢、便秘、悪心、口内炎、嘔吐	咽喉頭疼痛、食欲不振、胃部不快感、齲歯、歯周炎、歯肉炎、口唇炎 (口角炎等)、軟便、消化性潰瘍、咽頭不快感、腹部膨満、歯痛	口腔感染、歯の知覚過敏、歯髓炎、歯肉腫脹、舌苔、腭炎	
投与部位	注射部位反応 (注11) (紅斑、出血斑、そう痒感、皮膚炎、疼痛、挫傷等) (50%以上)			
泌尿器	尿路感染 (膀胱炎等)、尿沈渣、BUN増加	血尿、蛋白尿、残尿感、頻尿	クレアチニン上昇、腎結石、腎盂腎炎、尿糖	

Enbrel
1.7 同種同効品一覧

頻度 種類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注10)
精神 神経系	頭痛、浮動性めまい	感覚減退(しびれ感等)、不眠、眠気、手根管症候群	錯感覚(ビリビリ感等)、不安、味覚異常、嗅覚異常	
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、肝機能異常		
循環器		期外収縮、高血圧、血圧上昇、動悸	潮紅、頻脈	
血液	白血球増加、ヘモグロビン減少	ヘマトクリット減少、好酸球増加、貧血(鉄欠乏性を含む)、赤血球減少、白血球減少、リンパ球増加、血小板増加	血小板減少、好中球減少、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、血沈亢進	
眼	結膜炎	麦粒腫、眼精疲労、眼乾燥、結膜充血、白内障、ブドウ膜炎、	角膜潰瘍、眼のちらつき、眼の異常感、眼痛	
筋・骨格系		疼痛(四肢、腰、背部、臀部等)、筋痛、化膿性関節炎、関節痛、靭帯障害、肩こり	滑膜炎、関節脱臼、脊椎症	ループス様症候群
抵抗機構	インフルエンザ、	膿瘍、創傷感染	化膿性リンパ節炎、蜂巣炎	帯状疱疹
生殖器		月経不順	乳腺炎	
その他	出血、発熱、浮腫(局所性を含む)、胸痛	コレステロール上昇、胸部不快感、疲労、倦怠感、アルブミン減少、四肢不快感、気分不良、口渇、総蛋白増加、難聴、体重減少、中耳炎	CRP増加、総蛋白減少、脱水、脱力感、	痙攣、自己抗体陽性 ^(注12)
<p>(注10) 自発報告あるいは海外からの報告</p> <p>(注11) 注射部位反応は、投与開始から1カ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。</p> <p>(注12) 「その他の注意」参照のこと。</p>				

<p>5. 高齢者への投与</p> <p>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。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。]</p> <p>(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。[動物実験（ラット） で本剤の乳汁移行が認められている。]</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>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。）</p> <p>8. 過量投与</p> <p>ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。内毒 素血症試験において、健康被験者に 60 mg/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つ た。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量 32 mg/m² の静脈内投与〔その後は皮下投与 16 mg/m²（～ 25 mg）を 1 週間に 2 回投与〕であった。</p> <p>本剤の解毒薬は知られていない。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路</p> <p>皮下にのみ投与すること。</p> <p>(2) 調製時</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>(3) 投与时</p> <p>1) 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移</p>	
--	--

<p>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。</p> <p>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。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(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 週～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。</p> <p>(2) 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本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。</p> <p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 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、十分な暴露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。</p> <p>(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。</p> <p>(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）、0.45 mg/kg 群で 48%（14/29 例）、1.5mg/kg 群で 53%（26/49 例）であった。</p> <p>(7) 海外でうっ血性心不全患者（NYHA 心機能分類 II～</p>	
---	--

Enbrel
1.7 同種同効品一覧

	<p>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 カ月、5.7 カ月であった）。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。</p> <p>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。</p> <p>(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。</p>	
添付文書作成 年月日	—	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div>

表 170-2 同種同効品一覧表（2）

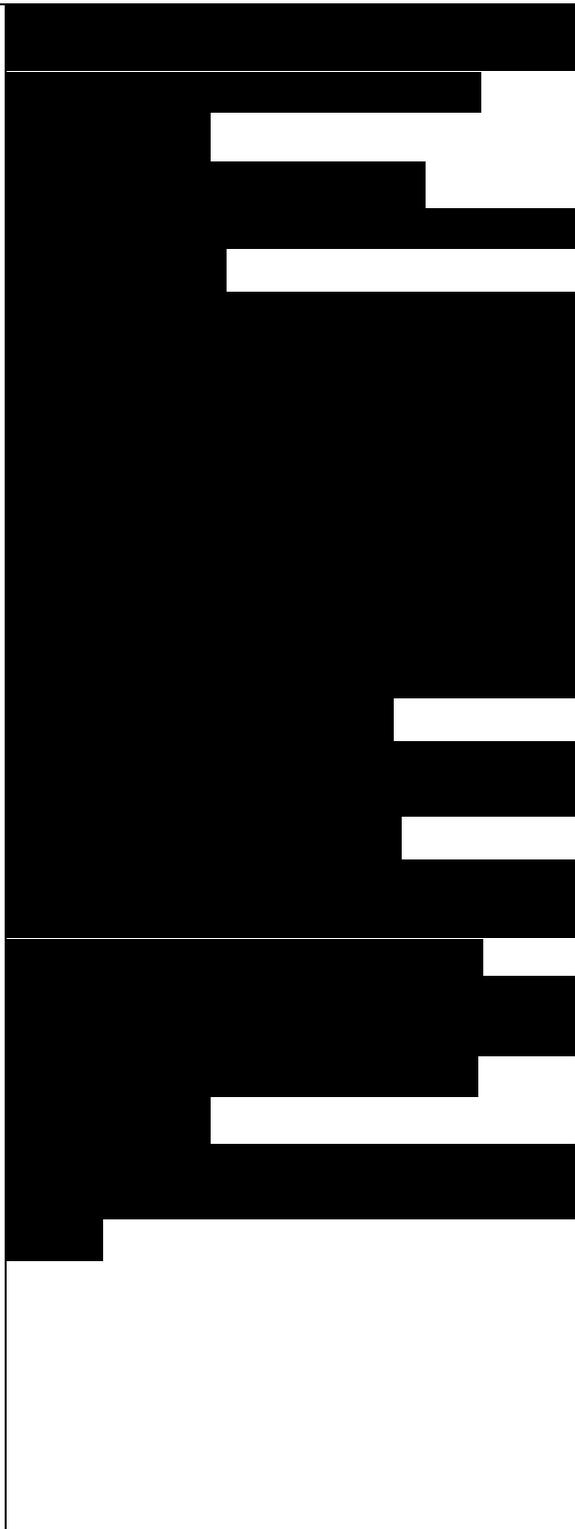
一般名称	メトトレキサート（Methotrexate）	プレドニゾロン（Prednisolone）
販売名	リウマトレックスカプセル 2mg	
会社名	ワイス（株）	
承認年月日	2008年9月	
再審査年月	－	
再評価年月	－	
規制区分	劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品	
製剤・含量	1カプセル中メトトレキサート 2mg 含有	
効能・効果	関節症状を伴う若年性特発性関節炎	
効能・効果に関する使用上の注意	－	
用法・用量	通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして4～10mg/m ² とし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。 なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。	
用法・用量に関する使用上の注意	1.本剤の投与にあたっては、特に副作用の発現に注意し、患者の忍容性及び治療上の効果を基に、個々の患者の状況に応じて、投与量を適切に設定すること。 2.本剤については、成人の方が小児に比べ忍容性が低いとの報告があるので、若年性特発性関節炎の10歳代半ば以上の年齢の患者等の投与量については特に注意すること。	
禁忌	1..妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験で胎児死亡及び先天異常が報告されている。〕〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 2..本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 3.骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させるおそれがある。〕 4.慢性肝疾患のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 5.腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがあ	

Enbrel
1.7 同種同効品一覧

	<p>る。]</p> <p>6.授乳婦 [母乳中への移行が報告されている。] [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>7.胸水、腹水等のある患者 [胸水、腹水等に長期間貯留して毒性が増強されることがある。]</p>	
<p>使用上の注意</p>	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害又はその既往歴のある患者 [症状が再燃又は増悪するおそれがある。]</p> <p>(2) 感染症を合併している患者 [感染症が増悪するおそれがある。]</p> <p>(3) 非ステロイド性抗炎症剤を投与中の患者 [メトトレキサートの副作用が強くあらわれるおそれがある。]</p> <p>(4) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれることがある。]</p> <p>(5) アルコール常飲者 [肝障害を増悪させるおそれがある。]</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は1週間のうちの特定の日に投与するので、患者に対して誤用、過量投与を防止するための十分な服薬指導を行うこと。</p> <p>(2) 副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与すること。 [「その他の注意」の項参照]</p> <p>(3) 骨髄抑制、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、本剤投与開始前及び投与中、4週間ごとに臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分観察すること。異常が認められた場合には、投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 本剤投与開始前に胸部 X 線等の検査で肺疾患の有無を確認し、投与の可否を慎重に判断すること。 [「慎重投与」の項参照] 間質性肺炎、肺線維症等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、投与後は発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに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、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注</p>	

<p>意を与えること。</p> <p>(5) 出血性腸炎、消化管潰瘍・出血等の消化管障害があらわれることがあるので、口内炎、激しい腹痛、嘔吐、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>また、患者に対し、口内炎があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。</p> <p>(6) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められたときには投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し発熱、倦怠感があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。</p> <p>(7) 関節リウマチの患者に対して、インフリキシマブとの併用療法を行う際には、両剤の添付文書を熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与すること。</p> <p>(8) 投与が長期間にわたると肝組織の線維化・硬変があらわれるおそれがある。</p> <p>(9) 妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は妊娠を避けるよう注意を与えること。男性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも3カ月間は配偶者が妊娠を避けるよう注意を与えること。</p> <p>【「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照】</p> <p>(10) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。【「小児等への投与」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照】</p> <p>(11) 母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人には投与しないこと。【「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照】</p> <p>(12) 小児及び高齢者に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。【「高齢者への投与」、「小児等への投与」の項参照】</p> <p>(13) 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等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を中止し、適切な処置を行うこと。【「その他の注意」の項参照】</p> <p>(14) 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。</p>	
--	---

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
サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコポリンカルシウムを投与すること。	主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スルホンアミド系薬剤 テトラサイクリン クロラムフェニコール フェニトイン バルビツール酸誘導体	メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等）が増強されることがある。頻回に臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコポリンカルシウムを投与すること。	併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム		両薬剤の薬酸代謝阻害作用が協力的に作用するためと考えられている。
ペニシリン（ピペラシリンナトリウム等）		併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。
プロベネシド		
レフルノミド		併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。
ポルフィマーナトリウム	光線過敏症を起こすことがある。	ポルフィマーナトリウムは光感受性を高める作用があるため、光線過敏症を起こしやすい薬剤の作用を増強する。
4.副作用		
総症例 4,038 例中、副作用の報告されたものは 810 例（20.1%）であった。その主なものは、ALT（GPT）、AST（GOT）、ALPの上昇等の肝機能障害（7.2%）、口内炎（2.2%）、倦怠感（1.3%）、嘔気（1.1%）、発疹（1.0%）であった。〔再審査終了時 ²⁾ 〕		
(1) 重大な副作用		
1) ショック、アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明）		

	<p>ショック, アナフィラキシー様症状 (冷感, 呼吸困難, 血圧低下等) 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。</p> <p>2) 骨髄抑制 (0.1~5%未満)</p> <p>汎血球減少, 無顆粒球症 (前駆症状として発熱, 咽頭痛, インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある), 白血球減少, 血小板減少, 貧血等の骨髄抑制, 再生不良性貧血があらわれることがあるので, 4週間ごとに血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 感染症 (0.1~5%未満)</p> <p>呼吸不全にいたるような肺炎 (カリニ肺炎等を含む), 敗血症, サイトメガロウイルス感染症, 带状疱疹等の重篤な感染症 (日和見感染症を含む) 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を中止し, 抗生剤, 抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 劇症肝炎, 肝不全 (いずれも頻度不明)</p> <p>劇症肝炎, 肝不全, 肝組織の壊死・線維化・硬変等の重篤な肝障害があらわれることがあるので, 4週間ごとに肝機能検査を行うなど, 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を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 急性腎不全, 尿細管壊死, 重症ネフロパチー (いずれも頻度不明)</p> <p>急性腎不全, 尿細管壊死, 重症ネフロパチー等の重篤な腎障害があらわれることがあるので, 4週間ごとに腎機能検査を行うなど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を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 間質性肺炎 (0.1~5%未満), 肺線維症 (0.1%未満)</p> <p>間質性肺炎, 肺線維症等があらわれ, 呼吸不全にいたることがあるので, 観察を十分に行い, 発熱, 咳嗽, 呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には, 速やかに胸部 X線等の検査を行い, 本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (いずれも頻度不明)</p> <p>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表</p>	
--	--	---

<p>皮壊死症 (Lyell 症候群) 等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 出血性腸炎, 壊死性腸炎 (いずれも頻度不明)</p> <p>出血性腸炎, 壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 膵炎 (0.1%未満)</p> <p>膵炎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を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 骨粗鬆症 (頻度不明)</p> <p>骨粗鬆症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、骨塩量減少等の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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>以下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。</p>	This area is redacted with black boxes
--	--

Enbrel
1.7 同種同効品一覧

	副作用の頻度			
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^(注2)		発疹、痒疹、発熱	蕁麻疹	
血液		好酸球増多	出血	低ガンマグロブリン血症、リンパ節腫脹
肝臓	肝機能障害 (ALT (GPT)、AST (GOT)、ALPの上昇等)	LDHの上昇		黄疸、脂肪肝
腎臓		BUN上昇、血尿、クレアチニンの上昇、蛋白尿		
消化器		嘔気、腹痛、下痢、口内炎、食欲不振、嘔吐、舌炎	口唇腫脹、消化管潰瘍・出血	メラナ、イレウス
皮膚		脱毛	紅斑、皮下斑状出血、皮膚潰瘍	光線過敏症 ^(注3) 、色素沈着、色素脱出、瘰癧、結節
精神神経系		頭痛、めまい	意識障害、眼気、目のかすみ、しびれ感、味覚異常	項部緊張、背部痛
呼吸器		咳嗽、呼吸困難		
生殖器				無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
その他		倦怠感、動悸、胸部圧迫感、低蛋白血症、血清アルブミン減少、浮腫	膀胱炎、結膜炎、関節痛	耳下腺炎

注2) 投与を中止すること。

注3) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5.高齢者への投与

高齢者では腎機能等生理機能が低下していることが多く、メトトレキサートの排泄遅延により副作用があらわれやすいので、腎機能検査値に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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投与しないこと。[催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験(マウス、ラット及びウサギ)で催奇形作用が報告されている。] [「禁忌」、「重要な基本的注意」の項参照]

(2) 母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人には投与しないこと。
[「禁忌」、「重要な基本的注意」の項参照]

7.小児等への投与

<p>低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>8.臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>トリメトプリム（スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤）を併用した場合、2水素葉酸還元酵素（dihydrofolate reductase : DHFR）を用いたメトトレキサート濃度の測定で見かけ上高値を呈することがあるので注意すること。</p> <p>9.過量投与</p> <p>外国で週間総用量が20mgを超えると重篤な副作用、特に骨髄抑制の発生率等が有意に上昇するという報告がある。過量投与したときは、すみやかに本剤の拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与するとともに、本剤の排泄を促進するために水分補給と尿のアルカリ化を行うこと。本剤とロイコボリンカルシウムの投与間隔が長いほど、ロイコボリンカルシウムの効果が低下することがある。</p> <p>10.適用上の注意</p> <p>(1) 薬剤交付時</p> <p>PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）</p> <p>(2) 服用時</p> <p>食道に停留し、崩壊すると食道潰瘍を起こすおそれがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用は避けさせること。</p> <p>11.その他の注意</p> <p>(1) 本剤の投与中に発現したリンパ増殖性疾患の中には、本剤投与中止により消退したとの報告もある。</p> <p>(2) 副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるロイコボリン注3mgを通常、成人には1回2～4アンプル（ロイコボリンとして6～12mg）を6時間ごとに筋肉内注射、又はロイコボリン錠5mgを通常、成人には1回2錠（ロイコボリンとして10mg）を6時間ごとに経口投与すること。</p> <p>また、尿量、排尿回数をチェックし、排尿が少ないと判断したときは、点滴又は経口により水分を補給し排尿を促すこと。</p>	
--	--

Enbrel
1.7 同種同効品一覧

	(3) 免疫機能が抑制された患者にワクチンを接種した場合、抗体反応の欠如が報告されている。	
添付文書作成 年月日	2009年2月（第10版）	

添付文書（案）

注意：最新の添付文書を参照してください。

完全ヒト型可溶性 TNF α / LT α レセプター製剤日本標準商品分類番号
873999

貯法:凍結を避け、2~8℃で保存
使用期限:表示の使用期限内に使用すること。(表示の使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

生物由来製品 劇薬 指定医薬品 処方せん医薬品(注1)

エンブレル[®]皮下注用 25mg

ENBREL[®] 25mg for S.C. Injection

エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

承認番号	21700AMY00005
薬価収載	2005年3月
販売開始	2005年3月

【警告】*

- 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。
- 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
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、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うこととし、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。
- 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。
- 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勧告すること。
- (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。

【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。「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	エンブレル皮下注用 25mg
成分・含量 (1バイアル中)	エタネルセプト(遺伝子組換え) 25mg
添加物 (1バイアル中)	D・マンニトール 40mg 精製白糖 10mg トロメタモール 1.2mg 塩酸 適量
色・性状	白色の塊(凍結乾燥製剤)
pH	7.1~7.7 [25mg/mL 日局注射用水]
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約1 [25mg/mL 日局注射用水]

【効能・効果】

関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限り)

〈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。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎(既存治療で効果不十分な場合に限り)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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な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されていないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合にのみ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)として 10~25mg を 1日1回、週に2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)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 25mg)を上限とすること)

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 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〕
2. 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）
 - (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) 易感性的の状態にある患者〔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。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) 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、胸部レントゲン検査及び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。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。また、本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。
- (3) 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。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
- (4) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるため、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には、本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。〔「その他の注意」の項参照〕
- (5) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。〔「副作用」の「その他の副作用」の項参照〕
- (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等の中樞神経系の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患を有する患者へは本剤を投与しないこと。また、脱髄疾患が疑われる患者については、各患者で神経学的評価を含めて慎重に危険性と有益性を評

価した上で本剤投与の適切性を判断すること。

- (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) 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おり、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。〔「臨床成績」の項参照〕
- (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。

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。	機序は不明である。

4. 副作用

本剤の承認時までの副作用等の発現状況は、以下のとおりである。

関節リウマチ

〈国内臨床試験成績〉

国内の臨床試験において、安全性評価対象 145 例中 134 例 (92.4%) に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注2) 99 例(68.3%)、注射部位反応^(注3) 65 例(44.8%)、発疹^(注4) 56 例(38.6%)、めまい 14 例(9.7%)、そう痒症 14 例(9.7%)等であった。また臨床検査値異常変動は、ALT(GPT)上昇 9 例(6.2%)、血中コレステロール増加 7 例(4.8%)等であった。

(注2) 鼻咽頭炎、上気道感染、気管支炎、結膜炎、胃腸炎、足部白癬、帯状疱疹、敗血症、扁桃炎、膀胱炎等

(注3) 注射部位の紅斑、出血、皮膚炎等

(注4) 湿疹、皮膚炎、紅斑等の累計

〈海外臨床試験成績における有害事象^(注5)〉

海外（米国）の第Ⅲ相二重盲検比較試験において、安全性評価対象 154 例中、感染症 88 例 (57.1%)、注射部位反応 71 例 (46.1%)、その他 118 例 (76.6%) の有害事象が認められた。感染症を除く有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものは、注射部位反応 70 例 (45.5%)、頭痛 8 例 (5.2%)、発疹 5 例 (3.2%)、咳嗽増加、鼻炎、そう痒症、脱毛症各 4 例 (2.6%) 等であった。

(注5) 本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象

若年性特発性関節炎

〈国内臨床試験成績〉

国内の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象 35 例中 35 例 (100%) に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注6) 34 例 (97.1%)、注射部位反応^(注7) 27 例 (77.1%)、

発疹^(注8) 18例(51.4%)、頭痛 17例(48.6%)、腹痛 13例(37.1%)等であった。また、臨床検査値異常変動は、白血球増加 8例(22.9%)、ヘモグロビン減少 6例(17.1%)等であった。

(注 6) 鼻咽頭炎、胃腸炎、インフルエンザ、上気道感染、膿疱疹、咽頭炎、麦粒腫、扁桃炎等

(注 7) 注射部位反応、注射部位出血

(注 8) 湿疹、皮膚炎、紅斑等の累計

〈海外臨床試験成績〉

海外(米国)の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象 69例中 60例(87.0%)に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注9) 47例(68.1%)、注射部位反応 26例(37.7%)、頭痛 11例(15.9%)、鼻炎 9例(13.0%)、嘔吐 6例(8.7%)等であった。

(注 9) 上気道感染、咽頭炎、胃腸炎、耳炎、インフルエンザ症候群、皮膚感染、副鼻腔炎、感染性結膜炎等

(1) 重大な副作用

- 1) 敗血症(1%未満)、肺炎(ニューモシスティス・カリニ肺炎を含む)(1~5%未満)、真菌感染症等の日和見感染症(5%以上)

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^(注10))

本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的(投与開始後2カ月間は可能な限り1カ月に1回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核(胸膜、リンパ節等)も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 3) 重篤なアレルギー反応(頻度不明^(注10))

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

- 4) 重篤な血液障害(頻度不明^(注10))

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

- 5) 脱髄疾患(頻度不明^(注10))

多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等の脱髄疾患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(1~5%未満)

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・カリニ肺炎との鑑別診断(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^(注10))

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

- *8) 肝機能障害(頻度不明^(注10))

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) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、多形紅斑(いずれも頻度不明^(注10))
皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、多形紅斑があらわれることがあるので、

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- *10) 抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管炎(頻度不明^(注10))

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、ネフローゼ症候群(いずれも頻度不明^(注10))

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(頻度不明^(注10))

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(頻度は国内の臨床試験の集計結果による)。

頻度種類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注10)
呼吸器	感冒(50%以上)、上気道感染、咽頭炎、鼻漏、気管支炎、咳嗽、鼻炎	扁桃炎、喀痰、鼻閉、喘息	気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、血痰、副鼻腔炎、嘎声	
*皮膚	発疹(湿疹、皮膚炎、紅斑等)(50%以上)、そう痒症、白癬、蕁麻疹	皮膚乾燥、脱毛、爪の異常、膿疱疹、爪感染、凍瘡	光線過敏症、色素性母斑、爪囲炎、肝臓	皮膚血管炎(白血球破砕性血管炎を含む)、乾癬、乾癬様皮疹、膿疱性乾癬
消化器	胃腸炎、腹痛、下痢、便秘、悪心、口内炎、嘔吐	咽喉頭疼痛、食欲不振、胃部不快感、齲齒、歯周炎、歯肉炎、口唇炎(口角炎等)、軟便、消化性潰瘍、咽頭不快感、腹部膨満、歯痛	口腔感染、歯の知覚過敏、歯髓炎、歯肉腫脹、舌苔、腭炎	
投与部位	注射部位反応 ^(注11) (紅斑、出血斑、そう痒感、皮膚炎、疼痛、挫傷等)(50%以上)			
泌尿器	尿路感染(膀胱炎等)、尿沈渣、BUN増加	血尿、蛋白尿、残尿感、頻尿	クレアチニン上昇、腎結石、腎盂腎炎、尿糖	
精神神経系	頭痛、浮動性めまい	感覚減退(しびれ感等)、不眠、眠気、手根管症候群	錯感覚(ピリピリ感等)、不安、味覚異常、嗅覚異常	
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、肝機能異常		
循環器		期外収縮、高血圧、血圧上昇、動悸	潮紅、頻脈	

頻度 種類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 (注10)
血液	白血球増加、ヘモグロビン減少	ヘマトクリット減少、好酸球増加、貧血(鉄欠乏性を含む)、赤血球減少、白血球減少、リンパ球増加、血小板増加	血小板減少、好中球減少、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、血沈亢進	
眼	結膜炎	麦粒腫、眼精疲労、眼乾燥、結膜充血、白内障、ブドウ膜炎	角膜潰瘍、眼のちらつき、眼の異常感、眼痛	
筋・骨格系		疼痛(四肢、腰、背部、臀部等)、筋痛、化膿性関節炎、関節痛、靭帯障害、肩こり	滑膜炎、関節脱臼、脊椎症	ループス様症候群
抵抗機構	インフルエンザ	膿瘍、創傷感染	化膿性リンパ節炎、蜂巣炎	帯状疱疹
生殖器		月経不順	乳腺炎	
その他	出血、発熱、浮腫(局所性を含む)、胸痛	コレステロール上昇、胸部不快感、疲労、倦怠感、アルブミン減少、四肢不快感、気分不良、口渇、総蛋白増加、難聴、体重減少、中耳炎	CRP増加、総蛋白減少、脱水、脱力感	瘰癧、自己抗体陽性(注12)

(注10) 自発報告あるいは海外からの報告

(注11) 注射部位反応は、投与開始から1カ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12) 「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) 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。[動物実験(ラット)で本剤の乳汁移行が認められている。]

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。内毒素血症試験において、健康被験者に60 mg/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32 mg/m²の静脈内投与〔その後は皮下投与16 mg/m²(~25 mg)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)。

(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。

10. その他の注意

- (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週~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。

- (2) 比較臨床試験において、抗核抗体陽性化(ANA)(≥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。

- (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。
- (4) 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、十分な暴露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- (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カ月、5.7カ月であった)。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】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

1) 日本人における成績⁴⁾

8名の日本人健康成人男子に、エタネルセプト10mg及び25mg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1及び表1に示す。

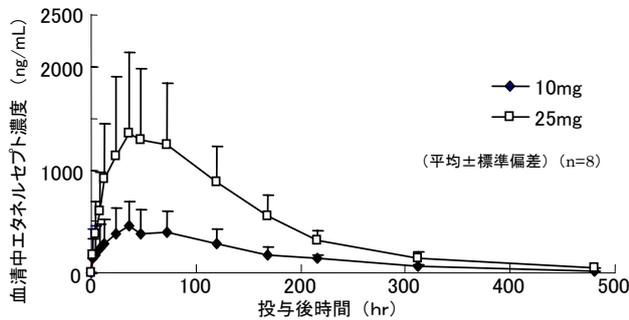


図1 エタネルセプト単回投与後の血清中薬物濃度推移

表1 薬物動態パラメータ (n=8)

	AUC ₀₋₄₈₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax (ng/mL)	Tmax (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

平均値±標準偏差

さらに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⁵⁾

米国の健康成人に、エタネルセプト10mg又は25mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表2の通りで、日本人健康成人の値とほぼ同様であった。

表2 薬物動態パラメータ

	n	AUC ₀₋₄₈₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax (ng/mL)	Tmax (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

平均値±標準偏差

(2) 反復投与

1) 関節リウマチ患者における成績

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血清中エタネルセプト濃度(トラフ値)は、投与開始1カ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3)。

2) 若年性特発性関節炎患者における成績

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3)。

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。

表3 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±標準偏差)(n)

2. 代謝・排泄

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。なお、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。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1) 関節リウマチ(第II相用量反応試験)

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)^(注13)」を、表4に示す。本剤投与群におけるACR20は、各々プラセボ群に比較し有意に高かった。

表4 12週評価日のACR20

投与量(×2/週)	プラセボ	10mg	25mg
ACR20 ^(注14)	6.3%	64.0%	65.3%
[改善基準に達した症例数/総症例数]	[3/48]	[32/50]	[32/49]

(注13) ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数とともに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) 若年性特発性関節炎患者

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における12週評価日の「ACR改善基準による有効率(JRA30%DOI)^(注14)」を、表5に示す。

表5 12週評価日のJRA30%DOI

投与量(×2/週)	208-JA試験 0.2mg/kg	204-JA試験 0.4mg/kg
JRA30%DOI ^(注15)	92.3%	90.9%[20/22]
[改善基準に達した症例数/総症例数]	[12/13]	

(注14) 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:

- 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
- 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

2. 海外(米国)臨床試験

(1) 関節リウマチ

1) 第II相用量反応試験⁶⁾

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を表6に示す。有効性と投与用量との間に相関性が認められ、本剤16mg/m²群のACR20は他群と比較して有意に高かった。

表6 投与開始85日後のACR20

体表面积あたり 投与量(×2/週)	プラセボ	0.25 mg/m ²	2mg/m ²	16 mg/m ²
症例数	44	46	46	44
ACR20 ^(注13)	14%	33%	46%	75%

(注13) ACRコアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数とともに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) 第三相二重盲検比較試験⁷⁾

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カ月及び6カ月後のACR20を表7に示す。本剤投与群のACR20は2週、3カ月及び6カ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7 投与開始2週、3カ月、6カ月後のACR20

投与量 (x2/週)	プラセボ	10 mg	25mg	
		症例数	79	73
ACR20 ^(注13)	2週	1%	18%	31%
	3カ月	23%	47%	62%
	6カ月	11%	53%	60%

(注13) 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) 若年性特発性関節炎患者²⁾

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）（注15）」を、表8に示す。

表8 12週評価日のJRA30%DOI

投与量 (x2/週)	0.4mg/kg
JRA30%DOI ^(注14)	74%
[改善基準に達した症例数/総症例数]	[51/69]

(注14) 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：

- 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
- 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

パート2:

パート1でレスポンド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）（注14）」を、表9に示す。本剤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9 投与後210日までのJRA30%DOI

投与量 (x2/週)	プラセボ	0.4mg/kg
JRA30%DOI ^(注14)	35%	80%
[改善基準に達した症例数/総症例数]	[9/26]	[20/25]

(注14) 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：

- 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
- 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

3. 海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度

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) 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10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。

表10 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 ^(注15) (注16)			エンブレレ投与群 ^(注16)		
	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

(注15) 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。

(注16) メトトレキサート併用例を含む。

(2) 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11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。

表11 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 ^(注15) (注16)			エンブレレ投与群 ^(注16)		
	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

(注15) 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。

(注16) メトトレキサート併用例を含む。

【薬効薬理】

1. 関節炎抑制作用

(1) 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、5μg/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。

(2) 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、1μg/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、150μg/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、50μg/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、10μg/bodyの腹腔内投与により、関節炎発症率を抑制した。

2. 作用機序

本剤は、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(Ki)= 1×10^{-10} M）。

3. 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。
4. 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 ng/mL 以上の濃度で生細胞数の減少を抑制した。
5. 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 μ g/body) 併用 TNF(3 μ g/body)誘発致死に対して、エタネルセプトは 30 μ g/body 以上の静脈内投与により致死抑制作用を示した。
6. 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。

【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)
Etanercept (genetical recombination)
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：チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を利用した遺伝子組換えにより産生された、ヒト IgG1 の Fc 領域と分子量 75kDa (p75) のヒト腫瘍壊死因子 α 型受容体 (TNFR-II) 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。
分子量：約 150,000
総アミノ酸数：934 個

【承認条件】

関節リウマチ

1. 本剤 10mg 及び 25mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。
2. 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。
3. 自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な措置を講じること。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄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】

[バイアル] 25mg \times 4

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Fisher,C.J.,et al. : N.Eng.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) Kawai,S.,et al. : J.Clin.Pharmacol.,46:418 (2006)
- 5) Korth-Bradley,J.,et al. : Ann Pharmacother.,34:161 (2000)
- 6) Moreland,L.W.,et al. : N.Eng.J.Med.,337:141 (1997)
- 7) Moreland,L.W.,et al. : Ann.Intern.Med.,130:478 (1999)
- 8) Lovell D.J.,et al. : N.Eng.J.Med.,342:763 (2000)

〈文献請求先〉

ワイス株式会社
ワイスくすりの情報室
〒104-0032 東京都品川区大崎一丁目2番2号
TEL 0120-007013、03-3561-8720

製造販売元 ワイス株式会社
東京都品川区大崎一丁目2番2号

販売 武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

◎効能・効果, 用法・用量, 使用上の注意(案)及びその設定根拠

1. 効能・効果

効能追加

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）
--

設定根拠

TNR-001（エタネルセプト，以下本剤という）は，すでに米国及び欧州をはじめとする 73 ヶ国において，既存治療（主にメトトレキサート，MTX）で効果不十分な多関節型の症状を呈する若年性関節リウマチ（Juvenile Rheumatoid Arthritis, JRA, 米国）あるいは若年性慢性関節炎（Juvenile Chronic Arthritis, JCA, 欧州）を適応として承認を取得している。本邦においては，現在，既存治療で効果不十分な JRA 患者に対する有効な治療法がなく，リスク/ベネフィットプロファイルに優れた代替治療法に対する医療上のニーズは大きい。本邦で実施した第 II 相試験【CTD モジュール 2.7.3 臨床的有効性の概要：204, 206-JA 及び 208-JA 試験】は，海外で実施した臨床試験と同様に，既存治療で効果不十分な多関節型の JRA 患者を対象として実施し，海外試験と類似した有効性がみとめられた【CTD モジュール 2.7.3 臨床的有効性の概要：16.0016 及び 20021618 試験】。本剤は多関節型 JRA の主症状である関節の疼痛，腫脹を軽減し，患者の運動機能を改善する。投与開始から 12 週時の改善率（米国リウマチ学会の JRA 改善基準，JRA DOI 反応率）は，JRA30%DOI で約 90%に，JRA50%DOI で約 90%に，また，JRA70%DOI が約 77～85%の患者で認められた【CTD モジュール 2.7.3.2.1.1, 2.7.3.2.1.2】。本剤の効果は，投与開始後 2 週間までに発現し，8～12 週までの間に速やかに JRA の兆候及び症状が改善することが示された。

また，本剤は既存治療に比べて効果の持続性も優れ，投与を継続することによる耐薬性及び予期しない安全性上の問題を認めることなく効果が持続した（本邦では最長 108 週間投与，米国では約 5.4 年投与までの有効性を確認している。なお，現在長期投与試験を継続中である）。

以上より，本剤が，有効な治療法がない既存治療で効果不十分な多関節型の JRA 患者に対してリスク/ベネフィットプロファイルに優れた治療薬であることが示されたものとする。

従来，医学用語診断名として本邦では“若年性関節リウマチ”が一般的に用いられてきた。これは，米国リウマチ学会の診断基準が広く用いられてきたことによる。一方，欧州では，ヨーロッパリウマチ学会の診断基準に基づき同様の病態を示す小児疾患を“若年性慢性関節炎”としておりしばしば混乱を来たしていた。1997 年，世界保健機構及び国際リウマチ学会は，アメリカリウマチ学会による診断基準に基づく「若年性関節リウマチ」とヨーロッパリウマチ学会による診断基準に基づく「若年性慢性関節炎」の疾患名を「若年性特発性関節炎」と統一し，国際的に用いることを提案した。また，本邦においても，第 47 会日本リウマチ学会総会（2003 年，東京）において若年性特発性関節炎」という疾患名を用いることが提唱された。これにより，本申請における疾患名は「若年性特発性関節炎」とすることとした。

以上より、申請効能・効果を“多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）”と設定した。

2. 用法・用量

効能追加に関わる追加内容

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）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）

設定根拠

“多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）”に対する適切な用量範囲及び投与方法は、「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）として 0.2~0.4 mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。」であると判断した。その根拠を以下に示す。

- 1) 本剤の本邦における成人関節リウマチ（RA）患者に対する承認用法・用量は「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）として 10~25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。」であり、成人 RA 患者の体重を 50 kg として換算した場合、「0.2~0.5 mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する」に相当する。
- 2) 成人 RA 患者における薬物動態プロファイル及び若年性特発性関節炎（JIA）患者の年齢及び体重に対する見かけのクリアランスの分布について、国内外で明らかな違いが認められていないことから、本剤の薬物動態に関して、個体間の変動を超える明らかな違いはないものと考えられる【CTD モジュール 2.7.2.3 項参照】。
- 3) 国内試験において、既存治療で効果不十分な多発性関節炎の症状を呈する JRA 患者に対し、本剤 0.2 及び 0.4 mg/kg（25 mg/回を上限とする）、週 2 回皮下投与の用法及び用量にて有効性が示されている【CTD モジュール 2.7.3.2.1 項参照】。
- 4) 海外試験において、0.4 mg/kg を週 2 回皮下投与の用法及び用量にて有効性が検証されている【CTD モジュール 2.7.3.2.2 項参照】。
- 5) 国内及び海外の長期投与試験において、0.4 mg/kg を週 2 回皮下投与により安定した疾患改善効果が得られている。また、長期使用における忍容性が示されている【CTD モジュール 2.7.3.2.5 項及び 2.7.4.2.1 項参照】。

3. 使用上の注意（案）

「使用上の注意」（案）	設定根拠
<p>【使用上の注意】</p>	<p>改訂箇所の下線を付し、その改訂箇所の設定根拠を記載した。</p>
<p style="text-align: center;">【警 告】**</p> <p style="text-align: center;">5 (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。</p>	<p>若年性特発性関節炎の効能・効果追加に伴い、追記した。</p>
<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 <u>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。</u> <u>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。</u></p>	<p>若年性特発性関節炎の効能・効果追加に伴い、追記した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意 (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、<u>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。</u> [「その他の注意」の項参照]</p>	<p>本剤の Company Core Data Sheet (CCDS) に基づき、追記した。</p>
<p>4. 副作用 若年性特発性関節炎 〈国内臨床試験成績〉 <u>国内の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象 35 例中 35 例（100%）に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注6) 34 例（97.1%）、注射部位反応^(注7) 27 例（77.1%）、発疹^(注8) 18 例（51.4%）、頭痛 17 例（48.6%）、腹痛 13 例（37.1%）等であった。</u> <u>また、臨床検査値異常変動は、白血球増加 8 例（22.9%）、ヘモグロビン減少 6 例（17.1%）等であった。</u> <u>（注 6） 鼻咽頭炎、胃腸炎、インフルエンザ、上気道感染、膿痂疹、咽頭炎、麦粒腫、扁桃炎等</u> <u>（注 7） 注射部位反応、注射部位出血</u> <u>（注 8） 湿疹、皮膚炎、紅斑等の累計</u> 〈海外臨床試験成績〉 <u>海外（米国）の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象 69 例中 60 例（87.0%）に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注9) 47 例（68.1%）、注射部位反応 26 例（37.7%）、頭痛 11 例（15.9%）、鼻炎 9 例（13.0%）、嘔吐 6 例（8.7%）等であった。</u> <u>（注 9） 上気道感染、咽頭炎、胃腸炎、耳炎、インフルエンザ症候群、皮膚感染、副鼻腔炎、感染性結膜炎</u></p>	<p>若年性特発性関節炎の国内第 2 相試験成績及び進行中の長期投与試験の中間成績を併合し記載した。</p> <p>若年性特発性関節炎の米国の第 2/3 相試験成績の集計結果を記載した。</p>
<p>(1) 重大な副作用</p>	
<p>4) 重篤な血液障害(頻度不明^(注10)) 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</p>	<p>本剤の Company Core</p>

<p>血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、<u>血球貪食症候群</u>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。</p>					Data Sheet (CCDS)に基づき、追記した。
<p>(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（頻度は国内の臨床試験の集計結果による）。</p>					副作用は、国内臨床試験成績及び本剤のCCDSに基づき、設定した。
頻度種類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注10)	副作用発現頻度は国内臨床試験結果及び進行中の長期投与試験の中間成績を併合し設定した。（頻度の変更に関しては、下線を付していない。）
呼吸器	感冒(50%以上)、上気道感染、咽頭炎、鼻漏、気管支炎、咳嗽、鼻炎	扁桃炎、喀痰、鼻閉、喘息	気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、血痰、副鼻腔炎、嘔声		
**皮膚	発疹（湿疹、皮膚炎、紅斑等）（50%以上）、そう痒症、白癬、蕁麻疹	皮膚乾燥、脱毛、爪の異常、 <u>膿痂疹</u> 、 <u>爪感染</u> 、 <u>凍瘡</u>	光線過敏症、色素性母斑、爪囲炎、胼胝	皮膚血管炎（白血球破砕性血管炎を含む）、乾癬、乾癬様皮疹、膿疱性乾癬	
消化器	胃腸炎、腹痛、下痢、便秘、悪心、口内炎、嘔吐	咽喉頭疼痛、食欲不振、胃部不快感、齦齒、齒周炎、齒肉炎、口唇炎(口角炎等)、軟便、消化性潰瘍、咽頭不快感、腹部膨満、齒痛	<u>口腔感染</u> 、 <u>齒の知覚過敏</u> 、 <u>齒髓炎</u> 、 <u>齒肉腫脹</u> 、 <u>舌苔</u> 、 <u>腭炎</u>		
投与部位	注射部位反応 ^(注11) （紅斑、出血斑、そう痒感、皮膚炎、疼痛、挫傷等）（50%以上）				
泌尿器	尿路感染（膀胱炎等）、尿沈渣、BUN増加	血尿、蛋白尿、残尿感、頻尿	クレアチニン上昇、腎結石、腎盂腎炎、尿糖		
精神神経系	頭痛、浮動性めまい	感覚減退（しびれ感等）、不眠、眠気、手根管症候群	錯感覚（ピリピリ感等）、不安、味覚異常、嗅覚異常		

肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、肝機能異常			
循環器		期外収縮、高血圧、血圧上昇、動悸	潮紅、頻脈		
血液	白血球増加、ヘモグロビン減少	ヘマトクリット減少、好酸球増加、 <u>貧血</u> （鉄欠乏性を含む）、赤血球減少、白血球減少、リンパ球増加、 <u>血小板増加</u>	血小板減少、好中球減少、好中球増加、 <u>赤血球形態異常</u> 、白血球分画異常、網状赤血球増加、 <u>血沈亢進</u>		
眼	結膜炎	麦粒腫、眼精疲労、眼乾燥、結膜充血、白内障、 <u>ブドウ膜炎</u>	角膜潰瘍、眼のちらつき、 <u>眼の異常感</u> 、 <u>眼痛</u>		
筋・骨格系		<u>疼痛</u> （四肢、腰、背部、臀部等）、筋痛、化膿性関節炎、関節痛、靭帯障害、肩こり	滑膜炎、関節脱臼、脊椎症	ループス様症候群	
抵抗機構	インフルエンザ	膿瘍、創傷感染	<u>化膿性リンパ節炎</u> 、 <u>蜂巣炎</u>	帯状疱疹	
生殖器		月経不順	乳腺炎		
その他	出血、発熱、浮腫（局所性を含む）、胸痛	コレステロール上昇、胸部不快感、疲労、倦怠感、アルブミン減少、四肢不快感、 <u>気分不良</u> 、口渇、総蛋白増加、難聴、体重減少、 <u>中耳炎</u>	<u>CRP増加</u> 、 <u>総蛋白減少</u> 、脱水、脱力感	痙攣、自己抗体陽性 ^(注12)	

(注10) 自発報告あるいは海外からの報告

(注11) 注射部位反応は、投与開始から1カ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12) 「その他の注意」参照のこと。

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。）

本剤のCCDSに基づき、追記した。

1.12 添付資料一覧

ワイス株式会社

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価資料 ・参考資料 の別	試験報告書 添付場所
5.3.5.1 0881A1- 206-JA	若年性関節リウマチの小児患者におけるTNR-001の12週間投与無作為化二重盲検試験〈第II相臨床試験〉	ワイス株式会社	20██.██~ 20██.██	██████████, ██████████	国内	社内資料	評価資料	5.3.5.1
5.3.5.1 16.0016	Safety, Population Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (p75) Fc Fusion Protein (TNFR:Fc) in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis.	Wyeth-Ayerst Research	19██.██~ 19██.██	██████████ 他8施設	海外	社内資料	評価資料	5.3.5.1
5.3.5.2 0881A1- 204	若年性関節リウマチの小児患者におけるTNR-001の安全性、有効性及び薬物動態の検討〈第II相臨床試験〉	ワイス株式会社	20██.██~ 20██.██	██████████, ██████████	国内	社内資料	評価資料	5.3.5.2
5.3.5.2 0881A1- 208-JA	若年性関節リウマチの小児患者におけるTNR-001の12週間低用量投与オープンラベル試験	ワイス株式会社	20██.██~ 20██.██	██████████, ██████████	国内	社内資料	評価資料	5.3.5.2
5.3.5.2 0881A1- 207-JA	若年性関節リウマチの小児患者におけるTNR-001のオープンラベル長期投与試験〈第II相臨床試験〉	ワイス株式会社	20██.██~ 継続中	██████████, ██████████	国内	社内資料	評価資料	5.3.5.2

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載紙	評価資料 ・参考資料 の別	試験報告書 添付場所
5.3.5.4 20021618	ETANERCEPT 5-YEAR SAFETY SUMMARY: SUBJECTS WITH DMARD-REFRACTORY RHEUMATOID ARTHRITIS	Wyeth Research	19■■■～ 継続中	■■■■■ 他42施設	海外	社内資料	参考資料	5.3.5.4
5.3.5.4 20021626	Phase 4 Registry of Etanercept (Enbrel) in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis	Wyeth Research	20■■■～ 継続中	■■■■■	海外	社内資料	参考資料	5.3.5.4
	FINAL REPORT: A PHASE IV REGISTRY OF ETANERCEPT IN CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS	Wyeth	20■■■～ 20■■■	■■■■■ 他25施設				
5.3.6 PSUR	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (6-monthly) FOR:Etanercept (Enbrel) Injection	Wyeth Research	2004. 7～ 2006. 8	-	海外	社内資料	参考資料	5.3.5.6

提出すべき資料がない項目リスト

ワイス株式会社

項目番号	項目名
1.9	一般的名称に係る文書 ¹⁾
1.10	毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ ¹⁾
1.11	製造販売後調査基本計画書(案) ²⁾
2.3	品質に関する概括資料 ¹⁾
2.4	非臨床に関する概括評価 ³⁾
2.6	非臨床概要 ³⁾
3	品質に関する文書 ¹⁾
4	非臨床試験報告書 ³⁾

1) 効能追加申請の為、該当しない。

2) 本効能について内容が確定していない為、該当しない。

3) 非臨床薬理試験は、幼若動物における関節リウマチの適当な動物モデルが存在しないことから未実施である。
また、幼若動物を用いた毒性試験は、本邦での小児を対象とした臨床試験開始時に米国では既に小児への臨床使用が開始されていたこと及び動物での毒性試験では特に問題となるような所見が見られていないことから未実施である。

既提出資料

平成 17 年 1 月 19 日承認「エンブレル皮下注用 2.5 mg」添付資料

ト．臨床試験の成績に関する資料

資料番号	論文・報告者名（研究施設・研究者又は論文執筆者・研究期間）	備考
ト-1	TNR-001 第 I 相臨床試験(単回皮下投与試験)－TNR-001(抗リウマチ薬)の 10mg, 25mg, 50mg 単回投与による安全性, 忍容性及び体内動態の検討 (日本ワイスレダリー株式会社, ■/20■■~■/20■■)	105-JA
ト-2	慢性関節リウマチに対する TNR-001 の二重盲検用量反応比較試験 (日本ワイスレダリー株式会社, ■/20■■~■/20■■)	202-JA
ト-3	慢性関節リウマチに対する TNR-001 の長期投与試験 (日本ワイスレダリー株式会社, ■/20■■~ongoing)	310-JA
ト-4	Phase I/II Trial to Evaluate the Safety and Activity of Recombinant Human Soluble Dimeric TNF Receptor (rhu TNFR:Fc) in Experimental Endotoxemia (Immunex Corporation, ■/19■■~■/19■■)	16.9125
ト-5	A Pharmacokinetic and Absolute Bioavailability Study of Lyophilized TNF Receptor in Normal Volunteers (Immunex Corporation, ■/19■■~■/19■■)	16.0010
ト-6	A Bioequivalence Study Comparing TNF Receptor (TNFR:Fc) from Two Different Manufacturing Sites (Immunex Corporation, ■/19■■~■/19■■)	16.0017
ト-7	Phase I Study of Recombinant Human TNF Receptor Fc (rhuTNFR:Fc) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis (Immunex Corporation, ■/19■■~■/19■■)	16.0002
ト-8	A Pharmacokinetic Study of ENBREL® (Etanercept) in Patients with Rheumatoid Arthritis (Immunex Corporation, ■/19■■~■/20■■)	16.0024
ト-9	Phase II Multicenter Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor Fc Fusion Protein (rhu TNFR:Fc) in Sepsis Syndrome (Immunex Corporation, ■/19■■~■/19■■)	16.9203
ト-10	Phase I/II Trial to Evaluate the Safety and Activity of Recombinant Human TNF Receptor-Fc Fusion Protein (rhu TNFR:Fc) in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infection (Immunex Corporation, ■/19■■~■/19■■)	16.0001
ト-11	Pharmacokinetic and Bioavailability Study of Radiolabeled Soluble TNF Receptor in Normal Volunteers, in Active Crohn's Disease, and in Active Rheumatoid Arthritis (Immunex Corporation, ■/19■■~■/19■■)	16.0006

ト-12	Supplementary Pharmacokinetic Analyses and Population Pharmacokinetic Analysis of Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (p75) Fusion Protein(TNFR:Fc) (Immunex Corporation, ■/19■~■/19■)	GMR-33321
ト-13	A Multicenter Phase II Study of Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor Fusion Protein (rhu TNFR:Fc) in Active Rheumatoid Arthritis (Immunex Corporation, ■/19■~■/19■)	16.0004
ト-14	Phase III Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Study of Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (p75) Fusion Protein (rhu TNFR:Fc) in DMARD Failing Active Rheumatoid Arthritis (Immunex Corporation, ■/19■~■/19■)	16.0009
ト-15	A Randomized, Double-Blind Phase II/III Study of Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (p75) Fusion Protein (TNFR:Fc) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate (MTX) (Immunex Corporation, ■/19■~■/19■)	16.0014
ト-16	A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Double-Blind Placebo-Controlled, Study of Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis: Final Report (Wyeth-Ayerst Research, ■/19■~■/19■)	0881A1-100-EU
ト-17	A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Four Different Dose of Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis: Final Report (Wyeth-Ayerst Research, ■/19■~■/19■)	0881A1-300-EU
ト-18	Multicenter Double-Blind, Randomized Phase III Study Comparing Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (p75) Fusion Protein (TNFR:Fc or Etanercept) to Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis: Final Report (Immunex Corporation, ■/19■~■/19■)	16.0012
ト-19	Multicenter Study of Retreatment of DMARD-Failing Active Rheumatoid Arthritis with Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (p75) Fusion Protein (rhu TNFR:Fc) (Immunex Corporation, ■/19■~■/19■)	16.0008
ト-20	Open-Label Extension Treatment with TNFR:Fc for Participating Patients in TNFR:Fc Clinical Trials (Amgen Inc., ■/19■~ongoing)	16.0018
ト-21	Open-Label Safety Study of Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (p75) Fusion Protein (TNFR:Fc) in DMARD Failing Active Rheumatoid Arthritis (Amgen Inc., ■/19■~ongoing)	16.0019
ト-22	A Double-Blind Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Combination of Etanercept and Methotrexate in Comparison to Etanercept Alone or Methotrexate Alone in Rheumatoid Arthritis Patients : Period 1 Report, Period 1 Report (Radiographic Efficacy Endpoints) (Wyeth Research, ■/20■~■/20■)	0881A1-308-EU

参ト-1	慢性関節リウマチに対する TNR-001 の自己注射による一般臨床試験 (日本ワイスレダリー株式会社, 実施中)	313-JA
参ト-2	Phase III Double-Blind Randomize study of two dose levels of ENBREL (Etanercept) in DMARD failing active Rheumatoid Arthritis (Immunex Corporation, ■/19■■~■/20■■)	16.0025
参ト-3	Eterercept 3-Year Safety Report In Patients with Early Rheumatoid Arthritis Open-Label Extension Treatment with TNFR:Fc for Participating Patients in TNFR:Fc Clinical Trial 016.0012 (Immunex Corporation)	16.0023
参ト-4	Eterercept 3-Year Safety Report Executive Summary ETANERCEPT 3-Year Safety Summary Report in Patinets with Late-satage Rheumatoid Arthritis (Immunex Corporation)	16.0018
参ト-5	ETANERCEPT SAFETY SUMMARY for Studies 0881A1-100-EU, 300-EU, and 301-EU Open-label Safety Study of TNR-001 in Patients with Rheumatoid Arthritis (Wyeth Research)	0881A1-100-EU, 300-EU, 301-EU
参ト-6	Safety, Population Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (p75) Fc Fusion Protein (TNFR:Fc) in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis (Immunex Corporation, ■/19■■~■/19■■)	16.0016
参ト-7	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (6-monthly) FOR:Etanercept (Enbrel) Injection: (Wyeth Research, 2/2000~ ongoing)	—
	参考資料 Wyeth 社から入手したエタネルセプトの市販後有害事象および妊娠・不 妊に関する情報 (Global Safety Surveillance and Epidemiology, Wyeth Research, 5/2002, 5/2002, 9/2002)	—
参ト-8	A Phase II/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial of the Efficacy and Safety of Soluble Recombinant Human TNF Receptor Fc Fusion Protein (etanercept/TNR-001) in Patients with Congestive Heart Failure (Class II-IV) (Wyeth Research, ■/19■■~ ongoing)	0881A2-200- EU/AU/NZ
参ト-9	Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, Phase II/III study of the efficacy and safety of recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) Fc fusion protein (TNFR:Fc, etanercept) in patients with chronic heart failure (Class II-IV) (Amgen Inc., ■/19■■~ ongoing)	16.0021

参ト-10	Phase I Study to Determine a Nonirritant Epidermal and Intradermal Test Dose(s) of Recombinant Human (rhu) TNFR:Fc (Immunex Corporation, ■/19■~■/19■)	16.0003
参ト-11	Multicenter Phase I/II Trial of Recombinant Human TNF Receptor (rhu TNFR:Fc) in Active Crohn's Disease. (Immunex Corporation, ■/19■~■/19■)	16.0005
参ト-12	Study of the Potential Pharmacokinetic Interaction between Etanercept and Digoxin in Healthy Subjects: Final Report (Wyeth-Ayerst Research, ■/19■~■/20■)	0881A2-103-EU
参ト-13	A Study of the Potential Pharmacokinetic and Pharmacodynamic between Etanercept and Warfarin in Healthy Male Subjects: Final Report (Wyeth-Ayerst Research, ■/20■~■/20■)	0881A2-104-EU
参ト-14	TNR-001 (Enbrel) Safety Update: Ongoing US Studies (Wyeth-Ayerst Research, ■/19■)	GMR-33994