

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤

エンブレル[®]

エタネルセプト（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^特

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

皮下注50mg クリックワイズ用 1.0mL /

皮下注25mg クリックワイズ用 0.5mL

皮下注50mgペン1.0mL/皮下注25mgペン0.5mL

皮下注50mgシリンジ1.0mL/皮下注25mgシリンジ0.5mL

皮下注用 25mg / 皮下注用 10mg

薬価基準収載

剤形	エンブレル皮下注25 mgペン0.5 mL、50 mgペン1.0 mL エンブレル皮下注用10 mg、25 mg エンブレル皮下注25 mgシリンジ0.5 mL、50 mgシリンジ1.0 mL エンブレル皮下注25 mgクリックワイズ用0.5 mL、50 mgクリックワイズ用1.0 mL	: 水性注射剤 : 凍結乾燥注射剤 : 水性注射剤 : 水性注射剤																																				
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^特 注）注意—医師等の処方箋により使用すること																																					
規格・含量	エンブレル皮下注25 mgペン0.5 mL： 1キット0.5 mL中エタネルセプト（遺伝子組換え）25 mg含有 エンブレル皮下注50 mgペン1.0 mL： 1キット1.0 mL中エタネルセプト（遺伝子組換え）50 mg含有 エンブレル皮下注用10 mg： 1バイアル中エタネルセプト（遺伝子組換え）10 mg含有 エンブレル皮下注用25 mg： 1バイアル中エタネルセプト（遺伝子組換え）25 mg含有 エンブレル皮下注25 mgシリンジ0.5 mL： 1シリンジ0.5 mL中エタネルセプト（遺伝子組換え）25 mg含有 エンブレル皮下注50 mgシリンジ1.0 mL： 1シリンジ1.0 mL中エタネルセプト（遺伝子組換え）50 mg含有 エンブレル皮下注25 mgクリックワイズ用0.5 mL： 1カセット0.5 mL中エタネルセプト（遺伝子組換え）25 mg含有 エンブレル皮下注50 mgクリックワイズ用1.0 mL： 1カセット1.0 mL中エタネルセプト（遺伝子組換え）50 mg含有																																					
一般名	和名：エタネルセプト（遺伝子組換え）〔JAN〕 洋名：Etanercept (genetical recombination) 〔JAN〕																																					
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>薬価基準収載年月日</th> <th>販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL</td> <td>2018年2月9日</td> <td>2018年6月15日</td> <td>2018年6月18日</td> </tr> <tr> <td>エンブレル皮下注 50 mg ペン 1.0 mL</td> <td>2013年3月22日</td> <td>2013年5月31日</td> <td>2013年6月10日</td> </tr> <tr> <td>エンブレル皮下注用 10 mg</td> <td>2009年7月7日</td> <td>2009年9月18日</td> <td>2009年12月17日</td> </tr> <tr> <td>エンブレル皮下注用 25 mg</td> <td>2005年1月19日</td> <td>2005年3月18日</td> <td>2005年3月30日</td> </tr> <tr> <td>エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL</td> <td>2008年3月14日</td> <td>2008年6月20日</td> <td>2008年6月30日</td> </tr> <tr> <td>エンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL</td> <td>2010年2月5日</td> <td>2010年9月24日</td> <td>2010年10月13日</td> </tr> <tr> <td>エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL</td> <td>2021年8月16日</td> <td>2021年12月10日</td> <td>2022年2月7日</td> </tr> <tr> <td>エンブレル皮下注 50 mg クリックワイズ用 1.0 mL</td> <td>2021年8月16日</td> <td>2021年12月10日</td> <td>2022年2月7日</td> </tr> </tbody> </table>		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL	2018年2月9日	2018年6月15日	2018年6月18日	エンブレル皮下注 50 mg ペン 1.0 mL	2013年3月22日	2013年5月31日	2013年6月10日	エンブレル皮下注用 10 mg	2009年7月7日	2009年9月18日	2009年12月17日	エンブレル皮下注用 25 mg	2005年1月19日	2005年3月18日	2005年3月30日	エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL	2008年3月14日	2008年6月20日	2008年6月30日	エンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL	2010年2月5日	2010年9月24日	2010年10月13日	エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL	2021年8月16日	2021年12月10日	2022年2月7日	エンブレル皮下注 50 mg クリックワイズ用 1.0 mL	2021年8月16日	2021年12月10日	2022年2月7日
	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日																																			
エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL	2018年2月9日	2018年6月15日	2018年6月18日																																			
エンブレル皮下注 50 mg ペン 1.0 mL	2013年3月22日	2013年5月31日	2013年6月10日																																			
エンブレル皮下注用 10 mg	2009年7月7日	2009年9月18日	2009年12月17日																																			
エンブレル皮下注用 25 mg	2005年1月19日	2005年3月18日	2005年3月30日																																			
エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL	2008年3月14日	2008年6月20日	2008年6月30日																																			
エンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL	2010年2月5日	2010年9月24日	2010年10月13日																																			
エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL	2021年8月16日	2021年12月10日	2022年2月7日																																			
エンブレル皮下注 50 mg クリックワイズ用 1.0 mL	2021年8月16日	2021年12月10日	2022年2月7日																																			
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社 販売：武田薬品工業株式会社																																					
医薬情報担当者の連絡先																																						
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp/ja-jp/front																																					

本 IF は 2019 年 12 月改訂（第 2 版：エンブレル皮下注 25 mg、50 mg ペン 0.5 mL、1.0 mL）、2019 年 5 月改訂（第 1 版：エンブレル皮下注用 10 mg、25 mg）、2019 年 12 月改訂（第 2 版：エンブレル皮下注 25 mg、50 mg シリンジ 0.5 mL、1.0 mL）、2021 年 8 月作成（第 1 版：エンブレル皮下注 25 mg、50 mg クリックワイズ用 0.5 mL、1.0 mL）の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

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

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

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	6
4. 分子式及び分子量	7
5. 化学名（命名法）又は本質	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8
III. 有効成分に関する項目	9
1. 物理化学的性質	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9
IV. 製剤に関する項目	10
1. 剤形	10
2. 製剤の組成	14
3. 添付溶解液の組成及び容量	15
4. 力価	15
5. 混入する可能性のある夾雑物	15
6. 製剤の各種条件下における安定性	15
7. 調製法及び溶解後の安定性	18
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	18
9. 溶出性	18
10. 容器・包装	19
11. 別途提供される資材類	21
12. その他	21
V. 治療に関する項目	22
1. 効能又は効果	22
2. 効能又は効果に関連する注意	23
3. 用法及び用量	24
4. 用法及び用量に関連する注意	25
5. 臨床成績	26
VI. 薬効薬理に関する項目	55
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	55
2. 薬理作用	55
VII. 薬物動態に関する項目	62
1. 血中濃度の推移	62
2. 薬物速度論的パラメータ	65
3. 母集団（ポピュレーション）解析	66
4. 吸収	66
5. 分布	66
6. 代謝	69
7. 排泄	70
8. トランスポーターに関する情報	70
9. 透析等による除去率	70
10. 特定の背景を有する患者	70
11. その他	70
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	71
1. 警告内容とその理由	71

2. 禁忌内容とその理由	73
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	74
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	74
5. 重要な基本的注意とその理由	75
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	78
7. 相互作用	83
8. 副作用	84
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	106
10. 過量投与	106
11. 適用上の注意	107
12. その他の注意	110
IX. 非臨床試験に関する項目	114
1. 薬理試験	114
2. 毒性試験	114
X. 管理的事項に関する項目	117
1. 規制区分	117
2. 有効期間	117
3. 包装状態での貯法	117
4. 取扱い上の注意	117
5. 患者向け資材	117
6. 同一成分・同効薬	118
7. 国際誕生年月日	118
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	118
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	119
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	119
11. 再審査期間	120
12. 投薬期間制限に関する情報	120
13. 各種コード	120
14. 保険給付上の注意	120
XI. 文献	121
1. 引用文献	121
2. その他の参考文献	121
XII. 参考資料	122
1. 主な外国での発売状況	122
2. 海外における臨床支援情報	125
XIII. 備考	129
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	129
2. その他の関連資料	129

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エンブレル〔一般名：エタネルセプト〕は、腫瘍壊死因子（Tumor Necrosis Factor：TNF）の可溶性レセプターが生体内で TNF の作用を抑制する役割を果たしていることに着目し、米国イムネックス社（Immunex 社：現 Amgen 社）によって開発された完全ヒト型可溶性 TNF α /LT α *レセプター製剤である。米国では 1998 年に、欧州では 2000 年以降抗リウマチ薬として順次承認され、2021 年 6 月現在、123 カ国で承認され、112 カ国で販売されている。

本邦における開発は、米国の臨床試験成績を評価した上で関節リウマチを対象として 1999 年より開始された。第 I 相試験終了後、日本人と米国人との間に薬物動態の違いが認められなかったため、2001 年 1 月よりブリッジング試験として第 II 相用量反応試験が実施された。国内及び海外における試験成績から、薬物動態、用量反応性、有効性、安全性における本剤の薬剤特性を検討したところ、日本人と米国人に類似性が確認され、海外データの外挿が可能であると考えられたため、本邦における第 III 相二重盲検比較試験を実施せず、既存治療で効果不十分な関節リウマチに対し、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 2 回の皮下注射の用法及び用量で、2002 年 11 月に承認申請し、2005 年 1 月にエンブレル皮下注用 25 mg が承認された。その後、溶解操作が不要なキット製剤であるエンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL が 2008 年 3 月に、また、凍結乾燥製剤としてエンブレル皮下注用 10 mg が 2009 年 7 月に承認された。さらに、エンブレル皮下注用 10 mg 及びエンブレル皮下注用 25 mg については、既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対し、エタネルセプトとして 0.2～0.4 mg/kg を 1 日 1 回、週 2 回の皮下注射の用法及び用量で、2009 年 7 月に追加承認された。

また、関節リウマチ患者にエタネルセプト（遺伝子組換え）として 50 mg 週 1 回投与及び 25 mg 週 2 回投与、並びに 25 mg 週 1 回投与及び 10 mg 週 2 回投与を比較する第 III 相試験を国内及び海外において実施したところ、25～50 mg 週 1 回投与したときの有効性、安全性、薬物動態は 10～25 mg 週 2 回投与と同様であった。これらの結果から、既存治療で効果不十分な関節リウマチに対しては、エタネルセプト（遺伝子組換え）として 25～50 mg を 1 日 1 回、週 1 回の皮下注射の用法及び用量が、2010 年 2 月に追加承認された。同時に既存治療で効果不十分な関節リウマチに対し、エンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL も承認され、2013 年 3 月にはエンブレル皮下注 50 mg ペン 1.0 mL、2018 年 2 月にはエンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL、2021 年 8 月にはエンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL 及びエンブレル皮下注 50 mg クリックワイズ用 1.0 mL が承認された。

一方、2005 年 1 月の既存治療で効果不十分な関節リウマチの効能又は効果の承認時の承認条件に基づき、既存の疾患修飾性抗リウマチ薬による治療で効果不十分な日本人の活動性関節リウマチ患者を対象として、エンブレル 10 mg 又は 25 mg を 1 日 1 回、週 2 回の用法及び用量で 52 週間単剤皮下投与したときの関節の構造的損傷の進展抑制効果及び安全性について、メトトレキサート（MTX）との比較により評価する第 III 相二重盲検試験を実施した。その結果、エンブレル 10 mg 及び 25 mg 単剤投与の関節の構造的損傷の進展抑制効果における MTX に対する優越性及び長期投与の忍容性が確認された。更に、海外臨床試験成績において、1 年を超える長期治療を継続したときのエンブレルの有効性及び忍容性が確認されたため、これらの結果を用いて効能又は効果の一部変更申請を行い、2012 年 3 月に既存治療で効果不十分な関節リウマチの効能又は効果への「（関節の構造的損傷の防止を含む）」の追加が承認された。

2005 年 1 月の既存治療で効果不十分な関節リウマチの効能又は効果の承認時の承認条件については、使用成績調査（全例調査）の実施により、2007 年 4 月 27 日に一部の承認条件が解除となり、使用成績調査（全例調査）及び特定使用成績調査の実施により、2017 年 9 月 28 日に全ての承認条件が解除となった。

*LT α ：Lymphotoxin α 。TNF β ともいわれる。

2. 製品の治療学的特性

1. エンブレルは完全ヒト型可溶性 TNF α /LT α レセプター製剤である。
(「VI-2. 薬理作用」の項参照)
2. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り）に対する臨床成績
 - (1) DMARD で効果不十分な関節リウマチ患者に対し、単剤で優れた有効性が認められた。
 - 1) 3 ヶ月後の ACR20 改善率は、国内第 II 相用量反応試験において、10 mg \times 2/週投与で 64.0% (32/50 例)、25 mg \times 2/週投与で 65.3% (32/49 例) であり、また海外（米国）第 III 相二重盲検比較試験においては、10 mg \times 2/週投与で 46.6% (34/73 例)、25 mg \times 2/週投与で 62.3% (48/77 例) であった。
(「V-5. (4) 検証的試験 1」の項参照)
 - 2) 10 mg \times 2/週投与及び 25 mg \times 2/週投与で関節破壊の進展抑制が認められた。
(「V-5. 臨床成績」の項参照)
 - 3) 25 mg \times 2/週投与から 50 mg \times 1/週投与に切り替えたところ、投与終了時の DAS28 の変化は、それぞれ 3.26、3.13 であった。
(「V-5. (4) 検証的試験 1」の項参照)
 - 4) 50 mg \times 1/週投与は、ACR20 改善率において、25 mg \times 2/週投与に対する非劣性が示され（海外データ）、また 25 mg \times 1/週投与と 10 mg \times 2/週投与の 12 週後の DAS28 の変化は、それぞれ 2.07、2.25 であった。
(「V-5. (4) 検証的試験 1」の項参照)
 - 5) CRP、ESR を低下させた。
(「V-5. 臨床成績」の項参照)
 - (2) 単剤で投与開始 2 週間後に ACR20 において改善が認められた。
投与 2 週後の ACR20 改善率は、国内第 II 相用量反応試験において、10 mg \times 2/週投与で 38.0% (19/50 例)、25 mg \times 2/週投与で 36.7% (18/49 例) であり、また海外（米国）第 III 相二重盲検比較試験においては、10 mg \times 2/週投与で 17.8% (13/73 例)、25 mg \times 2/週投与で 31.2% (24/77 例) であった。
(「V-5. (4) 検証的試験 1」の項参照)
3. 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）に対する臨床成績
(注意：エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL/エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL/エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL については本疾患に対する効能又は効果は認められていない)
メトトレキサートで効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対し、単剤で優れた有効性が認められた。
 - (1) 国内のオープン試験において、12 週評価日の「ACR 改善基準による有効率（JIA30 改善率^{*}）」は、0.2 mg/kg \times 2/週投与で 92.3% (12/13 例)、0.4 mg/kg \times 2/週投与で 90.9% (20/22 例) であった。
(「V-5. (4) 検証的試験 1」の項参照)
 - (2) 海外（米国）第 II/III 相二重盲検比較試験において、オープン期間終了時（12 週評価日）の「ACR 改善基準による有効率（JIA30 改善率^{*}）」は、0.4 mg/kg \times 2/週投与で 73.9% (51/69 例) であった。また、オープン期間でレスポnderと判定された患者に対して実施した無作為化二重盲検試験の期間終了時（210 日評価時）の「ACR 改善基準による有効率（JIA30 改善率^{*}）」は、0.4 mg/kg \times 2/週投与群で 80.0% (20/25 例)、プラセボ群で 34.6% (9/26 例) であり、0.4 mg/kg \times 2/週投与群ではプラセボ群と比較して効果の持続性が認められた。
※ JRA30%DOI、JRA30 改善率、ACRPedi30 改善率などと表記される場合がある。
(「V-5. (4) 検証的試験 1」の項参照)
4. 投与方法は、関節リウマチの場合はエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の場合はエタネルセプト（遺伝子組換え）として 0.2～0.4 mg/kg を 1 日 1 回 [ただし小児の 1 回投与量は成人の標準用量（1 回 25 mg）を上限とする]、週に 2 回、皮下注射する。なお、いずれの場合も、医師により適用が妥当と判断された場合は、自己注射も可能である。
(「V-3. 用法及び用量」及び「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.9」の項参照)

5. 重大な副作用発現状況

重篤な感染症、結核、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、脱髄疾患、間質性肺炎、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、肝機能障害、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎、急性腎障害、ネフローゼ症候群、心不全が認められている。

（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

全製剤共通

関節リウマチ

2005年1月19日製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、1.については、使用成績調査（全例調査）の実施により、2007年4月27日承認条件が解除となった。2.及び3.については、使用成績調査（全例調査）及び特定使用成績調査の実施により、2017年9月28日承認条件が解除となった。

【承認条件】（解除済み）

1. 本剤 10 mg 及び 25 mg 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、用法及び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。

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

2009年7月7日効能又は効果追加時、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査（全例調査）の実施により、2017年3月30日承認条件が解除となった。

【承認条件】（解除済み）

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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エンブレル皮下注用 10 mg
エンブレル皮下注用 25 mg
エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL
エンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL
エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL
エンブレル皮下注 50 mg ペン 1.0 mL
エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL
エンブレル皮下注 50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

(2) 洋名

ENBREL 10 mg for S.C. Injection
ENBREL 25 mg for S.C. Injection
ENBREL 25 mg Syringe 0.5 mL for S.C. Injection
ENBREL 50 mg Syringe 1.0 mL for S.C. Injection
ENBREL 25 mg PEN 0.5 mL for S.C. Injection
ENBREL 50 mg PEN 1.0 mL for S.C. Injection
ENBREL 25 mg Syringe 0.5 mL for S.C. CLICWISE use
ENBREL 50 mg Syringe 1.0 mL for S.C. CLICWISE use

(3) 名称の由来

海外に準じた

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エタネルセプト (遺伝子組換え) [JAN]

(2) 洋名 (命名法)

Etanercept (genetical recombination) [JAN]
etanercept [INN]

(3) ステム (stem)

TNF 受容体 : -nercept

3. 構造式又は示性式

エタネルセプト（遺伝子組換え）のサブユニットのアミノ酸配列

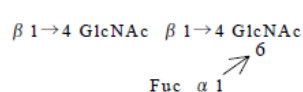
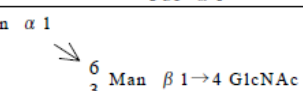
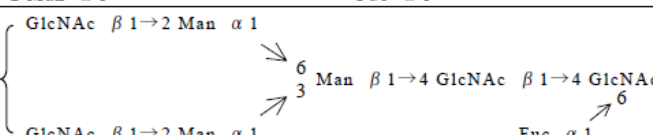
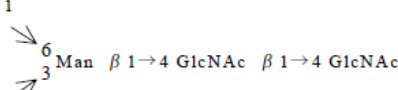
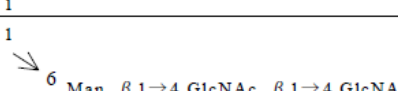
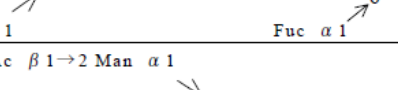
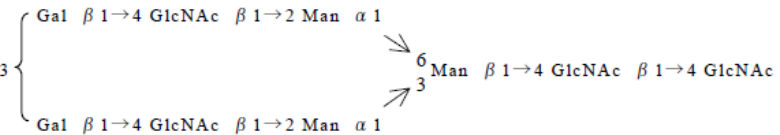
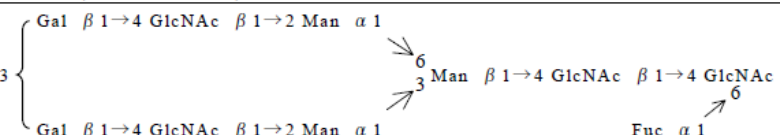
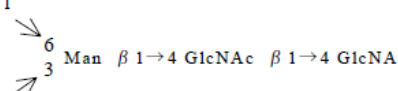
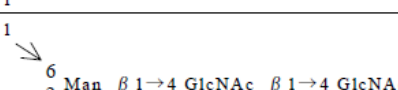


エタネルセプト（遺伝子組換え）はサブユニットの240、246及び249番目のCys（破線下線）同士が分子間ジスルフィド結合した二量体である。

N結合型糖鎖位置：149、171及び317番目のAsn（二重下線）

O結合型糖鎖位置：184Thr、199Ser、200Thr、202Ser、208Thr、212Ser、213Thr、217Thr、218Ser及び226Ser（一重下線）

エタネルセプト（遺伝子組換え）の糖鎖構造

糖鎖の種類	糖鎖構造
O 結合型 糖鎖構造	NeuAc α2→3 Gal β1→3 GalNAc NeuAc α2→3 Gal β1→3 (NeuAc α2→6) GalNAc*
N 結合型 糖鎖構造	GlcNAc β1→2 Man α1 
	GlcNAc β1→2 Man α1 
	Gal β1→4 {  GlcNAc β1→2 Man α1 Fuc α1
	Gal β1→4 GlcNAc β1→2 Man α1 
	Gal β1→4 GlcNAc β1→2 Man α1 
	Gal β1→4 GlcNAc β1→2 Man α1 
	NeuAc α2→3 {  Gal β1→4 GlcNAc β1→2 Man α1 Fuc α1
	NeuAc α2→3 {  Gal β1→4 GlcNAc β1→2 Man α1 Fuc α1
	NeuAc α2→3 Gal β1→4 GlcNAc β1→2 Man α1 
	NeuAc α2→3 Gal β1→4 GlcNAc β1→2 Man α1 

※：エピマーを含む。

NeuAc：N-アセチルノイラミン酸、Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、
 Man：マンノース、GalNAc：N-アセチルガラクトサミン、Fuc：フコース

4. 分子式及び分子量

分子量：約 150,000

総アミノ酸数：934 個

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：1-235-Tumor necrosis factor receptor(human)fusion protein with 236-467-immunoglobulin G1(human γ1-chain Fc fragment), dimer [INN]

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 II 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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：TNR-001

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

エタネルセプト原液：エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg 用

無色～淡黄色又は微褐色で、澄明～わずかに乳白光を呈する液である。

エタネルセプト原液：エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL／エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL 用／エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

無色～黄色又は微褐色で、澄明～乳白光を呈する液である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

エタネルセプト原液：エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg 用

pH：7.2～7.6

エタネルセプト原液：エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL／エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL 用／エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

pH：6.1～6.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
長期保存試験	-20℃	ステンレス製容器	36 ヶ月	規格内
-	5℃		12 ヶ月	規格内

測定項目：性状、確認試験、浸透圧、pH、類縁物質、受容体結合活性、たん白質量、比活性

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

定量法：紫外可視吸光度測定法（波長 280 nm 及び 320 nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL

1 キット 0.5 mL あるいは 1.0 mL 中にエタネルセプト（遺伝子組換え）25 mg あるいは 50 mg を含有する固定注射針付きシリンジ（コンビネーション製品）である。

エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL

1 キット 0.5 mL あるいは 1.0 mL 中にエタネルセプト（遺伝子組換え）25 mg あるいは 50 mg を含有する固定注射針付きシリンジを医薬品・ワクチン用注入器にセットしたコンビネーション製品である。

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

1 カセット 0.5 mL あるいは 1.0 mL 中にエタネルセプト（遺伝子組換え）25 mg あるいは 50 mg を含有する固定注射針付きシリンジにカセットケースを組み付けたコンビネーション製品である。

本剤はモーターが内蔵された専用注入器（エンブレルクリックワイズ）にカセット（カートリッジ）をセットして注射ボタンを押すとモーターが駆動し、刺針、薬液の注入、抜針を自動的に行うことができる製剤である。

(2) 製剤の外観及び性状


エンブレル皮下注用 10 mg

色・性状	白色の塊（凍結乾燥製剤）。（1バイアルを日局 注射用水 1 mL で溶解後は、無色～淡黄色又は微褐色で、澄明～わずかに乳白光を呈する液である。）
------	--



エンブレル皮下注用 25 mg

色・性状	白色の塊（凍結乾燥製剤）。（1バイアルを日局 注射用水 1 mL で溶解後は、無色～淡黄色又は微褐色で、澄明～わずかに乳白光を呈する液である。）
------	--


エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL

色・性状	無色～黄色又は微褐色で、澄明～乳白光を呈する液
外観	

エンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL

色・性状	無色～黄色又は微褐色で、澄明～乳白光を呈する液
外観	 <p>〔注射器部位の説明〕</p>  <p>エンブレルシリンジはどちらの用量も同じ機能を有しています。</p>

エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL

色・性状	無色～黄色又は微褐色で、澄明～乳白光を呈する液
外観	


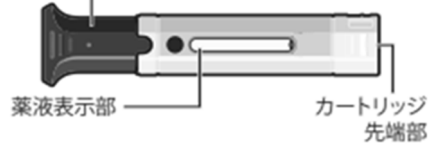
エンブレル皮下注 50 mg ペン 1.0 mL

色・性状	無色～黄色又は微褐色で、澄明～乳白光を呈する液
外観	 <p>〔注射器部位の説明〕</p>  <p>エンブレルペンはどちらの用量も同じ機能を有しています。</p>

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL

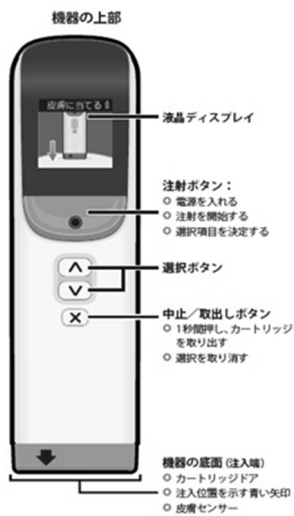
色・性状	無色～黄色又は微褐色で、澄明～乳白光を呈する液
外観	

エンブレル皮下注 50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

色・性状	無色～黄色又は微褐色で、澄明～乳白光を呈する液
外観	 <p>[カセット（カートリッジ）部位の説明]</p> <p>針キャップ (内部に針があります)</p>  <p>薬液表示部</p> <p>カートリッジ先端部</p>

(参考)

クリックワイズ用製剤専用注入器（エンブレルクリックワイズ 製造販売：PHC 株式会社）の説明
エンブレルクリックワイズ用はどちらの用量も同じ専用注入器を使用します。



(3) 識別コード
該当しない

(4) 製剤の物性

エンブレル皮下注用 10 mg

溶解時の pH : 7.1~7.7 [10 mg/mL 日局 注射用水]

浸透圧比 (生理食塩液に対する比) : 約 1 [10 mg/mL 日局 注射用水]

エンブレル皮下注用 25 mg

溶解時の pH : 7.1~7.7 [25 mg/mL 日局 注射用水]

浸透圧比 (生理食塩液に対する比) : 約 1 [25 mg/mL 日局 注射用水]

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、

エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL、

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

pH : 6.1~6.5

浸透圧比 (生理食塩液に対する比) : 約 1

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

窒素による置換が行われている。

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、

エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL、

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エンブレル皮下注用 10 mg	エンブレル皮下注用 25 mg
有効成分・含量 (1 バイアル中)	エタネルセプト（遺伝子組換え）10 mg	エタネルセプト（遺伝子組換え）25 mg
添加剤 (1 バイアル中)	D-マンニトール 精製白糖 トロメタモール トロメタモール塩酸塩	40 mg 10 mg 0.32 mg 1.16 mg
販売名	エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL	エンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL
有効成分・含量 (1 シリンジ中)	エタネルセプト（遺伝子組換え）25 mg	エタネルセプト（遺伝子組換え）50 mg
添加剤 (1 シリンジ中)	リン酸一水素ナトリウム二水和物 0.6 mg リン酸二水素ナトリウム 1.5 mg L-アルギニン塩酸塩 2.7 mg 塩化ナトリウム 2.9 mg 精製白糖 5.0 mg	リン酸一水素ナトリウム二水和物 1.2 mg リン酸二水素ナトリウム 2.9 mg L-アルギニン塩酸塩 5.3 mg 塩化ナトリウム 5.8 mg 精製白糖 10.0 mg
販売名	エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL	エンブレル皮下注 50 mg ペン 1.0 mL
容量	0.5 mL	1.0 mL
有効成分・含量 (1 キット中)	エタネルセプト（遺伝子組換え）25 mg	エタネルセプト（遺伝子組換え）50 mg
添加剤 (1 キット中)	リン酸一水素ナトリウム二水和物 0.6 mg リン酸二水素ナトリウム 1.5 mg L-アルギニン塩酸塩 2.7 mg 塩化ナトリウム 2.9 mg 精製白糖 5.0 mg	リン酸一水素ナトリウム二水和物 1.2 mg リン酸二水素ナトリウム 2.9 mg L-アルギニン塩酸塩 5.3 mg 塩化ナトリウム 5.8 mg 精製白糖 10.0 mg
販売名	エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL	エンブレル皮下注 50 mg クリックワイズ用 1.0 mL
有効成分・含量 (1 カセット中)	エタネルセプト（遺伝子組換え）25 mg	エタネルセプト（遺伝子組換え）50 mg
添加剤 (1 カセット中)	リン酸一水素ナトリウム二水和物 0.6 mg リン酸二水素ナトリウム 1.5 mg L-アルギニン塩酸塩 2.7 mg 塩化ナトリウム 2.9 mg 精製白糖 5.0 mg	リン酸一水素ナトリウム二水和物 1.2 mg リン酸二水素ナトリウム 2.9 mg L-アルギニン塩酸塩 5.3 mg 塩化ナトリウム 5.8 mg 精製白糖 10.0 mg

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物：エタネルセプトの切断体及び凝集体

工程由来不純物：

工程由来不純物	由来
DNA	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CHO 細胞由来不純物	チャイニーズハムスター卵巣細胞
チオレドキシシン／チオレドキシシン ペルオキシダーゼ 2	チャイニーズハムスター卵巣細胞
プロテイン A	精製工程におけるプロテイン A アフィニティーカラム

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

エンブレル皮下注用 10 mg

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
5℃、暗所	密封透明 ガラス瓶	42 ヶ月	規格内

測定項目：性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、不溶性微粒子、比活性 等

エンブレル皮下注用 25 mg

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
5℃、暗所	密封透明 ガラス瓶	48 ヶ月	規格内

測定項目：性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、不溶性微粒子、比活性 等

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
5℃、暗所	密封透明 ガラス製 注射筒	36 ヶ月	規格内

測定項目：性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、不溶性微粒子、比活性 等

エンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
5℃、暗所	密封透明 ガラス製 注射筒	36 ヶ月	規格内

測定項目：性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、不溶性微粒子、比活性 等

エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
5℃、暗所	キット※	36 ヶ月	規格内

※：エンブレル皮下注25 mgシリンジ0.5 mLを医薬品・ワクチン用注入器にセットしたもの

測定項目：機能性試験（有効期間は25 mg シリンジ 0.5 mL 及び 50 mg ペン 1.0 mL の安定性試験成績に基づき設定）

エンブレル皮下注 50 mg ペン 1.0 mL

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
5℃、暗所	キット※	36 ヶ月	規格内

※：エンブレル皮下注50 mgシリンジ1.0 mLを医薬品・ワクチン用注入器にセットしたもの

測定項目：性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、不溶性微粒子、機能性試験 等

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50mg クリックワイズ用 1.0 mL

本剤の長期保存試験を含む安定性データについては、エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL の試験結果に準ずる。

(2) 加速試験**エンブレル皮下注用 10 mg**

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
25℃、暗所	密封透明 ガラス瓶	12 ヶ月	規格内

測定項目：性状、純度試験、水分 等

エンブレル皮下注用 25 mg

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
25℃、暗所	密封透明 ガラス瓶	24 ヶ月	測定結果は3 ヶ月まで規格の範囲内であった。6 ヶ月の時点で、確認試験の結果が規格に適合しなかった。また、高分子量成分の増加が認められた。

測定項目：性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、不溶性微粒子 等

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
25℃、暗所	密封透明 ガラス製 注射筒	12 ヶ月	測定結果は3 ヶ月まで規格の範囲内であった。6 ヶ月の時点で、純度試験においてエタネルセプトの切断体の量が規格を逸脱した。

測定項目：性状、純度試験、不溶性微粒子 等

エンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
25℃、暗所	密封透明 ガラス製 注射筒	12 ヶ月	測定結果は3 ヶ月まで規格の範囲内であった。6 ヶ月の時点で、純度試験においてエタネルセプトの切断体の量が規格を逸脱した。

測定項目：性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、不溶性微粒子 等

(3) 苛酷試験

エンブレル皮下注用 25 mg

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
40℃、暗所	密封透明 ガラス瓶	8週間	測定結果は6週間まで規格の範囲内であった。8週の時点で、確認試験の結果が規格に適合しなかった。また、高分子量成分の増加が認められた。
25℃、紫外/ 可視光を照射	密封透明 ガラス瓶 (未包装)	200 W・時間/m ² 及 び 120 万 lx・時間	規格内

測定項目：性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、不溶性微粒子* 等

*：40℃、暗所の試験では未実施

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
40℃、暗所	密封透明 ガラス製 注射筒	3ヵ月	測定結果は1ヵ月まで規格の範囲内であった。2ヵ月の測定時点で、純度試験においてエタネルセプトの切断体の量が規格を逸脱した。また、別の純度試験において、高分子量成分の量が規格を逸脱した。
5℃、紫外/ 可視光を照射	密封透明 ガラス製 注射筒 (市販包装)	200 W・時間/m ² 及 び 120 万 lx・時間	規格内

測定項目：性状、確認試験、浸透圧*、pH、純度試験、不溶性微粒子 等

*：40℃、暗所の試験では未実施

エンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
40℃、暗所	密封透明 ガラス製 注射筒	8週間	測定結果は2週間まで規格の範囲内であった。4週の測定時点で、純度試験において低分子量成分の量が規格を逸脱した。
5℃、紫外/ 可視光を照射	密封透明 ガラス製 注射筒 (未包装)	200 W・時間/m ² 及 び 120 万 lx・時間	純度試験において高分子量成分の量が規格を逸脱した。
5℃、紫外/ 可視光を照射	密封透明 ガラス製 注射筒 (市販包装)	200 W・時間/m ² 及 び 120 万 lx・時間	規格内
23℃、室内 蛍光灯下	密封透明 ガラス製 注射筒 (未包装)	12週間	規格内

測定項目：性状、確認試験*、浸透圧*、pH*、純度試験、不溶性微粒子* 等

*：23℃、室内蛍光灯下の試験でのみ未実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

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

溶解後の安定性：

エンブレル皮下注用 25 mg

日局 注射用水 1 mL に溶解後の安定性

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
5℃、暗所	密封透明ガラス瓶	48 時間	規格内
25℃、暗所	密封透明ガラス瓶	24 時間	規格内
25℃、紫外／可視光を照射	密封透明ガラス瓶	200 W・時間/m ² 及び 120 万 lx・時間	類縁物質の増加が認められた。また、比活性の低下が認められた。その他の測定項目では、変化は認められなかった。

測定項目：溶状、確認試験、pH*¹、純度試験、不溶性微粒子*² 等

*1：光に対する試験のみ実施

*2：光に対する試験のみ未実施

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

該当しない

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL

ニードルシールド（注射針キャップ）：天然ゴム

エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL

ニードルシールド（ペン先端部キャップ）：天然ゴム

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

ニードルシールド（注射針キャップ）：天然ゴム

<解説>

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL、エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

本剤の注射針キャップ及びペン先端部キャップは、ラテックスを含有しているため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合、注射針及びペン先端部のキャップへの接触あるいは本剤の投与により、過敏反応がおこることがあるので注意すること [「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.8」の項参照]。

(2) 包装

エンブレル皮下注用 10mg

4バイアル

エンブレル皮下注用 25mg

4バイアル

エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL

4シリンジ

エンブレル皮下注 50mg シリンジ 1.0mL

2シリンジ

エンブレル皮下注 25mg ペン 0.5mL

1キット

エンブレル皮下注 50mg ペン 1.0mL

1キット

エンブレル皮下注 25mg クリックワイズ用 0.5mL

1カセット（注射針：27 ゲージ）

エンブレル皮下注 50mg クリックワイズ用 1.0mL

1カセット（注射針：27 ゲージ）

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

エンブレル皮下注用 10mg・25mg

バイアル : 硬質ガラス

ゴム栓 : ブチルゴム

エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL・50mg シリンジ 1.0mL

シリンジバレル : 硬質ガラス、シリコン

27 ゲージ注射針 : ステンレススチール、シリコン

ニードルシールド (注射針キャップ) : 天然ゴム

リジッドキャップ : ポリプロピレン

プランジャーSTOPパー (ゴム栓) : 臭化ブチルゴム

プランジャーロッド : ポリプロピレン

バックストップアダプター : ポリプロピレン

エンブレル皮下注 25mg ペン 0.5mL・50mg ペン 1.0mL

シリンジバレル : 硬質ガラス、シリコン

27 ゲージ注射針 : ステンレススチール、シリコン

ニードルシールド (注射針キャップ) : 天然ゴム

リジッドキャップ : ポリプロピレン

プランジャーSTOPパー (ゴム栓) : 臭化ブチルゴム

医薬品・ワクチン用注入器 : アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン、ステンレス、ポリエステルエラストマー、ポリオキシメチレン

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

シリンジバレル : 硬質ガラス、シリコン

27 ゲージ注射針 : ステンレススチール、シリコン

ニードルシールド (注射針キャップ) : 天然ゴム

リジッドキャップ : ポリプロピレン

プランジャーSTOPパー (ゴム栓) : 臭化ブチルゴム

カセット (カートリッジ) : ポリカーボネイト、ステンレス、アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン、シリコン、リンケイ酸ガラス / 窒化物及び金、ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

エンブレル皮下注用 10mg・25mg

該当しない

エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL・50mg シリンジ 1.0mL

注射補助具：E グリップ

エンブレル皮下注 25mg ペン 0.5mL・50mg ペン 1.0mL

注射補助具：E ベース、E ハンドル

手さげ型 廃棄バッグ

エンブレル皮下注 25mg クリックワイズ用 0.5mL・50mg クリックワイズ用 1.0mL

専用注入器：エンブレルクリックワイズ（製造販売：PHC 株式会社）

手さげ型 廃棄バッグ

全製剤共通

廃棄ボックス

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

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

<解説>

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

国内においては、抗リウマチ薬（DMARD）が無効であった関節リウマチ患者を対象とした臨床試験を実施したが、これ以外の患者に対する有効性及び安全性は検討されていないことから、「効能又は効果」を「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」と設定した。また、その後実施した関節の構造的損傷の防止効果の評価を目的とした国内臨床試験の結果から、日本人における関節の構造的損傷の進展防止並びに臨床症状の改善に対する有効性が確認されたことから、「効能又は効果」を「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」と設定した。

○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

国内においては、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炎型若年性特発性関節炎患者を対象とした臨床試験を実施したが、これ以外の患者に対する有効性及び安全性は検討されていないことから、「効能又は効果」は「既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」と設定された。

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、

エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

<解説>

「V-1. 効能又は効果」エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg の解説参照

2. 効能又は効果に関連する注意

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

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

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

- 5.2 メトトレキサートの少量パルス療法を中核とする併用療法を行っても効果不十分あるいは治療不応の場合、本剤適応の可否を判断すること。
全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合のみに本剤を投与すること。

<解説>

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

- 5.2 既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎をより明確にするために、具体的に記載した。

また、全身型若年性特発性関節炎については、国内外の臨床試験において全身症状（発熱、発疹、リンパ節腫脹、心外膜炎、肝脾腫等）に対する有効性及び安全性は検討されていないことから、全身型若年性特発性関節炎患者には、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合のみに本剤を投与することと設定された。

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、

エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

5. 効能又は効果に関連する注意

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

<解説>

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg の解説参照

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

本剤を日本薬局方注射用水 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、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

本剤を日本薬局方注射用水 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）

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、

エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

6. 用法及び用量

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内における第Ⅱ相用量反応試験で、1 回 25 mg 週 2 回皮下注射した 3 ヶ月後の ACR20 改善率が 65.3%であり、米国での第Ⅲ相二重盲検比較試験で 1 回 25 mg 週 2 回皮下注射した 3 ヶ月後の ACR20 改善率 62%と類似し、また、薬物動態も国内と海外で皮下注射時の成績が類似したことにより、国内での第Ⅲ相二重盲検比較試験を実施せず、既存治療で効果不十分な関節リウマチに承認された。しかし、国内では 1 回 10mg 週 2 回皮下注射でも 3 ヶ月後の ACR20 改善率が 64.0%と有効性が認められたため、用法及び用量は 10～25mg を 1 日 1 回週 2 回の皮下注射とされた。

国内及び海外の第Ⅲ相検証試験において 50mg 週 1 回投与及び 25mg 週 2 回投与、並びに 25mg 週 1 回投与及び 10mg 週 2 回投与を比較したところ、25～50mg 週 1 回投与でも 10～25mg 週 2 回投与と同様の有効性が認められたため、2010 年 2 月に 25～50mg を 1 日 1 回、週 1 回の皮下注射の用法及び用量が追加承認された。関節破壊に関する国内第Ⅲ相検証試験 [JERA 試験 (315-JA)] において、10～25mg 週 2 回投与とメトトレキサート (MTX) 投与を比較したところ、MTX 投与に比べ高い関節破壊の進展抑制が認められた。この結果から、「関節の構造的損傷の防止を含む」が 2012 年 3 月に追加承認された。

「V-5. (3) 用量反応探索試験」及び「V-5. (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

全製剤共通

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3~4日間隔とすること。

7.2 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

<解説>

7.1 本剤の10 mg及び25 mg、週2回投与を検討した国内の関節リウマチ患者を対象とした臨床試験（第Ⅱ相用量反応試験）において、本剤の用法及び用量を、「週2回皮下注射を行う（原則として2日間隔をあけて、月曜日及び木曜日、もしくは火曜日及び金曜日、もしくは水曜日及び土曜日に投与）」と設定して試験を実施し、その有効性と安全性を確認している。このように、本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3~4日間隔とするよう、具体的な投与間隔を記載した。

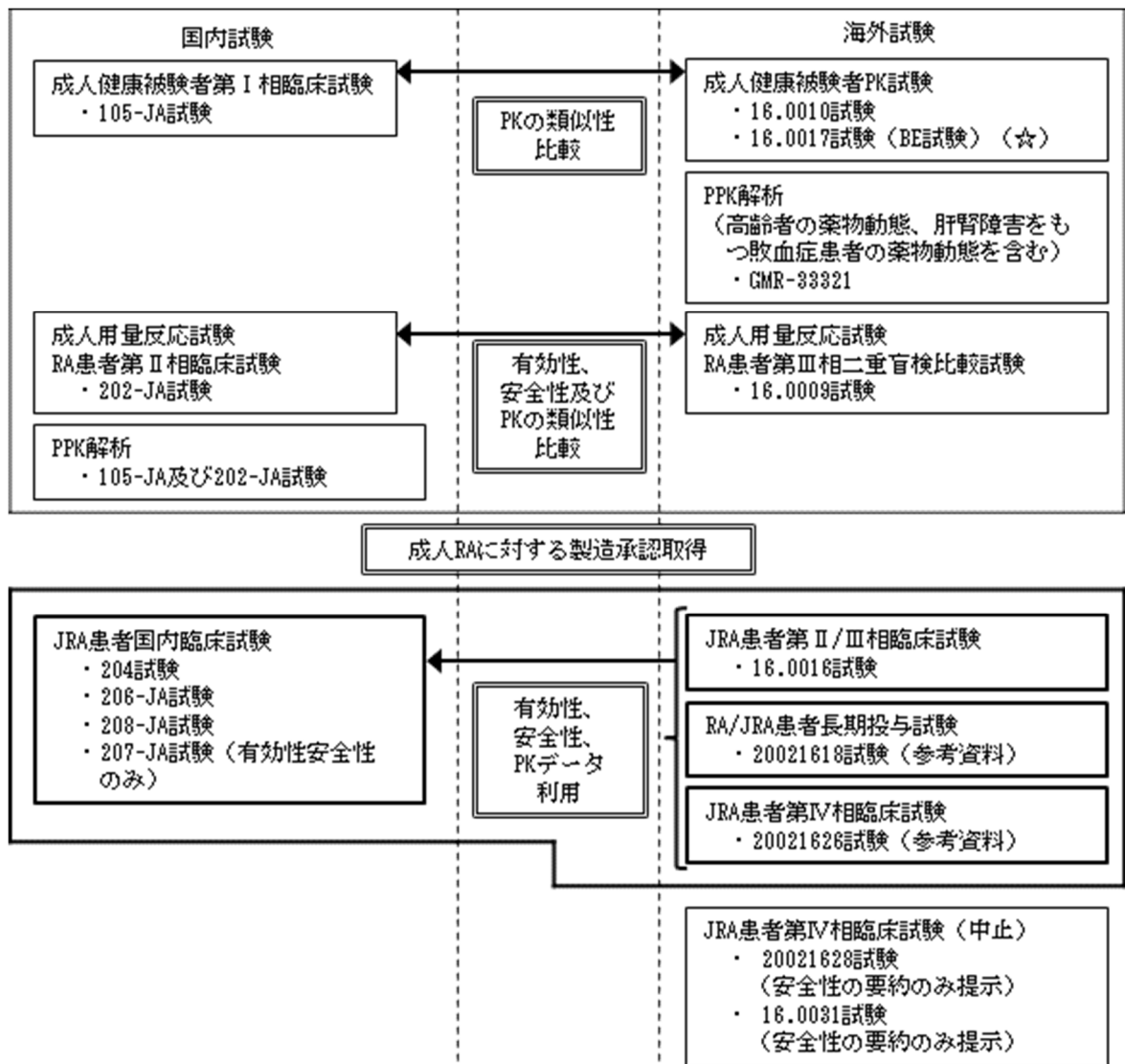
7.2 プラセボを対照とした海外臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）との併用により、効果の増強はみられず、かつ抗TNF製剤のみによる治療の場合に比べ副作用発現率が高かったとの結果が得られていることから、本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）との併用に関する注意喚起をしている^{1), 2)}。

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

- ・ 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）：
2009年4月より前の承認であるため、該当しない。
- ・ 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）に対する効能又は効果の追加：



☆：皮下及び静脈内投与の両投与経路による試験。他の試験は全て皮下投与による試験である。

：今回申請のデータパッケージ

治験実施 計画書番号	実施国	試験デザイン	用法及び用量 投与経路、期間	被験者数 (有効性評価対象)
204 (評価資料)	日本	第Ⅱ相、オープン、多施設共同	・本剤 0.4 mg/kg 週 2 回、皮下投与、12 週間、長期投与* *12週間投与終了時点で、有効性がみとめられ、かつ安全性上の問題がない被験者を長期投与に組み入れ、206-JA又は207-JA試験への移行まで投与を継続した。	多関節炎型若年性特発性関節炎患者： 22 例
206-JA (評価資料)	日本	第Ⅱ相、無作為化、二重盲検、多施設共同	本剤 0.2 mg/kg 又は 0.4 mg/kg 週 2 回、皮下投与、12 週間	多関節炎型若年性特発性関節炎患者： 12 例
208-JA (評価資料)	日本	第Ⅱ相、オープン、多施設共同	本剤 0.2 mg/kg 週 2 回、皮下投与、12 週間	多関節炎型若年性特発性関節炎患者： 13 例
16.0016 (評価資料)	米国	第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同 Part1：オープン Part2：無作為化、プラセボ対照、二重盲検	Part1：本剤 0.4 mg/kg 週 2 回、皮下投与、90 日間 Part2：本剤 0.4 mg/kg 又はプラセボ週 2 回、皮下投与、4 ヶ月又は疾患再燃まで	多発性関節炎の症状を呈する若年性特発性関節炎患者： Part1；69 例 Part2；51例
207-JA (評価資料)	日本	第Ⅱ相、オープン、多施設共同	本剤 0.4 mg/kg 又は 0.2 mg/kg 週 2 回、皮下投与、本邦における承認取得時まで	多関節炎型若年性特発性関節炎患者(本剤の治験参加経験者)： 32 例
20021618 (参考資料)	米国、カナダ	長期投与、オープン、多施設共同	本剤 10 mg 又は 25 mg (成人) 及び 0.4 mg/kg (小児) 週 2 回、皮下投与、少なくとも 1 年、最長 10 年まで	関節リウマチ及び若年性特発性関節炎患者(本剤の治験参加経験者)： 639 例 (成人 581 例、小児 58 例)
20021626 (参考資料)	米国、カナダ	第Ⅳ相、オープン、多施設共同	・本剤 0.4 mg/kg 週 2 回、皮下投与、36 ヶ月 ・MTX 少なくとも 10 mg/m ² /週、36 ヶ月 ・本剤 0.4 mg/kg 週 2 回、皮下投与 + MTX 少なくとも 10 mg/m ² /週、36 ヶ月	多関節炎型又は全身性関節炎型の若年性特発性関節炎患者： 594 例

MTX=メトトレキサート

- ・関節リウマチに対する用法及び用量の追加（「25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回」を追加）：

治験実施 計画書番号	実施国	試験デザイン	用法及び用量 投与経路、期間	被験者数 (有効性評価対象)
16.0036 (評価資料)	米国、カナダ	第Ⅲ相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同	・本剤 50 mg 週 1 回又は 25 mg 週 2 回、皮下投与、16 週間 ・プラセボ8週間、続いて本剤25 mg 週2回を8週間、皮下投与	DMARD 無効の関節リウマチ患者：420 例
321-JA (評価資料)	日本	第Ⅲ相、オープン、多施設共同	25 mg 週 2 回投与を 4 週間、続いて 50 mg 週 1 回投与を 8 週間皮下投与	関節リウマチ患者： 41 例
3324-JA (評価資料)	日本	第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、多施設共同	本剤 10 mg 週 2 回又は 25 mg 週 1 回皮下投与、12 週間	DMARD 無効の関節リウマチ患者：95 例

- ・関節リウマチに対する効能又は効果の追加 [「既存治療で効果不十分な場合の関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)」の下線部を追加] :

治験実施 計画書番号	実施国	試験デザイン	用法及び用量 投与経路、期間	被験者数 (関節評価対象)
JERA 試験 (315-JA 試験) (評価資料)	日本	第Ⅲ相、無作為化、二重 盲検、多施設共同、並行 群間比較	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤10 mg又は25 mg週2回、皮下投 与、52週間 ・MTX (6~8 mg/週) 12時間間隔で週 2~3回、分割経口投与、52週間 	MTX 以外の DMARD 無効 の関節リウマチ患者: 542 例
16.0012 (参考資料)	米国、 カナダ	第Ⅲ相、無作為化、二重 盲検・非盲検 (1年目: 二重盲検期間、2年目: 非盲検期間)、多施設共 同、並行群間比較	二重盲検期 (1年) <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 10 mg 又は 25 mg 週 2 回、皮 下投与 ・MTX (7.5~20 mg/週) 週 1 回、経 口投与 非盲検期 (1年) <ul style="list-style-type: none"> ・1年目 (二重盲検期) に割付けら れた投与群での治療を継続 	MTX による治療歴が ない DMARD 無効の活 動性早期関節リウマ チ患者:616 例
TEMPO 試験 (308-EU/AU 試験) (参考資料)	欧州、 オースト リア 他	第Ⅲ相、無作為化、実薬 対照、二重盲検、多施設 共同、並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 25 mg 週 2 回、皮下投与、最 長 3 年 ・MTX (7.5~20 mg/週) 週 1 回、経 口投与、最長 3 年 ・本剤 25 mg 週 2 回、皮下投与+ MTX (7.5~20 mg/週) 週 1 回、経 口投与、最長 3 年 	MTX 以外の DMARD による 治療で効果不十分な 活動性関節リウマチ 患者:638 例

MTX=メトトレキサート

注：本邦における関節リウマチに対するメトトレキサートの承認用法及び用量では、増量する場合は1週間
単位で16 mgまでである。

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験 (単回投与)

国内第Ⅰ相試験 (健康成人)

日本人健康成人 (各投与群 8 例) を対象に、本剤 10 mg、25 mg 及び 50 mg を単回皮下投与した。その結果、観察された有害事象はいずれも軽度で、重篤な有害事象は認められず、臨床検査値異常も軽度であり、いずれも、観察期間中あるいは追跡調査時までには回復した。また、全例において投与後の抗エタネルセプト抗体価は陰性であった。本試験の結果、安全性上特に問題となるものは認められず、本剤の忍容性は高いと考えられた。

(承認時資料：2005年1月)

(3) 用量反応探索試験

米国第Ⅱ相用量反応試験（外国人データ、関節リウマチ：16.0004 試験：週2回投与：凍結乾燥製剤のデータ）³⁾

DMARDの効果が減弱した活動性関節リウマチ患者における本剤の有効性及び安全性を検討し、適切な用量を設定する。

試験デザイン	二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、無作為化、多施設
対象	DMARDの効果が減弱した活動性関節リウマチ患者180例（有効性・安全性解析対象） プラセボ群：44例、0.25 mg/m ² 群：46例、2 mg/m ² 群：46例、16 mg/m ² 群：44例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の男女 ・過去の治療で、DMARD 1剤以上4剤以下で臨床的に改善がみられなかった患者 ・投与開始前4週間に、DMARDの投与を受けていない患者 ・ステロイド剤を使用している場合、プレドニゾン換算10 mg/日以下であり、ステロイド剤及びNSAIDsの用量が一定である患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・DMARDのウォッシュアウト開始前4週間に、ステロイド剤の関節内注入を受けた患者 等
試験方法	プラセボ群、本剤0.25 mg/m ² 群、2 mg/m ² 群、16 mg/m ² 群に割り付け、週2回、85日間皮下投与した。
評価項目	有効性：85日後のACR20 ^{a)} 等 安全性：有害事象、臨床検査 等

a) ACR コアセット⁴⁾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

<結果>

有効性

投与開始85日後のACR20は、プラセボ群14%（6/44例）、0.25 mg/m²群33%（15/46例）、2 mg/m²群46%（21/46例）、16 mg/m²群75%（33/44例）であり、有効性と投与用量との間に相関性が認められ、16 mg/m²群のACR20は他群と比較して有意に高かった（p<0.001、 χ^2 検定）。

表 投与開始85日後のACR20

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

安全性

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

重篤な副作用、投与中止例、発癌例、死亡例はなかった。安全性と用量との相関は認められず、16 mg/m²までの忍容性が確認された。

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 関節リウマチ

国内第Ⅱ相用量反応試験（週2回投与：202-JA試験：ブリッジング試験：凍結乾燥製剤のデータ）DMARD 無効の慢性関節リウマチ患者における本剤の有効性及び安全性を検討した。また、米国人のデータと日本人の用量反応性について類似性を検討し、外国臨床データが日本人に外挿可能であるか検討した。

試験デザイン	二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、無作為化、多施設
対象	DMARD 無効の関節リウマチ患者 有効性解析対象（FAS）147 例 プラセボ群：48 例、本剤 10 mg 群：50 例、25 mg 群：49 例 安全性解析対象 153 例 プラセボ群：50 例、本剤 10 mg 群：52 例、25 mg 群：51 例
主な登録基準	・20 歳以上 75 歳以下の男女 ・過去の治療において、DMARD 1 剤以上で改善がみられなかった患者 等
主な除外基準	・投与開始前 4 週間に、DMARD の投与を受けた患者 ・プレドニゾロン換算 10 mg/日を超えるステロイド剤の投与を受けている患者 ・添付文書の最大推奨用量を超える NSAIDs の投与を受けている患者 ・投与開始前 4 週間にステロイド剤・NSAIDs の投与量を変更した患者 等
試験方法	プラセボ群、本剤 10 mg 群、25 mg 群に割り付け、週 2 回、12 週間（3 ヶ月間）皮下投与した。
評価項目	有効性： 主要評価項目：12 週評価日の ACR20 ^{a)} 副次評価項目：2 週評価日の ACR20 ^{a)} 、12 週評価日の CRP、ESR の投与開始時からの変化率 等 安全性：有害事象、臨床検査 等
解析方法	有効性の主要解析として、3 ヶ月後の各群の ACR20 改善率について、Cochran-Armitage 検定を実施し片側有意水準 2.5% で有意であれば用量反応の増加傾向があるとした。3 群での検定結果が有意であった場合には、プラセボと 25mg を Fisher の直接確率法を用いて両側有意水準 5% で比較した。さらに、群間の対比較は 2 群間の差の 95% 信頼区間を算出して検討した。また、副次解析として、2 週後の ACR20 改善率及び 3 ヶ月後の ACR50 及び 70 改善率について、同様の解析を行った。欠測の場合は無効例として取り扱った。

a) ACR コアセット ⁴⁾ 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

<結果>

有効性

主要評価項目である 12 週評価日の ACR20 は、プラセボ群 6.3% (3/48 例)、10 mg 群 64.0% (32/50 例) 及び 25 mg 群 65.3% (32/49 例) であり、10 mg 群及び 25 mg 群はプラセボ群と比較して有意に高かった (p<0.001、Fisher の直接確立法)。10 mg 群と 25 mg 群には統計的な差は認められなかった。

表 12 週評価日の ACR20 (週 2 回投与)

投与量 (×2/週)	プラセボ	10 mg	25 mg
ACR20	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]

副次評価項目である 2 週評価日の ACR20 は、プラセボ群 2.1% (1/48 例)、10 mg 群 38.0% (19/50 例)、25 mg 群 36.7% (18/49 例) であった。また、12 週評価日における CRP 及び ESR の投与開始時からの変化率は、CRP はプラセボ群 17.3%、10 mg 群-47.9%、25 mg 群-65.4%、ESR はプラセボ群 6.8%、10 mg 群-32.0%、25 mg 群-32.2% であり、10 mg 群及び 25 mg 群ともにプラセボ群と比較して有意に CRP、ESR が低下した (CRP：順位に基づく ANOVA 検定、ESR：ANOVA 検定)。

安全性

副作用の発現率は、プラセボ群 54.0% (27/50 例)、10 mg 群 69.2% (36/52 例) 及び 25 mg 群 60.8% (31/51 例) であり、そのうち本剤投与群の主な副作用は、10 mg 群で注射部位反応 15.4% (8/52 例)、鼻咽頭炎 13.5% (7/52 例)、皮膚炎 7.7% (4/52 例)、25 mg 群で注射部位反応 15.7% (8/51 例)、鼻咽頭炎 11.8% (6/51 例)、注射部位紅斑 9.8% (5/51 例) であった。重篤な副作用は、プラセボ群に 1 例 (大腿骨頸部骨折)、25 mg 群に 2 例 3 件 (椎間板ヘルニア/腰部脊柱管狭窄、敗血症) 認められ、敗血症の 1 例は死亡に至った。副作用による投与中止例はプラセボ群 2 例 (皮膚及び皮下組織膿瘍、蕁麻疹)、10 mg 群 2 例 (皮膚炎、紫斑) であった。発癌例はなかった。

ブリッジング適合性

あらかじめ規定した有効性におけるブリッジング成立条件を全て満たし、安全性のプロフィールがブリッジング対象試験 16.0009 試験 (「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照) と差がないことが確認されたため、外国臨床データは日本人へ外挿が可能であると判断した。

(承認時資料: 2005 年 1 月)

米国第Ⅲ相用量反応試験（外国人データ、週2回投与：16.0009試験：ブリッジング対象試験：凍結乾燥製剤のデータ）⁵⁾

関節リウマチ患者に本剤10mg又は25mgを週2回6ヵ月間反復投与したときの有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、無作為化、多施設
対象	DMARDの効果が減弱した活動性関節リウマチ患者 有効性解析対象229例 プラセボ群：79例、本剤10mg群：73例、25mg群：77例 安全性解析対象234例 プラセボ群：80例、本剤10mg群：76例、25mg群：78例
主な登録基準	・18歳以上の男女 ・過去の治療で、1剤以上4剤以下のDMARDが無効であった患者等
主な除外基準	・DMARDウォッシュアウト開始前4週間に、ステロイド剤の関節内注入を受けた患者 ・投与開始前4週間に、DMARDの投与を受けた患者 ・プレドニゾロン換算10mg/日を超えるステロイド剤の投与を受けている患者 ・添付文書の最大推奨用量を超えるNSAIDsの投与を受けている患者等
試験方法	プラセボ群、本剤10mg群、25mg群に割り付け、週2回、6ヵ月間（26週間）皮下投与した。
評価項目	有効性： 主要評価項目：投与開始3ヵ月後のACR20 ^{a)} 副次評価項目：投与開始2週後及び6ヵ月後のACR20 ^{a)} 等 安全性：有害事象、臨床検査等
解析方法	有効性の主要評価項目及びその他の評価項目であるACR20及びACR50改善率は、時点毎にプラセボ、エンブレル10mg週2回投与及び25mg週2回投与の3群について、尤度比 χ^2 検定実施した（有意水準5%）。3群での検定結果が有意であった場合には、同様に2群間の比較を実施した。また、ACR70改善率については、Fisherの直接確率法により2群間の比較を実施した。欠測の場合は無効例として取り扱った。ACRの各コンポーネントの投与開始時からの変化率は、治療、治験実施医療機関及び治療と治験実施医療機関の交互作用を含む分散分析（ANOVA）により治療効果を検定した（有意水準5%）。3群での検定結果が有意であった場合には、2群間の比較を有意水準5%で実施した。なお、CRPについては、Kruskal-Wallis検定を用いた。欠測の場合はLOCFにより補完した。

a) ACRコアセット⁴⁾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

<結果>

有効性

主要評価項目である投与開始3ヵ月後のACR20は、プラセボ群23%（18/79例）、10mg群47%（34/73例）、25mg群62%（48/77例）であり、10mg群及び25mg群ともにプラセボ群と比較して有意に高かった（それぞれ $p=0.002$ 、 $p<0.001$ 、 χ^2 検定）。

副次評価項目である投与開始2週後のACR20は、それぞれ1%（1/79例）、18%（13/73例）、31%（24/77例）であった。また、6ヵ月後のACR20は、それぞれ11%（9/79例）、53%（39/73例）、60%（46/77例）であり、10mg群及び25mg群ともにプラセボ群と比較して有意に高く（ $p<0.001$ 、 χ^2 検定）、2週間後から効果の発現が認められた。

表 投与開始2週、3ヵ月、6ヵ月後のACR20

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

安全性

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は、プラセボ群 11.3% (9/80 例)、10 mg 群 28.9% (22/76 例) 及び 25 mg 群 25.6% (20/78 例) であり、そのうち本剤投与群の主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、10 mg 群で頭痛 5.3% (4/76 例)、鼻炎 3.9% (3/76 例)、発疹、脱毛症、咳嗽増加、下痢、嘔気各 2.6% (各 2/76 例)、25 mg 群で頭痛 5.1% (4/78 例)、発疹、そう痒症各 3.8% (各 3/78 例)、脱毛症、咳嗽増加各 2.6% (各 2/78 例) であった。重篤な副作用はプラセボ群に 1 例（気管支炎）認められ、投与中止となった。

投与部位反応は、プラセボ群 12.5% (10/80 例)、10 mg 群 43.4% (33/76 例) 及び 25 mg 群 47.4% (37/78 例) に発現した。また、感染症（因果関係を問わない）は、プラセボ群 37.5% (30/80 例)、10 mg 群 56.6% (43/76 例) 及び 25 mg 群 57.7% (45/78 例) に発現し、発現率が最も高かった感染症は上気道感染で、次いで副鼻腔炎、インフルエンザ症候群、咽頭炎、皮膚感染及び膀胱炎等であった。重篤なものはみられなかった。発癌例は 25 mg 群に 1 例（肺腺癌）に認められ、因果関係は否定されなかった。死亡例はなかった。

（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

欧州第Ⅲ相無作為二重盲検比較試験（外国人データ、週2回投与：308-EU試験）

関節リウマチ患者にメトトレキサート（MTX）単独投与、本剤単独投与、本剤+MTX併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。

試験デザイン	二重盲検、実薬（MTX）対照、無作為化、並行群間比較、多施設
対象	MTX以外のDMARDが無効の関節リウマチ患者682例（ITT） MTX群：228例、本剤25mg群：223例、本剤25mg+MTX群：231例
主な登録基準	・18歳以上の男女 ・MTX治療が適切と考えられる活動性リウマチ患者等
主な除外基準	・スクリーニング検査前6ヵ月間にMTXの治療を受けた患者 ・ベースライン検査前4週間以内にMTX以外のDMARDの投与を受けた患者 ・プレドニゾロン換算10mg/日を超えるステロイドの投与を受けている患者 ・複数のNSAIDsを使用している患者等
試験方法	MTX群、本剤群、本剤+MTX群に割り付け、本剤は週2回皮下投与した。 MTXは週7.5mgから開始し、52週間経口投与した。効果不十分例には週20mgまで増量した。
評価項目	有効性： 主要評価項目：24週間数値化ACRの時間積分値（ACR-N AUC）、手及び足のX線スコア（Total Sharp Score：TSS）のベースラインから52週間後までの変化量 副次評価項目：各評価日における数値化ACRの時間積分値（ACR-N AUC）等 安全性：有害事象、臨床検査等
解析方法	24週間のACR-N AUC：ANOVA、ベースラインから投与52週間までの総シャープスコアの変化：施設、MTX前治療及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とする共分散分析（順位変換したデータを使用）

<結果>

有効性

主要評価項目である24週後のACR-N AUCは、MTX群12.2、本剤群14.7、本剤+MTX群18.3であり、本剤群及び本剤+MTX群はMTX群と比較して有意に高い値であった（ $p < 0.01$ 、ANOVA検定）。52週間後におけるTSSの投与開始時からの変化は、MTX群2.80、本剤群0.52、本剤+MTX群-0.54であり、本剤群及び本剤+MTX群はMTX群と比較して有意に低く（それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、ANCOVA検定）、X線上で認められる関節破壊の進行を有意に抑制した。

副次評価項目である各評価日におけるACR-N AUCは、本剤+MTX群が本剤群及びMTX群に比べ有意に高い値であった。本剤群は32週間後評価までMTX群より高い値であったが、40、48及び52週間後評価で有意差は認められなかった。

安全性

副作用（感染症を除く）の発現率は、MTX群67.5%（154/228例）、本剤群70.4%（157/223例）、本剤+MTX群67.5%（156/231例）で、このうち重篤な副作用はMTX群16例、本剤群13例、本剤+MTX群8例であった。主な副作用はリンパ節症、高血圧、肝機能検査値異常、関節リウマチ、ALT（GPT）増加であった。

感染症全体の発現率は、MTX群64.5%（147/228例）、本剤群58.7%（131/223例）、本剤+MTX群66.7%（154/231例）であった。このうち重篤な感染症は、MTX群3.9%（9例）、本剤群2.7%（6例）、本剤+MTX群3.0%（7例）に発現し、主な感染症は化膿性関節炎、肺炎、蜂巣炎/膿瘍であった。

因果関係が否定できない死亡例はMTX群1例（肺塞栓症）に認められた。本試験では7例の悪性腫瘍が報告され、因果関係が否定できない悪性腫瘍は、本剤群3例（消化器癌、乳癌、皮膚メラノーマ）、本剤+MTX群2例（皮膚肥厚、皮膚癌）であった。

注1：本邦における関節リウマチに対するメトトレキサートの承認用法及び用量では、増量する場合は1週間単位で16mgまでである。

注2：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。（承認時資料：2005年1月）

国内第Ⅲ相試験 (25 mg 週 2 回投与と 50 mg 週 1 回投与の比較 : 321-JA 試験 : 凍結乾燥製剤のデータ)
 本剤の 25 mg 週 2 回投与により、疾患活動性が安定している関節リウマチ患者を対象として、25 mg を週 2 回 4 週間投与に続き、50 mg 週 1 回 8 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	オープン、多施設
対象	本剤の25 mg週2回投与で疾患活動性が安定している関節リウマチ患者 有効性解析対象41例 (mITT) 安全性解析対象42例
主な登録基準	・本剤 25 mg 週 2 回を 6 ヶ月以上継続投与中である患者 ・疾患活動性が軽度 (DAS28-4ER 値が 2.6 以上 4.0 以下) で安定 (投与開始前 4 ヶ月間の DAS28-4ER 値変化量が 0.6 以下) している患者 等
主な除外基準	ベースライン前 4 ヶ月以内に、2 種類以上の DMARD を併用した者 ベースライン前 4 ヶ月以内に、MTX、レフルノミド及びサラゾスルファピリジンを除く他の DMARD を併用した者 エタネルセプトによる治療を禁忌とする者 等
試験方法	本剤 25 mg を週 2 回、4 週間皮下投与した後、本剤 50 mg を週 1 回、8 週間皮下投与した。
評価項目	有効性： 主要評価項目：28 関節疾患活動性スコア (DAS28) の 4 週評価日 (25 mg 週 2 回投与終了時) と 12 週評価日 (50 mg 週 1 回投与終了時) の差 (平均値) 副次評価項目：腫脹関節数 (68 関節)、疼痛 (圧痛/運動痛) 関節数 (71 関節)、医師による全般評価、被験者による全般評価、朝のこわばりの持続時間、被験者による痛み の程度 (VAS)、被験者による全身状態 (VAS)、日本版 HAQ による QOL、CRP、ESR 安全性：有害事象 等
解析方法	有効性の主要解析として、DAS28 について、25mg 週 2 回投与 (4 週評価日) と 50mg 週 1 回投与 (12 週評価日) を比較した。有効性の類似性評価の基準は、国内第Ⅱ相用量反応試験での 8 週評価日のプラセボ投与と 25mg 週 2 回投与の DAS28 の変化量の差の 1/3 である 0.47 と設定し、4 週評価日と 12 週評価日の差が -0.47 ~ 0.47 の範囲内であった場合、エンブレル 25mg 週 2 回投与と 50mg 週 1 回投与の有効性は、臨床的に類似していると判断した。欠測データの補完は行わず、観察されたデータで評価した。

<結果>

有効性

4 週評価日 (25 mg 週 2 回投与終了時) 及び 12 週評価日 (50 mg 週 1 回投与終了時) の DAS28 (平均値) は、それぞれ 3.26 及び 3.13 であった。主要評価項目である 4 週評価日と 12 週評価日の DAS28 の差 (95%信頼区間) は、-0.10 (-0.25~0.06) であり、事前に規定した類似性評価の基準である -0.47~0.47 の範囲内であった。

投与群	25 mg 週 2 回投与	50 mg 週 1 回投与 (注)	50 mg 週 1 回投与 - 25 mg 週 2 回投与の差
DAS28 (平均値)	3.26	3.13	-0.10

(注) 50 mg 週 1 回に切り替えてから 8 週時点での評価

安全性

副作用 (感染症、投与部位反応を除く) の発現率は、25 mg 週 2 回群 2.4% (1/42 例)、50 mg 週 1 回群 12.2% (5/41 例) であった。主な副作用 (感染症、投与部位反応を除く) は、25 mg 週 2 回群で発疹 2.4% (1/42 例)、50 mg 週 1 回群で腹痛、口内乾燥、胃潰瘍、耳下腺腫大、末梢性浮腫、光線性皮膚症各 2.4% (各 1/41 例) であった。感染症の発現率は、25 mg 週 2 回群 2.4% (1/42 例)、50 mg 週 1 回群 17.1% (7/41 例) であった。投与部位反応 (因果関係を問わない) は、25 mg 週 2 回群では認められず、50 mg 週 1 回群で 2.4% (1/41 例) に認められた。死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。

(注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。)

(承認時資料：2010 年 2 月)

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験(10 mg 週 2 回投与と 25 mg 週 1 回投与の比較 : 3324-JA 試験)

日本人関節リウマチ患者に本剤 10 mg 週 2 回又は 25 mg 週 1 回を投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。

試験デザイン	二重盲検、無作為化、並行群間比較、多施設
対象	DMARD無効の関節リウマチ患者95例 (mITT、有効性及び安全性解析対象) 10 mg週2回群 : 47例、25 mg週1回群 : 48例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20～75 歳の男女 ・ 少なくとも 1 剤の DMARD が効果不十分であった患者 ・ ベースライン 4 週間以内に DMARD 投与を受けていない患者 等
主な除外基準	ベースライン前 4 週間以内に 2 種以上の NSAIDs、プレドニゾン換算 10 mg/日を超えるステロイドの投与を受けた患者 等
試験方法	本剤 10 mg 週 2 回群、25 mg 週 1 回群に割り付け、12 週間皮下投与した。
評価項目	有効性 : 主要評価項目 : 疾患活動性スコア (DAS) 28 のベースラインから 12 週評価日までの変化量 副次評価項目 : ACR20 ^{a)} 等 安全性 : 有害事象、臨床検査 等
解析方法	有効性の主要解析として、DAS28 について、10mg 週 2 回投与と 25mg 週 1 回投与の差を比較した。有効性の類似性評価の基準は、EULAR の「DAS28 の変化量が 0.6 以下は、臨床的に意義のある変化ではない」に基づき設定し、12 週評価日のベースラインからの変化量の差が、-0.6～0.6 の範囲内にあった場合、両投与群の臨床的有効性は同様であると判断した。欠測データは LOCF により補完した。

a) ACR コアセット ⁴⁾ 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

<結果>

有効性

主要評価項目である 12 週評価日の DAS28 のベースラインからの平均変化量 (標準偏差) は、10 mg 週 2 回群は 2.07 (1.21)、25 mg 週 1 回群は 2.25 (1.15) であった。10 mg 週 2 回群と 25 mg 週 1 回群の差 (95%信頼区間) は -0.18 (-0.66～0.30) で、両群で得られた結果は類似していることが示された (事前に規定した類似性評価の基準 : -0.6～0.6)。

評価日	DAS28 (平均値)		DAS28 (平均値) のベースライン (0 週評価日) からの変化量		DAS28 (平均値) の 10mg 週 2 回-25mg 週 1 回の差
	10mg 週 2 回投与	25mg 週 1 回投与	10mg 週 2 回投与	25mg 週 1 回投与	
ベースライン	6.43	6.45	-	-	-
12 週	4.36	4.19	2.07	2.25	-0.18

また、副次評価項目である ACR20 は 12 週評価日で 10 mg 週 2 回群 70.2% (33/47 例)、25 mg 週 1 回群 85.4% (41/48 例) であり、10 mg 週 2 回群と 25 mg 週 1 回群の差 (95%信頼区間) は、-15.2% (-31.7～1.2) で、ACR20 は両群で同様であった。

安全性

副作用 (感染症、投与部位反応を除く) の発現率は、10 mg 週 2 回群 17.0% (8/47 例)、25 mg 週 1 回群 22.9% (11/48 例) であり、そのうち主な副作用 (感染症、投与部位反応を除く) は、10 mg 週 2 回群で肝障害、発疹各 4.3% (各 2/47 例)、25 mg 週 1 回群で ALT 増加、AST 増加各 8.3% (各 4/48 例) であった。感染症の発現率は、10 mg 週 2 回群 21.3% (10/47 例)、25 mg 週 1 回群 8.3% (4/48 例) であった。重篤な感染症は 10 mg 週 2 回群 2 例 (帯状疱疹、蜂巣炎) に認められ、いずれも因果関係ありとされたが、転帰は回復であった (蜂巣炎の 1 例は中止)。投与部位反応 (因果関係を問わない) は、10 mg 週 2 回群 10.6% (5/47 例)、25 mg 週 1 回群 16.7% (8/48 例) に発現した。重篤な副作用 (感染症、投与部位反応を除く)、死亡例、発癌例はなかった。

(注 : 本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。)

(承認時資料 : 2010 年 2 月)

米国カナダ第Ⅲ相二重盲検比較試験（外国人データ、25 mg 週 2 回投与と 50 mg 週 1 回投与の比較：16.0036 試験）

関節リウマチ患者に本剤 50 mg 週 1 回を投与したときの有効性及び安全性の検討及び本剤 25 mg 週 2 回投与に対する非劣性を検証した。

試験デザイン	二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間比較、多施設
対象	DMARDが無効の関節リウマチ患者420例（ITT、有効性及び安全性解析対象） プラセボ群：53例、50 mg週1回群：214例、25 mg週2回群：153例
主な登録基準	・18歳以上の男女 ・投与28日前までにMTXを除く全てのDMARDによる治療を中止している患者等
主な除外基準	・プレドニゾン換算量として10 mg/日を超えるステロイドの投与を受けた患者 ・添付文書記載の最大推奨用量を超えるNSAIDsの投与を受けている患者 等
試験方法	プラセボ群、本剤 50 mg 週 1 回群、25 mg 週 2 回群に割り付けた。 本剤群は16週間皮下投与した。 プラセボ群はプラセボを週2回8週間皮下投与後、本剤 25 mg を週2回8週間皮下投与した。
評価項目	有効性： 主要評価項目：50 mg 週 1 回群及びプラセボ群の8週評価日のACR20 ^{a)} 副次評価項目：50 mg 週 1 回群及び25 mg 週 2 回群の8週評価日のACR20 ^{a)} の比較 安全性：有害事象、臨床検査 等
解析方法	主要解析である8週評価日での50 mg 週 1 回投与群とプラセボ投与群のACR20反応率の比較は、MTX併用を層別因子とするCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて実施した（有意水準：0.05）。同様に、8週評価日での25 mg 週 2 回投与群とプラセボ投与群、及び50 mg 週 1 回投与群及び25 mg 週 2 回投与群間のACR20反応率を比較した。さらに、16週評価日のACR20反応率、8及び16週評価日のACR50及びACR70反応率についても同様の方法で解析した。なお、各評価時点までに中止した患者については、ノンレスポnderとした。また、8週評価日のACR20反応率について、50 mg 週 1 回投与群と25 mg 週 2 回投与群の差の片側95%信頼区間下限値が、25 mg 週 2 回投与群とプラセボ群の差の50%を下回らない場合、50 mg 週 1 回投与群の25 mg 週 2 回投与群に対する非劣性が認められたと判断した。

a) ACR コアセット⁴⁾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

<結果>

有効性

主要評価項目である8週評価日のACR20は、50 mg 週 1 回群 50%（107/214例）、プラセボ群 19%（10/53例）であり、プラセボ群との有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-HaenszelのANOVA統計量）。また、25 mg 週 2 回群の8週評価日のACR20は49%（75/153例）であり、50 mg 週 1 回群との群間差（片側95%信頼区間）は1%（-7.7~∞）で、片側95%信頼区間の下限値が非劣性限界値（-15%）を上回ったことから、50 mg 週 1 回群の非劣性が検証された。

安全性

8週までの副作用の発現率は、プラセボ群 32.1%（17/53例）、50 mg 週 1 回群 38.3%（82/214例）、25 mg 週 2 回群 41.8%（64/153例）であり、そのうち本剤投与群の主な副作用は、50 mg 週 1 回群で注射部位反応 17.8%（38/214例）、発疹 5.1%（11/214例）、頭痛 3.7%（8/214例）、25 mg 週 2 回群で注射部位反応 17.0%（26/153例）、悪心 7.8%（12/153例）、頭痛 6.5%（10/153例）であった。16週までの副作用の発現率は、50 mg 週 1 回群 43.5%（93/214例）、25 mg 週 2 回群 47.7%（73/153例）であり、そのうち主な副作用は、50 mg 週 1 回群で注射部位反応 18.2%（39/214例）、発疹 6.1%（13/214例）、頭痛 4.7%（10/214例）、25 mg 週 2 回群で注射部位反応 18.3%（28/153例）、悪心 8.5%（13/153例）、頭痛 7.2%（11/153例）であった。

重篤な副作用は、50 mg 週 1 回群 2例（胃腸炎、気管支炎）、25 mg 週 2 回群 3例（錯乱、肺炎、気管支炎）に認められた。副作用による投与中止例は、プラセボ群の3例（心不全、咳嗽増加、倦怠感）、50 mg 週 1 回群の4例（悪心、静脈炎、光線過敏、注射部位反応）、25 mg 週 2 回群の3例（錯乱、膣モニリア症、気管支炎）に認められた。死亡例はなかった。

（承認時資料：2010年2月）

② 関節リウマチ（関節の構造的損傷に対する防止効果を評価した試験）

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験〔週2回投与：JERA試験（315-JA試験）：凍結乾燥製剤のデータ〕⁶⁾
日本人関節リウマチ患者に本剤又はメトトレキサート（MTX）を投与したときの関節の構造的損傷に対する有効性及び安全性を比較検討した。

試験デザイン	二重盲検、実薬（MTX）対照、無作為化、並行群間比較、多施設
対象	MTX以外のDMARD無効の関節リウマチ患者 関節評価解析対象542例（MTX群：171例、10 mg群：190例、25 mg群：181例） 有効性・安全性評価解析対象550例（MTX群：176例、10 mg群：192例、25 mg群：182例）
主な登録基準	・20～75歳の男女 ・少なくとも1剤のDMARDが効果不十分であった患者等
主な除外基準	・ベースライン評価前4週間以内にMTXを含むDMARD、プレドニゾロン換算で10 mg/日を超えるステロイドの投与を受けた患者 ・ベースライン検査前2週間以内に2種以上のNSAIDsの投与を受けた患者等
試験方法	MTX群、本剤10 mg群、25 mg群に割り付け、12ヵ月（52週）投与した。 それぞれ単独投与で、本剤は10 mg又は25 mgを週2回皮下投与し、MTXは6～8 mgを12±2時間間隔で週2～3回に分けて経口投与した。
評価項目	有効性： 主要評価項目：手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）の52週評価日のベースラインからの変化量 副次評価項目：ACR20 ^{a)} の24週評価日のベースラインからの変化量、ACR反応率等 安全性：有害事象等
解析方法	有効性の主要解析として、ベースラインから投与52週までの総シャープスコアの変化について、順位変換したデータにより、ベースライン時のスコアを共変量、施設、投与群及びMTXによる前治療の有無を因子とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて、投与群の効果を検定した（有意水準0.05）。副次評価項目である総シャープスコアの年間変化率は、施設及びMTXによる前治療の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel testを用いた。投与群の効果が有意であった場合、3群間での対比較を行った。欠測の場合は最終投与評価時点からの線形補完によって52週時の値とした。

a) ACR コアセット⁴⁾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

<結果>

有効性

主要評価項目であるベースラインから52週評価日までの関節破壊進展をmTSSで評価した結果、年換算変化量はMTX群と比較して10 mg群及び25 mg群で有意に小さく（いずれも $p < 0.0001$ 、共分散分析モデル）、本剤群は統計学的に有意に関節破壊の進展を抑制した。

表 52週評価日のmTSSのベースラインからの変化量

治療	MTX ^{b)}	10 mg 週2回	25 mg 週2回
症例数	171	190	181
mTSSのベースラインからの平均変化量 [標準誤差]	9.82 [1.16]	5.19 ^{a)} [0.93]	3.33 ^{a)} [0.73]
中央値	4.00	1.00	0.50

a) $p < 0.0001$ 対MTX群、共分散分析モデルを使用

b) 1週間に6～8mgを2～3回に分割して投与。

副次評価項目である本剤10 mg及び25 mg投与群のACR20は、24週評価日でそれぞれ77.0%（147/191例）、77.5%（141/182例）、52週評価日でそれぞれ75.9%（145/191例）、78.6%（143/182例）であり、MTX群では24週評価日で56.3%（99/176例）、52週評価日で62.5%（110/176例）であった。本剤群は、MTX群に比較しいずれも有意に高かった（24週MTX対10 mg・25 mg：いずれも $p < 0.0001$ 、52週MTX対10 mg： $p = 0.0035$ 、対25 mg： $p = 0.0007$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

安全性

副作用（感染症、投与部位反応を除く）の発現率は10 mg 群 41.7%（80/192 例）、25 mg 群 41.2%（75/182 例）及びMTX 群 43.8%（77/176 例）で、そのうち本剤投与群の主な副作用（感染症、投与部位反応を除く）は、10 mg 群でALT 増加 4.7%（9/192 例）、AST 増加 4.2%（8/192 例）、口内炎 3.6%（7/192 例）、25 mg 群でALT 増加 5.5%（10/182 例）、AST 増加 4.4%（8/182 例）、発疹 3.8%（7/182 例）であった。感染症の発現率は、10 mg 群 37.0%（71/192 例）、25mg 群 38.5%（70/182 例）及びMTX 群 36.4%（64/176 例）であった。投与部位反応（因果関係を問わない）は、10 mg 群で 20.8%（40/192 例）、25 mg 群で 20.3%（37/182 例）及びMTX 群で 1.7%（3/176 例）に発現した。重篤な副作用は10 mg 群 3 例（網膜剥離、尿路感染、肺炎）、25 mg 群 6 例（乳癌 2 例、発熱、亜急性甲状腺炎、流産、突発難聴各 1 例）、MTX 群 3 例（乳癌、四肢痛、前立腺癌）に認められ、死亡例はなかった。

（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

欧州・オーストラリア第Ⅲ相二重盲検比較試験〔外国人データ、週 2 回投与：TEMPO 試験（308-EU/AU 試験）〕⁷⁾

メトトレキサート (MTX) を除く少なくとも 1 剤の DMARD による治療で効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象に、本剤単独投与時及び MTX 併用時の本剤の有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	無作為化、実薬 (MTX) 対照、二重盲検、並行群間比較、多施設
対象	MTX 以外の DMARD1 剤以上で効果不十分であった活動性関節リウマチ患者 安全性評価解析対象 682 例 (MTX 単独投与群：228 例、本剤 25 mg 単独投与群：223 例、本剤 25 mg+MTX 併用投与群：231 例) 関節評価解析対象 638 例 (MTX 単独投与群：210 例、本剤 25 mg 単独投与群：211 例、本剤 25 mg+MTX 併用投与群：217 例)
主な登録基準	・罹病期間 6 ヶ月以上 20 年以内 ・スクリーニング時及びベースライン検査時の腫脹関節数及び圧痛関節数がそれぞれ 10 及び 12 関節以上で、かつ以下の 3 つの基準 (ESR が 28 mm/h 以上、CRP が 2.0 mg/dL 以上又は朝のこわばり感の継続時間が 45 分以上)のうちいずれかを満たす患者 等
主な除外基準	・スクリーニング検査前半年以内に MTX の投与歴を有する患者 ・過去に MTX の治療を受け MTX に関連した有書事象が見られた、又は有効性が認められなかった患者 等
試験方法	無作為に MTX 単独投与群、本剤 25 mg 単独投与群、本剤 25 mg+MTX 併用投与群に割り付けた。本剤は 25 mg を 1 週間に 2 回皮下投与し、MTX は週 7.5 mg から投与を開始し、効果不十分例には週 20 mg まで増量し、3 年間投与した。
評価項目	安全性：有害事象 等 有効性： 主要評価項目：投与後 12 ヶ月における TSS のベースラインからの変化量 投与後 24 週における ACR-N AUC の平均値 副次評価項目：erosion スコア・JSN スコアのベースラインからの変化量 等
解析方法	24 週間の ACR-N AUC：ANOVA、ベースラインから投与 52 週までの総シャープスコアの変化：施設、MTX 前治療及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とする共分散分析 (順位変換したデータを使用)

本邦における関節リウマチに対する MTX の承認用法及び用量では、増量する場合は 1 週間単位で 16 mg までである。

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。

<結果>

安全性

治験期間 (3 年間) を通しての有害事象 (感染症を除く) は、本剤 25 mg 単独投与群、MTX 単独投与群及び本剤 25 mg+MTX 併用投与群でそれぞれ 92.4% (206/223 例)、88.2% (201/228 例) 及び 90.9% (210/231 例) に認められた。副作用 (感染症を除く) は、それぞれ 78.0% (174/223 例)、75.0% (171/228 例) 及び 78.4% (181/231 例) であった。本剤単独投与群で 10% 以上に発現した副作用 (感染症を除く) は、注射部位反応 (22.0%)、腹痛 (13.5%)、頭痛 (11.7%)、悪心 (10.3%) であった。感染症は、本剤 25 mg 単独投与群、MTX 単独投与群及び本剤 25 mg+MTX 併用投与群でそれぞれ 74.0% (165/223 例)、78.1% (178/228 例) 及び 80.5% (186/231 例) に発現した。因果関係が否定できない死亡例は、本剤 25 mg 単独投与群 1 例 (心不全/急性肺水腫/心室性不整脈) と MTX 単独投与群 1 例 (単関節炎/肺塞栓症/敗血症症候群/血栓性静脈炎) に認められた。重篤な有害事象 (感染症を除く) は、本剤 25 mg 単独投与群 22.9% (51/223 例)、MTX 単独投与群 18.9% (43/228 例)、本剤 25 mg+MTX 併用投与群 23.4% (54/231 例) に認められ、重篤な感染症は、本剤 25 mg 単独投与群 6.7% (15/223 例)、MTX 単独投与群 8.3% (19/228 例)、本剤 25 mg+MTX 併用投与群 7.4% (17/231 例) に認められた。3 年間の試験で、最も多く発現した医学的に重要な感染症は、肺炎及び化膿性関節炎であった。

有効性

主要評価項目である投与後 12 ヶ月における TSS のベースラインからの変化量 (平均値) は、MTX 単独投与群と比較して本剤 25 mg 単独投与群及び本剤 25 mg+MTX 併用投与群で有意に小さかった (いずれも $p < 0.01$ 、施設、MTX 前治療の有無、ベースライン値及び投与群を共変量とした共分散分析)。また、本剤 25 mg+MTX 併用投与群の TSS のベースラインからの変化量 (平均値) は本剤 25 mg 単独投与群と比較して有意に小さかった ($p < 0.01$ 、施設、MTX 前治療の有無、ベースライン値及び投与群を共変量とした共分散分析)。

米国・カナダ第Ⅲ相二重盲検比較試験（外国人データ、週2回投与：16.0012試験：凍結乾燥製剤のデータ）⁸⁾

メトトレキサート (MTX) による治療歴がない DMARD 無効の活動性早期関節リウマチ患者を対象に、本剤の有効性（関節リウマチの活動性の改善及び関節の構造的損傷）及び安全性を MTX を対象として検討した。

試験デザイン	無作為化、二重盲検・非盲検（1年目：二重盲検期間、2年目：非盲検期間）、実薬（MTX）対照、並行群間比較、多施設
対象	MTX投与経験のないDMARD無効の活動性早期関節リウマチ患者 関節評価解析対象616例（MTX群：213例、10 mg群：199例、25 mg群：204例） 有効性・安全性評価解析対象632例（MTX群：217例、10 mg群：208例、25 mg群：207例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の男女 ・罹病期間3年以内の早期関節リウマチ患者 ・過去にMTXの投与を受けていない患者 ・DMARDを1剤以上使用していた場合、DMARDウォッシュアウト開始前に以下に示す関節リウマチ活動性を示す患者。また、これらDMARDは治験薬投与開始前4週間以上ウォッシュアウトする。 ・スクリーニング時又はウォッシュアウト開始時に、総疼痛関節数12個以上及び総腫脹関節数10個以上を有し、かつESR 28 mm/hr以上又はCRP 2.0 mg/dL以上あるいは朝のこわばりの持続時間が45分以上のうち、少なくとも一つを示す患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・DMARDウォッシュアウト開始前4週間に、他の治験薬の投与を受けた患者 ・スクリーニング又はDMARDウォッシュアウト開始前4週間に、ステロイド剤の関節内、軟部組織内注入又は筋肉内投与を受けた患者 等
試験方法	二重盲検期：MTX群、本剤10 mg群、25 mg群に割り付け、1年間投与した。それぞれ単独投与で、本剤は10 mg又は25 mgを1週間に2回皮下投与し、MTXは週7.5 mgから投与を開始し、効果不十分例には週20 mgまで増量した。非盲検期：1年目に無作為に割付けられた投与群で最大計24ヵ月間投与した。
評価項目	<p>有効性：</p> <p>主要評価項目：投与後6ヵ月におけるACR-N AUCの平均値 手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score:mTSS)の12ヵ月後のベースラインからの変化量</p> <p>副次評価項目：ACR20^{a)}、mTSS・erosionスコア・JSNスコアのベースラインからの変化量 等</p> <p>安全性：有害事象 等</p>
解析方法	有効性の主要解析として、投与後6ヵ月におけるACR-N AUCについては、順位変換したデータにより、投与群、罹病期間の層及びそれらの交互作用を因子とした分散分析モデルを用いて、投与群の効果を検定した（有意水準：0.05）。投与群の効果が有意であった場合、3群間での対比較を行った。また、mTSSの12ヵ月後のベースラインからの変化については、罹病期間の層、評価者、時間と罹病期間の層及び時間と投与群の交互作用を固定効果、切片と傾きに関する変量効果を被験者とする時間に対する回帰モデルにより2段階で評価した。まず、25mgのMTXに対する非劣性を評価し（非劣性マージン：1.2）、非劣性が認められた場合には優越性を評価することとした（有意水準：片側0.05）。

本邦における関節リウマチに対するMTXの承認用法及び用量では、増量する場合は1週間単位で16mgまでである。

a) ACR コアセット⁴⁾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

<結果>

有効性

6ヵ月後の数値化 ACR-N AUC (平均値) は、MTX 群 11.4、10 mg 群 13.1 及び 25 mg 群 15.6 であり、10 mg 群及び 25 mg 群は MTX 群に比べて有意に大きかった。25 mg 群の数値化 ACR-N AUC は、24ヵ月後までのどの時点においても MTX 群に比べて有意に大きく、12ヵ月以降は 10 mg 群に比べても有意に大きかった。

ACR-N AUC (平均値)

投与群	MTX 群	10 mg 群	25 mg 群
症例数	217	208	207*
投与開始から 3 ヶ月	3.9	5.4 [†]	6.3*
投与開始から 6 ヶ月	11.4	13.1 [†]	15.6*
投与開始から 12 ヶ月	20.1	21.1	25.71* [‡]
投与開始から 24 ヶ月	67.2	62.2	79.6* [‡]
3 から 24 ヶ月	63.3	56.8	73.3* [‡]
6 から 24 ヶ月	55.8	49.2	64.0 [‡]

* p<0.05 ; MTX vs. TNR-001 25 mg

[†] p<0.05 ; MTX vs. TNR-001 10 mg

[‡] p<0.05 ; TNR-001 10 mg vs. 25 mg

6ヵ月後の 25 mg 群の mTSS 及び erosion スコアは MTX に比べて有意に低く、また 12ヵ月後及び 24ヵ月後の 25 mg 群の mTSS 及び erosion スコアは、MTX 群と 10 mg の両群に対し有意に低かった。JSN (Joint space narrowing) スコアは、全ての投与群、特に 25 mg 群で低い値を示したが、各投与群間で有意な差は認められなかった。

Sharp 法による関節破壊進行度 (投与開始時からの変化値)

投与群	ベースラインからの変化量			p 値 ^{a)}		
	MTX ^{b)}	10 mg 週 2 回	25 mg 週 2 回	MTX 対 25 mg	10 mg 対 25 mg	
症例数	213	199	204			
6 カ 月	mTSS	1.07	0.76	0.48	0.002	0.246
	erosion スコア	0.71	0.43	0.27	0.002	0.376
	JSN スコア	0.36	0.33	0.20	0.269	0.808
12 カ 月	mTSS	1.74	1.44	0.77	<0.001	0.015
	[標準誤差]	[0.30]	[0.30]	[0.18]		
	erosion スコア	1.10	0.77	0.37	<0.001	0.037
24 カ 月	JSN スコア	0.64	0.67	0.04	0.125	0.214
	mTSS	3.16	2.54	1.33	0.001	0.032
	erosion スコア	1.86	1.44	0.66	0.001	0.027
	JSN スコア	1.31	1.10	0.67	0.123	0.163

a : 罹病期間で層別した van Elteren 検定

b : 1 週間に 20mg まで

安全性

有害事象（感染症及び投与部位反応を除く）は、10 mg 群、25 mg 群及びMTX 群でそれぞれ 95.7%（199/208 例）、96.1%（199/207 例）及び 96.3%（209/217 例）に認められ、副作用（感染症及び投与部位反応を除く）の発現率は、それぞれ 52.9%（110/208 例）、57.0%（118/207 例）及び 68.2%（148/217 例）であり、そのうち本剤投与群の主な副作用（感染症及び投与部位反応を除く）は、10 mg 群で頭痛 13.9%（29/208 例）、悪心 9.6%（20/208 例）下痢 7.7%（16/208 例）、25 mg 群で頭痛 10.6%（22/207 例）、悪心 9.2%（19/207 例）、浮動性めまい 7.7%（16/207 例）であった。重篤な副作用（感染症を除く）は、MTX 群 4 例（間質性肺炎 3 例、過量投与 1 例）、25 mg 群 4 例（うつ病、リンパ腫、無力症、消化器癌）に認められた。感染症（因果関係を問わない）は、10 mg 群、25 mg 群及び MTX 群でそれぞれ 75%（156/208 例）、79.7%（165/207 例）及び 80.6%（175/217 例）に発現した。本剤投与群で 10%以上に発現した感染症は、10 mg 群の上気道感染（感冒）（40.9%）、副鼻腔炎（19.2%）、インフルエンザ症候群（15.9%）、皮膚感染（14.4%）、気管支炎（11.5%）、膀胱炎（11%）及び膣炎（8.7%）、25 mg 群の上気道感染（感冒）（42.5%）、副鼻腔炎（18.4%）、皮膚感染（18.4%）、インフルエンザ症候群（18.4%）、膀胱炎（12.6%）及び気管支炎（10.6%）であった。投与部位反応は、10 mg 群、25 mg 群及び MTX 群でそれぞれ 30.8%（64/208 例）、38.2%（79/207 例）、及び 8.3%（18/217 例）に発現した。死亡例は本剤群に 3 例認められたが、いずれも因果関係が否定された。

（注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。）

（承認時資料：2012 年 3 月）

③ 若年性特発性関節炎患者

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（外国人データ：16.0016試験⁹⁾）

メトトレキサート（MTX）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に本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	2期、多施設 Part1：オープン試験 Part2：二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間比較
対象	活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者 Part1：有効性・安全性評価解析対象 69 例 Part2：Part1 で本剤のレスポンドと判定された患者（JRA30%DOI の基準を満たした患者） 有効性・安全性評価解析対象 51 例（プラセボ群 26 例、本剤群 25 例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 4 歳～17 歳 ・ 適正量の NSAIDs 及び少なくとも 10 mg/m²/週 の投与量の低用量 MTX による治療歴を有すること。 ・ スクリーニング時に、疾患活動性を有すること。疾患活動性を有するとは、腫脹関節 5 個以上及び LOM（動作制限）及び P/T（疼痛／圧痛）を伴う関節 3 個以上（活動関節は最低 5 個）とする。 ・ MTX に対し、治療抵抗性又は忍容性不良を示している患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 併用薬投与の制限条件を満たすことができない患者 等
試験方法	Part1：本剤 0.4 mg/kg（25 mg を上限とする）を週 2 回、90 日間皮下注射した。 Part2：プラセボ又は本剤 0.4 mg/kg（25 mg を上限とする）を週 2 回、最大 4 ヶ月間（210 日間）皮下注射した。Part1 と Part2 の間は投与を中断しなかった。
評価項目	<p>有効性：</p> <p>主要評価項目：Part2 での本剤継続投与又はプラセボ投与後の疾患再燃^{a)} 症例数</p> <p>副次評価項目：12 週評価日及び投与後 210 日までの ACR 改善基準による有効率（JRA30%DOI^{b)}） 等</p> <p>安全性：</p> <p>有害事象 等</p>
解析方法	Part1：3 ヶ月後の JIA30、JIA50 及び JIA70 改善率を算出した。 Part2：有効性の主要解析として、疾患が再燃した症例数の割合について、Mantel-Haenszel 検定（層別因子：治験実施医療機関及び活動性を有する関節数）により、エンブレルとプラセボを比較した（有意水準 5%）。再燃（3 ヶ月後時点からの有意な疾患の悪化）は、JIA コアセットの 6 項目中、3 項目以上で 30%以上の悪化、1 項目以下で 30%以上の改善、活動性を有する関節が最低 2 ヶ所あることと定義した。全般評価を用いて再燃を確立するには、スケール上で少なくとも 2 段階以上悪化が認められる場合とした。中止又は欠測により JIA30 の評価できない症例は無効例として取り扱った。また、各評価時点の JIA30、JIA50 及び JIA70 の改善率を評価した。

a) 再燃（90 日時点からの有意な疾患悪化）：

1. JRA コアセット¹⁰⁾ 6 項目中少なくとも 3 項目での 30%以上の悪化
2. JRA コアセットの評価項目における 6 項目中 1 項目以下の 30%以上の改善、及び活動関節数（腫脹又は LOM 及び疼痛／圧痛）が最低 2 ヶ所あること

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

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

<結果>

有効性

主要評価項目：

Part2 での再燃は本剤群で 28% (7/25 例)、プラセボ群で 81% (21/26 例) にみられ、プラセボ群での疾患再燃症例数は、本剤群に比べて有意に多かった ($p=0.0030$ 、Mantel-Haenszel 検定)。

副次評価項目：

Part1 での 12 週評価日の JRA30%DOI は 74% (51/69 例) であった。

Part2 での投与後 210 日までの JRA30%DOI は本剤群で 80% (20/25 例)、プラセボ群で 35% (9/26 例) であり、本剤群ではプラセボ群に比較し効果の持続性が認められた。

安全性

Part1 で副作用 (感染症及び投与部位反応を除く) の発現率は、39.1% (27/69 例) であり、主な副作用は、頭痛 13.0% (9/69 例)、鼻炎 11.6% (8/69 例)、嘔吐 7.2% (5/69 例) であった。投与部位反応の発現率は 37.7% (26/69 例) であり、感染症 (因果関係を問わない) の発現率は、62.3% (43/69 例) であった。Part2 で副作用 (感染症及び投与部位反応を除く) の発現率は、本剤群 28.0% (7/25 例)、プラセボ群 19.2% (5/26 例) であった。そのうち本剤群でみられた主な副作用は、頭痛、鼻炎各 12.0% (各 3/25 例) であった。投与部位反応の発現率は、本剤群 4.0% (1/25 例)、プラセボ群 3.8% (1/26 例) であり、感染症 (因果関係を問わない) の発現率は、本剤群 60.0% (15/25 例)、プラセボ群 30.8% (8/26 例) であった。

死亡例、重篤な副作用は認められなかった。

(注：本試験では、感染症及び投与部位反応は、他の事象とは別に集計された。)

国内第Ⅱ相試験 (206-JA 試験)

多関節型若年性特発性関節炎患者に本剤 0.2 mg/kg 又は 0.4 mg/kg を週 2 回投与したときの有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	二重盲検、無作為化、並行群間比較、多施設
対象	多関節型若年性特発性関節炎患者 12 例 (FAS) 0.2 mg/kg 群：6 例、0.4 mg/kg 群：6 例
主な登録基準	先行する国内第Ⅱ相試験 (204 試験) で本剤 0.4 mg/kg の週 2 回皮下投与を 48 週以上受け、若年性特発性関節炎の兆候及び症状が安定しており、かつ安全性に問題のない患者 等
主な除外基準	併用薬投与の制限条件を満たすことができない患者 等
試験方法	本剤 0.4 mg/kg の週 2 回皮下投与を継続投与する群と 0.2 mg/kg の週 2 回皮下投与に切り替えた群に割り付け、12 週間投与した。
評価項目	有効性： 主要評価項目：12 週後の ACR 改善基準による有効率 (JRA30%DOI ^{a)}) 副次評価項目：12 週後の JRA50%DOI ^{a)} 、JRA70%DOI ^{a)} 等 安全性：有害事象、副作用 等
解析方法	主要評価項目及び副次的評価項目を評価日ごとに要約した。有効性の主要評価期間は 12 週評価日までとした。12 週評価日までの観測値が欠測の場合、ベースライン評価日以外で、直前に観測したデータで後の評価日を補完する LOCF アプローチを適用した。

a) JRA30%DOI、JRA50%DOI 又は JRA70%DOI を達成したと判断するには、以下の 2 項目全てを満たす必要がある：

1. JRA コアセット¹⁰⁾ 6 項目中 3 項目以上でベースラインから 30%、50% 又は 70% 以上の改善が認められる
2. JRA コアセットの評価項目におけるベースラインからの 30% 以上の悪化が 6 項目中 1 項目までであること

<結果>

有効性

主要評価項目である12週評価日のJRA30%DOIの改善基準に達した症例は、0.2 mg/kg 群で6例中5例、0.4 mg/kg 群で6例中4例であった。

副次評価項目である12週評価日のJRA50%DOIの改善基準に達した症例は0.2 mg/kg 群で6例中5例、0.4 mg/kg 群で6例中4例であり、JRA70%DOIの改善基準に達した症例は、0.2 mg/kg 群で6例中5例、0.4 mg/kg 群で6例中3例であった。

安全性

副作用は、0.2 mg/kg 群は6例中3例6件、0.4 mg/kg 群は6例中5例15件に認められた。感染症の副作用は0.2 mg/kg 群の6例中3例、0.4 mg/kg 群の6例中5例に認められ、最も多い副作用は鼻咽頭炎（0.2 mg/kg 群2例、0.4 mg/kg 群4例）であった。死亡例、重篤な有害事象、副作用による投与中止例、発癌例は認められなかった。

このように、有効性及び安全性は両群間に大きな差は認められなかった。

（承認時資料：2009年7月）

国内第Ⅱ相試験（204 試験）

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者（5～17 歳）を対象としたオープン試験（有効性主要解析対象症例数 22 例）において、本剤 0.4 mg/kg（25 mg を上限）を週 2 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	オープン、多施設
対象	多関節型若年性特発性関節炎患者 22 例（FAS）
主な登録基準	スクリーニング時に疾患の活動性を有すること。疾患活動性を有するとは腫脹関節数は 5 関節以上で、かつ、疼痛又は圧痛を伴う動作制限を有する関節が 3 関節以上とする。 等
主な除外基準	併用薬投与の制限条件を満たすことができない患者 等
試験方法	本剤 0.4 mg/kg の週 2 回皮下投与にて 12 週間及び長期投与した。
評価項目	有効性： 主要評価項目：12 週後の ACR 改善基準による有効率（JRA30%DOI ^{a)} ） 副次評価項目：12 週後の JRA50%DOI ^{a)} 、JRA70%DOI ^{a)} 等 安全性：有害事象、副作用 等
解析方法	有効性の主要解析として、12 週評価日までの評価日ごとに JIA30 改善率を算出した。中止又は欠測により JIA30 の評価できない症例は無効例として取り扱った。また、JIA50 及び JIA70 改善率について同様の解析を行った。JIA コアセット、その他の活動性評価項目及び DAS28 について、12 週評価日までの各評価日ごとに、要約統計量を算出した。中止又は欠測等の場合、LOCF によりデータを補完した。

a) JRA30%DOI、JRA50%DOI 又は JRA70%DOI を達成したと判断するには、以下の 2 項目全てを満たす必要がある：

1. JRA コアセット¹⁰⁾ 6 項目中 3 項目以上でベースラインから 30%、50% 又は 70% 以上の改善が認められる
2. JRA コアセットの評価項目におけるベースラインからの 30% 以上の悪化が 6 項目中 1 項目までであること

<結果>

有効性

12 週評価日の「ACR 改善基準による有効率（JRA30%DOI）」は 90.9%（20/22 例）であった。

12 週評価日の JRA30%DOI

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

安全性

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

（承認時資料：2009 年 7 月）

国内第Ⅱ相試験（208-JA 試験）

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者（5～17 歳）を対象としたオープン試験（有効性主要解析対象症例数 13 例）において、本剤 0.2 mg/kg（12.5 mg を上限）を週 2 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	オープン、多施設
対象	多関節型若年性特発性関節炎患者 13 例（FAS）
主な登録基準	スクリーニング時に疾患の活動性を有すること。疾患活動性を有するとは腫脹関節数は 5 関節以上で、かつ、疼痛又は圧痛を伴う動作制限を有する関節が 3 関節以上とする。等
主な除外基準	併用薬投与の制限条件を満たすことができない患者 等
試験方法	本剤 0.2 mg/kg の週 2 回皮下投与にて 12 週間投与した。
評価項目	有効性： 主要評価項目：12 週後の ACR 改善基準による有効率（JRA30%DOI ^{a)} ） 副次評価項目：12 週後の JRA50%DOI ^{a)} 、JRA70%DOI ^{a)} 等 安全性：有害事象、副作用 等
解析方法	有効性の主要解析として、12 週評価日までの評価日ごとに JIA30 改善率を算出した。中止又は欠測により JIA30 の評価できない症例は無効例として取り扱った。また、JIA50 及び JIA70 改善率について同様の解析を行った。JIA コアセット、その他の活動性評価項目及び DAS28 について、12 週評価日までの各評価日ごとに、要約統計量を算出した。中止又は欠測等の場合、LOCF によりデータを補完した。

a) JRA30%DOI、JRA50%DOI 又は JRA70%DOI を達成したと判断するには、以下の 2 項目全てを満たす必要がある：

1. JRA コアセット¹⁰⁾ 6 項目中 3 項目以上でベースラインから 30%、50%又は 70%以上の改善が認められる
2. JRA コアセットの評価項目におけるベースラインからの 30%以上の悪化が 6 項目中 1 項目までであること

<結果>

有効性

12 週評価日の JRA30%DOI は 92.3%（12/13 例）であった。

12 週評価日の JRA30%DOI

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

安全性

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

（承認時資料：2009 年 7 月）

2) 安全性試験

① 関節リウマチ

国内長期投与試験（週2回投与：310JA試験）

日本人関節リウマチ患者に本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。

試験デザイン	非盲検、多施設
対象	DMARD 無効の慢性関節リウマチ患者 132 例
主な登録基準	国内第Ⅱ相用量反応試験（202-JA 試験）で12週間の投与を終了した又はプラセボ、本剤 10 mg を投与されたが効果不十分で中止した関節リウマチ患者 等
主な除外基準	プレドニゾロン換算 10 mg/日を超えるステロイド剤の併用投与が必要な患者 等
試験方法	本剤 25 mg を1週間に2回、皮下投与した。指定日まで可能な限り投与を続けた。
評価項目	安全性：有害事象 有効性：3ヵ月及び6ヵ月後のACR20 ^{a)} 等

a) ACR コアセット⁴⁾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

<結果>

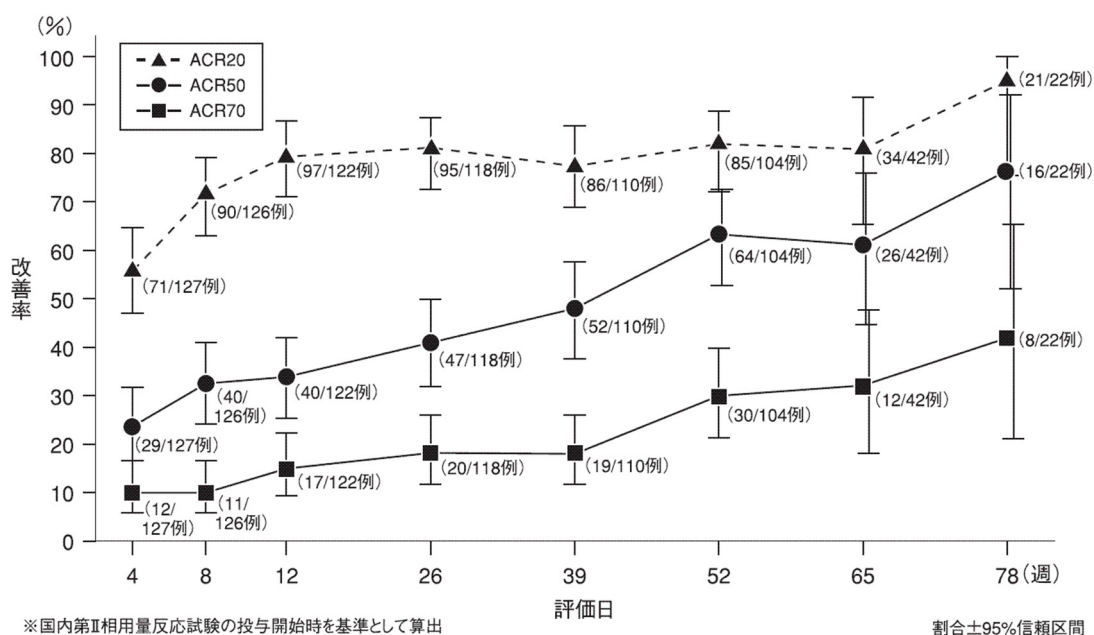
安全性

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は96.2%（127/132例）237件に認められ、副作用の発現率は90.9%（120/132例）であった。重篤な副作用は、13例20件（胃腸炎、肺炎各2件、うっ血性心不全、上室性頻脈、慢性膵炎、発熱、細菌性膿瘍、インフルエンザ、間質性肺炎、腎盂腎炎、脱水、滑膜炎、胃癌、下咽頭癌、皮膚の新生物、三叉神経痛、喘息、皮膚炎各1件）で、このうち投与中止に至った症例は4例5件（うっ血性心不全、間質性肺炎、肺炎、下咽頭癌病期、皮膚の新生物）であった。死亡例はなかった。

有効性

先行した国内第Ⅱ相用量反応試験（202-JA 試験）の投与開始時測定値を基準値とした場合の78週にわたるACR改善率（%）の推移は、以下のとおりであった。52週後のACR20、ACR50及びACR70は、それぞれ81.7%（85/104例）、61.5%（64/104例）、28.8%（30/104例）であった。

図 ACR 改善率（%）の推移



（承認時資料：2005年1月）

② 若年性特発性関節炎患者

国内第Ⅱ相試験（204 試験）

国内第Ⅱ相試験（204 試験）（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）で主要評価期間 12 週間の投与を終了し、有効性が確認され、かつ安全性上の問題のない若年性特発性関節炎患者を対象に、引き続き投与を継続して有効性と安全性を検討した。

試験デザイン	長期投与、オープン試験、多施設
対象	12 週評価を完了した若年性特発性関節炎患者 20 例全例 22 例（12 週以降投与継続 22 例、96 週まで投与 18 例）
主な登録基準	・ 5～17 歳の男女 ・ MTX 治療抵抗性又は忍容性不良の若年性特発性関節炎患者 等
主な除外基準	・ プレドニゾン換算 0.2 mg/kg/日を超えるステロイドの投与を受けている患者 ・ アメリカリウマチ学会基準で機能分類Ⅳに該当する者 等
試験方法	本剤 0.4 mg/kg（25 mg 上限）を 1 週間に 2 回、皮下投与した。 投与期間は、最長 108 週（4 例）で、18 例が 96 週まで投与を継続した。
評価項目	安全性：有害事象 等 有効性：12 週後の ACR 改善基準による有効率（JRA30%DOI ^{a)} ） 等

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

1. JRA コアセット¹⁰⁾6 項目中 3 項目以上でベースラインから 30%以上の改善が認められる
2. JRA コアセットの評価項目におけるベースラインからの 30%以上の悪化が 6 項目中 1 項目までであること

<結果>

安全性

長期投与期間（主要評価期間 12 週を含む）において、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 100%（22/22 例）237 件に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎 86.4%（19/22 例）、注射部位反応 77.3%（17/22 例）、胃腸炎 50.0%（11/22 例）、インフルエンザ及び便秘各 40.9%（9/22 例）、鼻漏及び頭痛各 36.4%（8/22 例）、注射部位出血 27.3%（6/22 例）、上気道感染、ヘモグロビン減少、下痢、腹痛及び発疹各 22.7%（5/22 例）等であった。重篤な副作用は 2 例（蜂巣炎、マイコプラズマ性肺炎）であり、有害事象による投与中止例、発癌例、死亡例はなかった。

有効性

12 週投与終了時の JRA30%DOI（20/22 例、90.9%）は、96 週評価時まで維持された（17/18 例、94.4%）。

（承認時資料：2009 年 7 月）

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

関節リウマチ

①エンブレル皮下注用 25 mg：使用成績調査（登録期間：2005 年 3 月～2008 年 4 月、全例調査）*1

日常診療において、関節リウマチ患者（既存治療で効果不十分な場合に限る）にエンブレル皮下注用 25 mg を承認用法及び用量の通りに投与したときの、安全性、有効性の把握を目的として使用成績調査を実施した。

安全性評価対象 13983 例における副作用発現率は 26.6%（3721 例）であり、主な副作用は、注射部位反応 4.4%（609 例）、発疹 2.2%（307 例）、鼻咽頭炎 1.7%（243 例）、肝機能異常 1.6%（228 例）、発熱 1.6%（222 例）、上気道の炎症 1.5%（203 例）であった。これらの副作用発現率は承認時までの臨床試験を上回らなかったが、「肝胆道系障害」の副作用は本調査でのみ認められた。重篤な副作用の発現率は 4.6%（639 例）であり、承認時までの臨床試験と大きく異なる傾向は認められなかった。安全性に影響を及ぼす背景要因としては、性別（女性）、アレルギー歴、合併症（肝障害、腎障害、血液障害、心疾患、感染症、呼吸器疾患、糖尿病）、副腎皮質ホルモン剤の使用歴、罹病期間において背景因子を有する又は罹病期間が長い場合に副作用発現率が高くなる傾向が見られた。また、自己投与例は 55.6%（7768 例）であり、自己投与症例の副作用発現率は医師による投与症例と同程度であった。

有効性評価対象 12894 例における DAS28-ESR に基づく有効率は、投与開始後 4 週で 77.2%（3808/4930 例）、8 週で 80.6%（4671/5797 例）、12 週で 81.7%（5032/6156 例）、16 週で 82.0%（5188/6324 例）、20 週で 82.6%（5314/6435 例）、24 週で 83.8%（6124/7310 例）であった。

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害患者及び肝機能障害患者）について、安全性及び有効性を検討したところ、いずれも新たな対応が必要となる特段の問題は認められなかった。副作用発現率は小児 1/11 例、高齢者 28.1%（1335/4756 例）、腎機能障害患者 34.4%（191/556 例）、肝機能障害患者 40.3%（264/655 例）であった。また、登録時の妊娠例はなかったが、本調査登録後、切迫流産（重篤）を起こした 1 例が収集された。

②エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg、エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL：特定使用成績調査

i) 長期使用に関する特定使用成績調査（登録期間：2007 年 6 月～2011 年 9 月）*1

日常診療において、関節リウマチ患者（既存治療で効果不十分な場合に限る）にエンブレルを承認用法及び用量の通りに投与したときの、長期使用時の悪性腫瘍の発現状況を含む安全性、有効性の把握を目的として特定使用成績調査を実施した。

安全性評価対象 675 例における本剤投与期間の中央値は 940 日であった。副作用発現率は 37.9%（256 例）であり、承認時までの長期投与の臨床試験の副作用発現率 95.6%（129/135 例）を上回らなかった。その主な副作用は、注射部位反応 4.4%（30 例）、鼻咽頭炎 3.3%（22 例）、気管支炎及び上気道の炎症各 3.0%（各 20 例）、肺炎及び帯状疱疹各 1.9%（各 13 例）、発疹 1.8%（12 例）、そう痒症及び間質性肺疾患各 1.5%（各 10 例）であった。また、悪性腫瘍の副作用発現率は 1.8%（12 例）であり、本剤の承認時までの長期投与試験の悪性腫瘍発現率と同程度であり、使用成績調査と異なる傾向は認められなかった。重篤な副作用の発現率は 8.9%（60 例）であり、副作用の発現状況は使用成績調査と異なる傾向は認められなかった。発現時期別の副作用発現率は、1 年以内 27.3%（184/675 例）、1 年超 2 年以内 18.9%（90/475 例）、2 年超 3 年以内 11.6%（43/372 例）であり、長期使用により副作用発現率が上昇する傾向は認められなかった。

有効性評価対象 582 例における有効率は、6 ヶ月後で 84.2%（448/532 例）、1 年後で 82.7%（467/565 例）、1 年 6 ヶ月後で 79.8%（459/575 例）及び 2 年後で 82.1%（473/576 例）とほぼ一定に推移し、使用成績調査と異なる傾向は認められなかった。

自己投与の有無別及び特別な背景を有する患者（高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）における安全性・有効性は、使用成績調査と異なる傾向は認められなかった。本剤投与開始時の妊娠例は収集されなかったが、本剤中止症例のうち、理由が妊娠であった症例が6例認められ、そのうち4例は、本剤投与中に妊娠が確認され中止した。本剤中止時における妊娠期間はそれぞれ5週、6週、11週、3ヵ月であり、いずれの症例も本剤投与中の有害事象の発現は認められなかった。分娩までの詳細調査が可能であった2例はいずれも自然分娩で先天性異常は認められなかった。

本調査開始2年後に週1回50mgの用法及び用量が承認されたことを受け、本調査において25mg週2回投与から50mg週1回投与に切り替えた症例（切替え例）は、安全性評価対象675例47例（7.0%）であった。切替え例の副作用発現率は43.9件/100人・年であり、非切替え例の32.8件/100人・年よりも高かったが、50mg週1回投与時の副作用発現状況は20.1件/100人・年と、切替え前の48.7件/100人・年を上回らなかった。用法及び用量の変更に関して、新たに安全性上特記すべき事項は認められなかった。

- ii) 10mg週2回投与から25mg週1回投与への変更に関する特定使用成績調査（登録期間：2010年8月～2011年12月）^{*1}

日常診療において、関節リウマチ患者（既存治療で効果不十分な場合に限る）においてエンブレル10mg週2回投与から25mg週1回投与に変更したときの、安全性、有効性の把握を目的として特定使用成績調査を実施した。

安全性評価対象3例のうち2例3件に副作用が発現し、内訳は、注射部位反応（非重篤）2件、肺炎（重篤）1件で、転帰は全て軽快であった。

有効性評価対象3例全てが「有効」と評価された。

*1：エンブレル皮下注用10mg・25mg、エンブレル皮下注25mgシリンジ0.5mL・50mgシリンジ1.0mL再審査報告書（平成29年8月8日）

https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2017/P20171019001/671450000_21700AMY00005_A100_2.pdf

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）

エンブレル皮下注用10mg・25mg：使用成績調査（登録期間：2009年7月～2012年6月、全例調査）^{*2}

日常診療において、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）にエンブレル皮下注用10mg・25mgを承認用法及び用量の通りに投与したときの、安全性、有効性の把握を目的として使用成績調査を実施した。

安全性評価対象102例における副作用発現率は21.6%（22例）であり、主な副作用は、感染症6.9%（インフルエンザ3例、咽頭炎2例、胃腸炎及びウイルス性胃腸炎各1例）、上気道の炎症5.9%（6例）、注射部位反応4.9%（5例）、皮膚炎及びALT増加各2.0%（各2例）であった。承認時までの臨床試験と比較して虹彩炎、下痢及びびび瘡各1.0%（各1例）は本調査でのみ認められた。重篤な副作用は下痢1.0%（1例）であった。安全性に影響を及ぼす背景因子は認められなかった。

有効性評価対象87例におけるEULAR DAS28（4/ESR）に基づく有効率は、投与4週72.0%（18/25例）、8週73.3%（22/30例）、12週71.0%（22/31例）、16週75.0%（24/32例）、20週73.5%（25/34例）及び24週63.0%（29/46例）であった。

特別な背景を有する患者（小児及び肝機能障害患者）における安全性及び有効性は、いずれも新たな対応が必要となる特段の問題は認められず、副作用発現率は小児24.2%（15/62例）、肝機能障害患者1/1例であった。

*2：エンブレル皮下注用10mg・25mg再審査報告書（平成29年2月14日）

https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2017/P20170329002/671450000_21700AMY00005_A100_1.pdf

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

① 承認条件

【承認条件】（解除済み）

全製剤共通

関節リウマチ

1. 本剤 10 mg 及び 25 mg 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、用法及び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。

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

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。

全製剤共通

関節リウマチ

1. については、承認条件に基づき、使用成績調査（全例調査）を実施した。
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課から承認条件を解除する旨の事務連絡（平成 19 年 4 月 27 日付）を受け、付された以下の承認条件は解除された。
2. 及び 3. については、承認条件に基づき、使用成績調査（全例調査）及び特定使用成績調査を実施した。
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課から承認条件を解除する旨の事務連絡（平成 29 年 9 月 28 日付）を受け、付された以下の承認条件は解除された。

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

承認条件に基づき、使用成績調査（全例調査）を実施した。
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課から承認条件を解除する旨の事務連絡（平成 29 年 3 月 30 日付）を受け、付された以下の承認条件は解除された。

② 承認条件として実施した試験の概要

関節リウマチ

本剤の関節リウマチの承認時の承認条件（「V-5. (6) 2) ①承認条件」の 1 参照）に基づき、既存の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による治療で効果不十分な活動性関節リウマチ患者（日本人）を対象として、本剤 10 mg 又は 25 mg を 1 日 1 回、週 2 回の用法及び用量で 52 週間単独皮下投与したときの関節の構造的損傷の進展抑制効果及び安全性について、MTX との比較により評価する無作為化、多施設共同、並行群間比較、二重盲検試験 [JERA 試験 (315-JA 試験)] を実施した。その結果、本剤 10 mg 及び 25 mg 単独投与で、関節の構造的損傷の進展抑制効果における MTX に対する優越性及び長期投与時の忍容性が確認された（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）。

使用成績調査、特定使用成績調査：

「V-5. (6) 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照

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）

使用成績調査：

「V-5. (6) 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤：インフリキシマブ（遺伝子組換え）

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

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

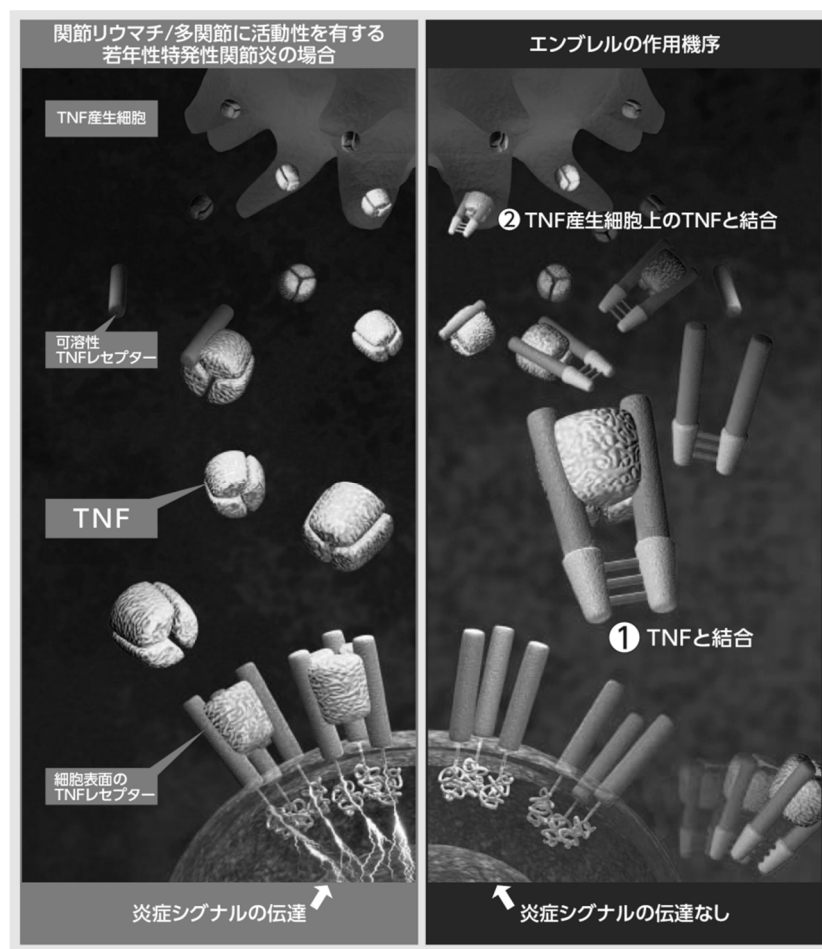
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エタネルセプトは、ヒト TNF 可溶性レセプター部分が、過剰に産生された TNF α 及び LT α を、おとりレセプターとして捕捉し（レセプター結合反応）、細胞表面のレセプターとの結合を阻害することで、抗リウマチ作用、抗炎症作用を発揮すると考えられている。なお、本剤と TNF α 及び LT α との結合は可逆的であり、いったん捕捉した TNF α 及び LT α は再び遊離される。

エタネルセプトは U937 細胞表面の TNF 受容体に対する TNF の結合を阻害した（解離定数（ K_i ） = 1×10^{-10} M）。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 関節炎抑制作用

① ラット抗原誘発関節炎モデル (ラット)

ラットを用いたウシ血清アルブミン抗原誘発関節炎に対して、エタネルセプトの 5 $\mu\text{g}/\text{joint}/\text{日}$ 以上の関節内投与により、対照群と比較して膝関節腫脹の有意な抑制及び関節炎スコアの有意な低下が認められた。

図 後肢膝関節腫脹に及ぼす影響

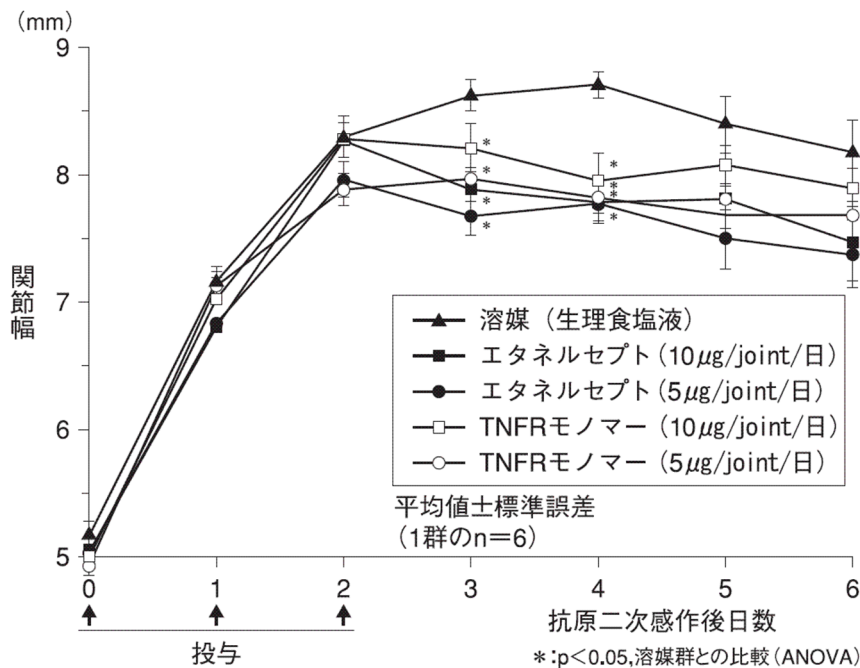


表 後肢膝関節炎病変に及ぼす影響

被験物質	投与量 ($\mu\text{g}/\text{joint}/\text{日}$)	投与経路	n	病理組織学的スコア (平均値 \pm 標準誤差)
溶媒 (生理食塩液)	-	関節内	10	18.4 \pm 1.5
エタネルセプト	5	関節内	8	13.4 \pm 1.3*
TNFR モノマー	5	関節内	9	13.4 \pm 1.0*
TNFR モノマー	10	関節内	8	12.8 \pm 1.1*

* : $p < 0.05$, 溶媒群との比較 (1 way ANOVA)

病理組織学的スコアの評価点は組織傷害領域の広さから 0 ; 無変化、1 ; 軽度 (病変 10%未満)、2 ; 中等度 (10%以上 50%未満)、3 ; 重度 (50%以上 100%未満) 及び 4 ; 極めて重度 (100%) とし、両後肢の関節包、関節腔、滑膜、関節軟骨、骨の 5 部位の合計点数を 1 個体の評点として平均値 \pm 標準誤差で示した。

TNFR モノマー : p75 可溶性 TNFR モノマー

[方法] Lewis ラットに抗原としてメチル化ウシ血清アルブミン (mBSA) 0.5 $\mu\text{g}/\text{body}$ を脇腹皮下に 1 次感作し、その 21 日後に mBSA 50 $\mu\text{g}/\text{joint}$ を後肢両膝関節内に注入して二次感作し、関節炎を惹起した。エタネルセプト又は TNFR モノマー (いずれも 5 及び 10 $\mu\text{g}/\text{joint}/\text{日}$) 又は生理食塩液を、二次感作日から 3 日間、後肢両膝関節内に投与した。投与開始日から 6 日間にわたって後肢膝関節幅 (mm) を経日的に測定した。投与開始 21 日後に後肢を切除し、関節の病理組織学的検査を実施した。

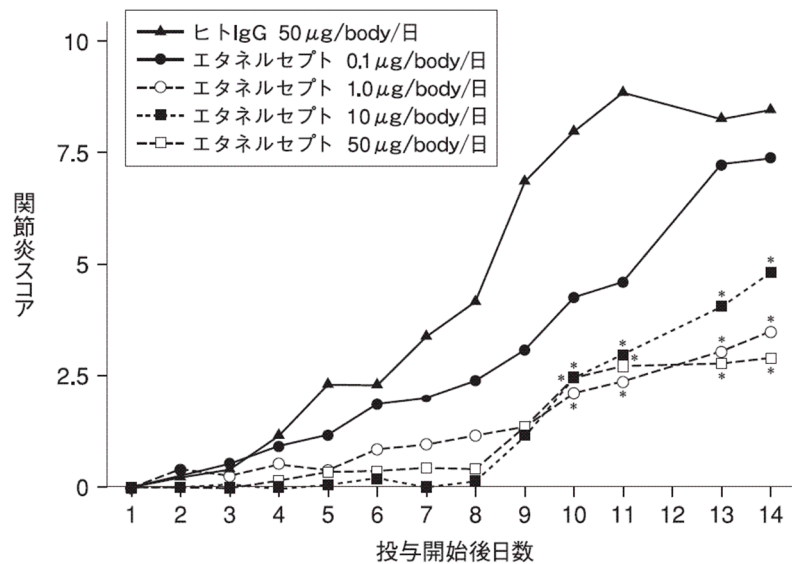
(承認時資料 : 2005 年 1 月)

② トリⅡ型コラーゲン関節炎モデル（マウス）

i) 14日間反復投与試験（関節スコア経時変化試験）

マウスを用いたトリⅡ型コラーゲン関節炎において、エタネルセプト 1.0 $\mu\text{g}/\text{body}/\text{日}$ 以上の連続腹腔内投与により、対照群と比較して関節炎スコアの有意な低下が認められた。

図 関節炎病変に及ぼす影響



*: $p < 0.05$, ヒトIgG群との比較 (Dunnnettの多重比較検定)

エタネルセプトを二次感作日から14日間、反復腹腔内投与した。

関節炎スコアは肉眼所見による四肢の紅斑及び浮腫の程度に応じて0；無変化、1；軽度、2；中等度、3；重篤、及び4；極めて重篤で評価し、その合計点を1個体の評点とした。

値は1群11～15匹の平均値

[方法] DBA/1 マウスに一次感作としてトリⅡ型コラーゲン (100 $\mu\text{g}/\text{body}$) をフロイントの完全アジュバントに懸濁し、尾根部に皮内投与した。その21日後にトリⅡ型コラーゲン (100 $\mu\text{g}/\text{body}$) をフロイントの不完全アジュバントとともに尾根部に皮内投与して二次感作し、関節炎を惹起した。

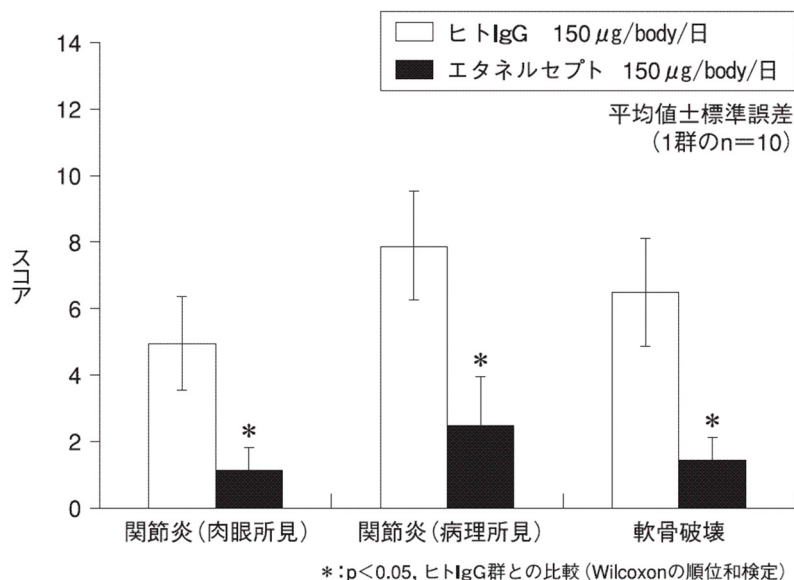
エタネルセプト (0.1、1.0、10 及び 50 $\mu\text{g}/\text{body}/\text{日}$) 又は対照としてヒト IgG (50 $\mu\text{g}/\text{body}/\text{日}$) を二次感作日から14日間反復腹腔内投与し、投与開始日から終了日まで経日的に、前後肢関節炎の病変の程度を肉眼所見によりスコア化した。

(承認時資料：2005年1月)

ii) 10日間反復投与試験（関節炎スコア、軟骨破壊スコア試験）

マウスを用いたトリⅡ型コラーゲン関節炎において、エタネルセプト 150 $\mu\text{g}/\text{body}/\text{日}$ の10日間反復腹腔内投与により、対照群と比較して関節炎スコア及び軟骨破壊スコアの有意な低下が認められた。

図 関節炎及び軟骨破壊に及ぼす影響



エタネルセプトを二次感作日から10日間、反復腹腔内投与した。

肉眼所見による関節炎スコアは四肢について0；無変化、1；1あるいは2指に浮腫、紅斑、2；3指以上に浮腫、紅斑、3；肢全体に中等度の浮腫、紅斑、及び4；肢全体に重度の浮腫、紅斑を評価し、その合計点を1個体の評点とした。

病理所見スコアは滑膜、関節腔、腱、靭帯、半月板、筋組織及び皮下組織の各々の病理組織標本について炎症と浮腫の程度、範囲により0～4点をつけ、その合計点を1個体の評点とした。軟骨破壊スコアも病理組織標本について、その程度及び範囲により0～4点をつけ、1個体の評点とした。

[方法] DBA/1 マウスに一次感作としてトリⅡ型コラーゲン (100 $\mu\text{g}/\text{body}$) をフロイントの完全アジュバントに懸濁し、尾根部に皮内投与した。その21日後にトリⅡ型コラーゲン (100 $\mu\text{g}/\text{body}$) をフロイントの不完全アジュバントとともに尾根部に皮内投与して二次感作し、関節炎を惹起した。

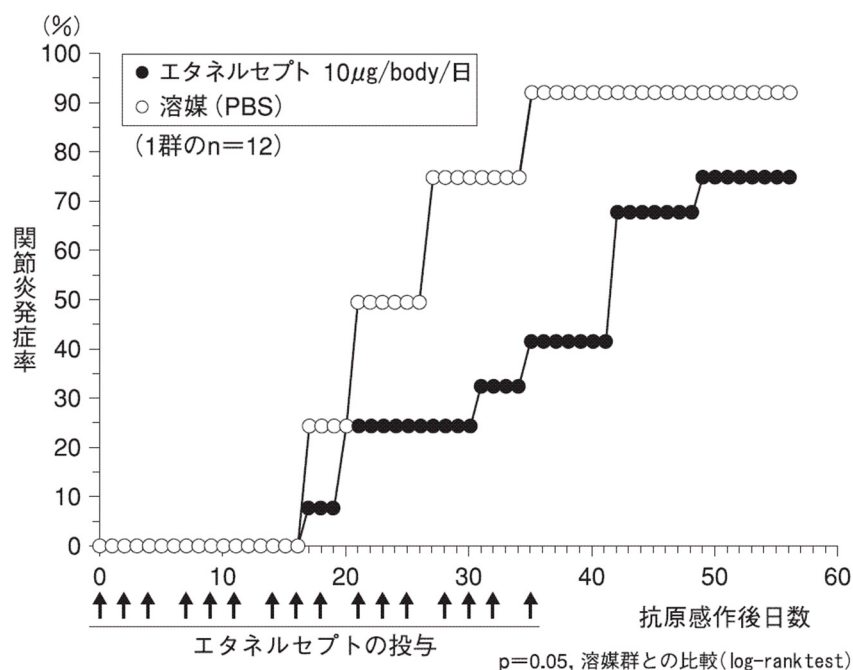
エタネルセプト又はヒトIgG (いずれも150 $\mu\text{g}/\text{body}/\text{日}$) を二次感作日から10日間反復腹腔内投与し、投与終了日に肉眼及び病理組織学的観察により関節炎スコアを、また病理組織学的観察により軟骨破壊スコアをそれぞれ測定した。

(承認時資料：2005年1月)

③ ブタⅡ型コラーゲン関節炎モデル（マウス）

マウスを用いたブタⅡ型コラーゲン関節炎において、エタネルセプト 10 μ g/body/日の反復腹腔内投与により、対照群と比較して関節炎発症率の有意な抑制が認められた。

図 関節炎発症率に及ぼす影響
(関節炎誘導期～進行期での検討)



エタネルセプト (10 μ g/body/日) を、感作日から 16 回 (週 3 回)、反復腹腔内投与した。

[方法] B10.RIIIマウスにブタⅡ型コラーゲン (100 μ g/body) をフロイントの完全アジュバントに懸濁し、尾根部に皮内投与して関節炎を誘導した。関節炎誘導期から進行期にかけて、エタネルセプト (10 μ g/body/日) 又は対照として PBS を抗原感作日から 35 日後まで週 3 回隔日 (合計 16 回) で腹腔内投与し、関節炎発症マウス数を測定した。

(承認時資料：2005 年 1 月)

2) TNF ファミリーに対する結合親和性 (*in vitro*)

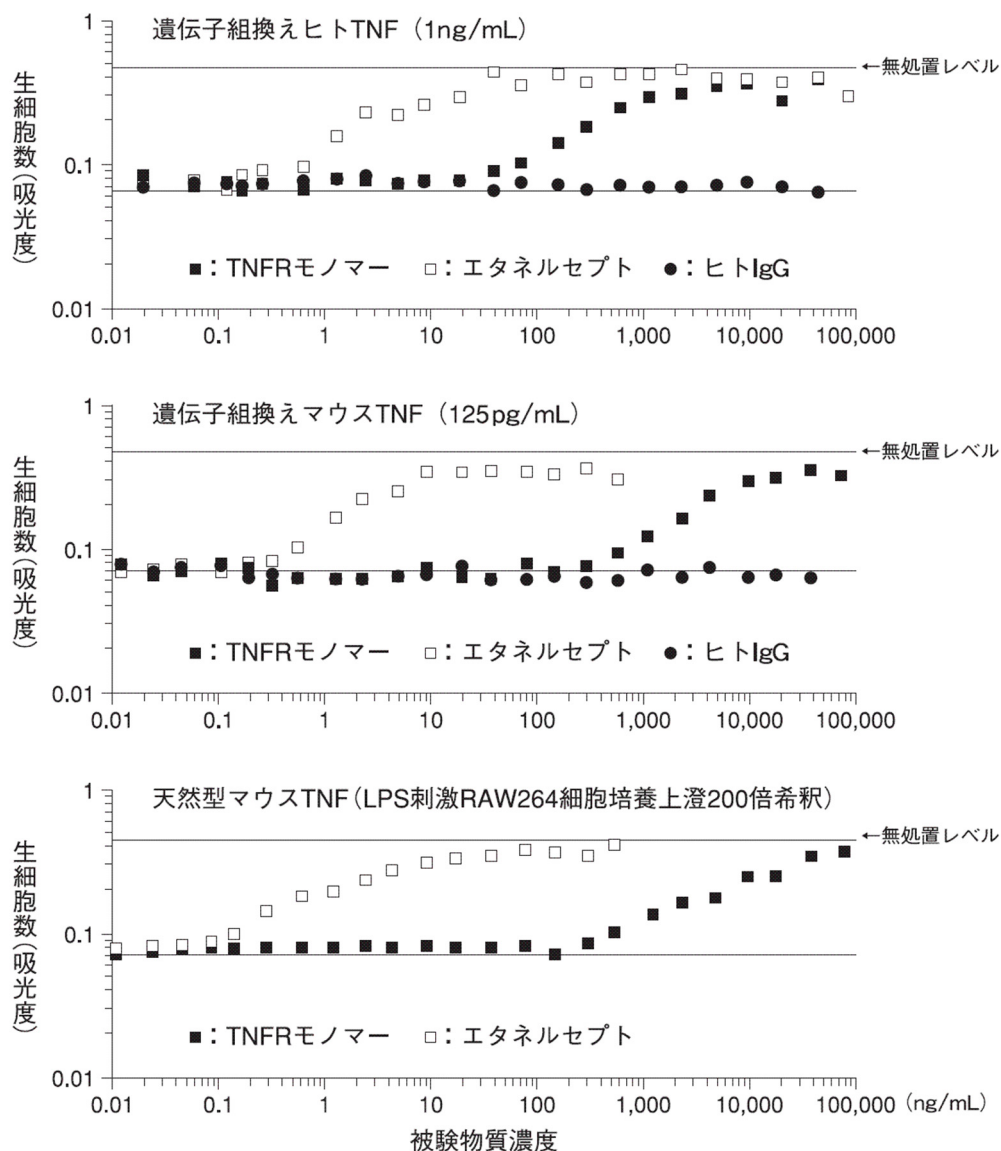
エタネルセプトは TNF α 及び LT α のいずれに対しても結合親和性を有するが、LT β に対する結合親和性は持たない。

(承認時資料：2005 年 1 月)

3) TNF の細胞傷害に対する抑制作用 (*in vitro*)

L929 細胞 (マウス線維芽細胞) の TNF 誘発細胞傷害に対して、エタネルセプトの 10 ng/mL 以上の添加により、生細胞数の減少が抑制された。

図 TNF の細胞傷害に対する抑制作用



L929 細胞と遺伝子組換えヒト TNF、遺伝子組換えマウス TNF あるいは天然型マウス TNF と被験物質を添加して、培養液中で 1 晩、37°C で培養した。

TNFR モノマー：p75 可溶性 TNFR モノマー

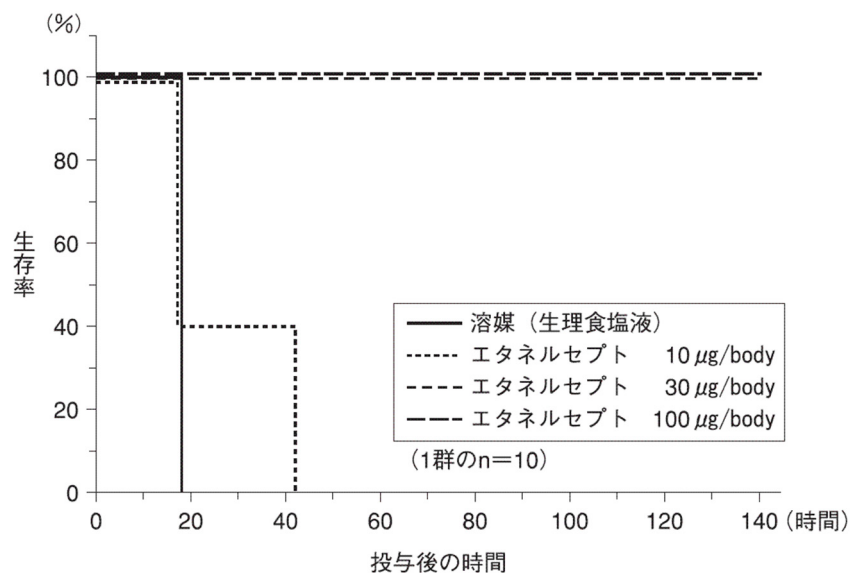
[方法] 5×10^4 個の L929 細胞 (マウス線維芽細胞) と各種 TNF 及びエタネルセプト、p75 可溶性 TNFR モノマー又はヒト IgG (各々 0.01 ng/mL ~ 100 μ g/mL) を培養プレートに添加し、培養液中 37°C で 1 晩培養した。培養液除去後、生細胞を 0.5% クリスタルバイオレットで染色し、マイクロプレートリーダーで吸光度 (570 nm) を測定し生細胞率を求めた。

(承認時資料：2005 年 1 月)

4) IL-1 α 併用 TNF 誘発致死に対する抑制作用 (マウス)

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、エタネルセプトの 30 μ g/body 以上の静脈内投与により、マウスの死亡が抑制された。

図 IL-1 α 併用 TNF 誘発致死に対する抑制作用



遺伝子組換えヒト TNF 及び IL-1 α を併用静脈内投与し、その直後にエタネルセプトを静脈内投与した。

[方法] BALB/c 系マウスに遺伝子組換えヒト TNF (3 μ g/body) 及び遺伝子組換えヒト IL-1 α (30 μ g/body) を静脈内併用投与した直後にエタネルセプト(10、30 及び 100 μ g/body) 又は溶媒 (生理食塩液) を静脈内投与し、マウスの生存率を 6 日間観察した。

(承認時資料：2005 年 1 月)

5) 細胞傷害活性 (*in vitro*)

エタネルセプトは補体依存性の細胞傷害活性を誘導しなかった。

(承認時資料：2005 年 1 月)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

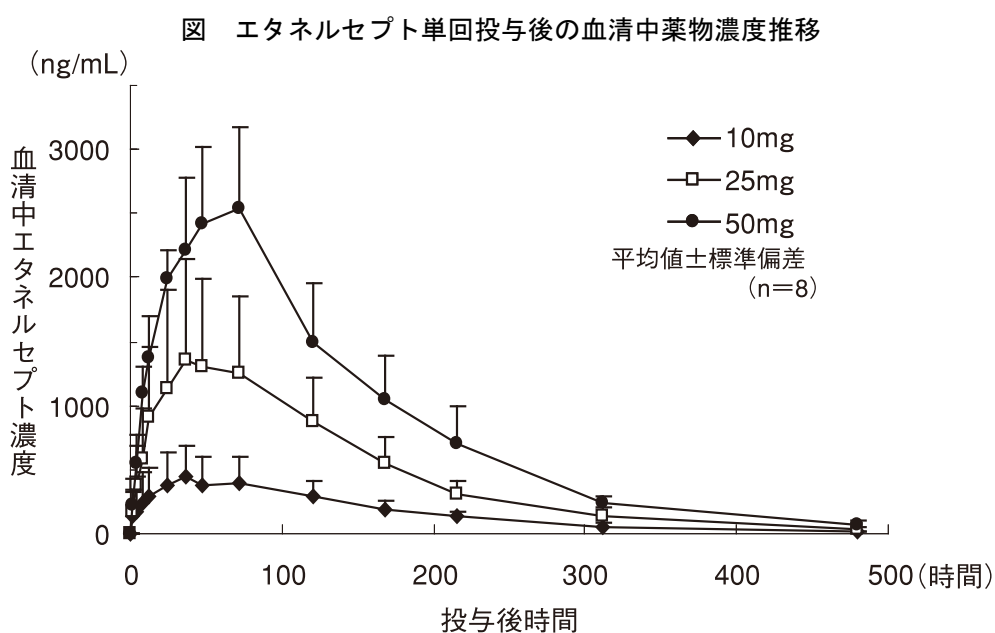
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（凍結乾燥剤のデータ）

（日本人における成績）¹¹⁾

健康成人男子 8 例に、エタネルセプトを 10 mg、25 mg 及び 50 mg 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は以下のとおりであった。



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

平均値 ± 標準偏差

AUC₀₋₄₈₀ : 血清中濃度-時間曲線下面積 (0~480 時間)

AUC_{0-\infty} : 血清中濃度-時間曲線下面積 (0~∞時間)

C_{max} : 最高血清中薬物濃度

T_{max} : 最高血清中薬物濃度到達時間

CL/F : 見かけのクリアランス

t_{1/2} : 血清中薬物消失半減期

8 例の健康成人男子に、50 mg 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。

(外国人における成績)

米国の健康成人に、エタネルセプトを 10 mg、25 mg 又は 50 mg 単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりで、日本人健康成人の値とほぼ同様であった^{12)、13)}。

表 薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

米国の健康成人 33 例に、エタネルセプト 50 mg (エンブレル皮下注用 25 mg を 2 バイアル又はエンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL) をクロスオーバー法により単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりで、両製剤は生物学的に同等であることが確認された¹⁴⁾。

表 薬物動態パラメータ (n=33)

パラメータ (単位)	エンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL	エンブレル 皮下注用 25 mg×2 バイアル	点推定値 (%) (90%信頼区間) *
AUC _{0-t} (mg·hr/L)	535 (192)	590 (208)	91.3 (80.9、103.1)
AUC _{0-∞} (mg·hr/L)	566 (205)	635 (216)	89.1 (80.3、98.7)
C _{max} (mg/L)	3.90 (1.49)	4.09 (1.65)	96.8 (84.1、111.3)

平均値±標準偏差

AUC_{0-t}: 血清中濃度-時間曲線下面積 (0~血清中濃度を最終的に定量可能な時点)

* 各製剤の平均値の差の 90%信頼区間が 80%~125%の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

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

本邦で本剤の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 (エンブレル皮下注用10 mg・25 mgのみ) に対して承認されている用法及び用量は0.2~0.4 mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射 (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) である。

2) 反復投与（凍結乾燥剤のデータ）

① 関節リウマチ患者における成績

i) 週 2 回投与

日本人関節リウマチ患者 99 例に、エタネルセプトを 10 mg 又は 25 mg 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 ヶ月後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持しており、反復投与による薬物動態への影響はみられなかった（下表）。また、52 週間投与したときの血清中エタネルセプト濃度も 12 週間投与時と同様であり、長期投与による薬物動態への影響はみられなかった。

（承認時資料：2012 年 3 月）

表 エタネルセプト反復投与における関節リウマチ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 (10 mg)	-	950±476 (48)	1017±572 (45)	982±415 (45)
	202-JA (25 mg)	-	2221±1124 (48)	2447±993 (47)	2590±1000 (47)

平均値±標準偏差 (n)

（承認時資料：2009 年 7 月）

ii) 週 1 回投与

日本人関節リウマチ患者に、エタネルセプトを 50 mg 1 週間に 1 回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、エタネルセプト 25 mg を 1 週間に 2 回皮下投与したときと同様であり、また、エタネルセプト 25 mg を 1 週間に 1 回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、エタネルセプト 10 mg を 1 週間に 2 回皮下投与したときとほぼ同様であった¹⁵⁾。

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 例に 0.2 mg/kg、21 例に 0.4 mg/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（下表）。

0.2 mg/kg 又は 0.4 mg/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 10 mg 及び 25 mg 投与とほぼ同様であった。

0.2 mg/kg 週 2 回投与におけるトラフ濃度は 0.4 mg/kg 週 2 回投与のほぼ 1/2 であった。

表 エタネルセプト反復投与における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
若年性特発性 関節炎患者	208-JA (0.2 mg/kg)	1299±449 (13)	1005±723 (12)	1057±481 (12)	1183±442 (11)
	204 (0.4 mg/kg)	2941±875 (21)	2217±1169 (21)	2871±1052 (20)	3269±1265 (21)

平均値±標準偏差 (n)

（承認時資料：2009 年 7 月）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

メトトレキサートとの併用

<外国人のデータ>

関節リウマチ患者を対象とした欧州第Ⅲ相無作為二重盲検比較試験（「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）において、エタネルセプトとメトトレキサート（MTX）との相互作用について検討した。24 週目におけるエタネルセプト単独及び MTX 併用時のエタネルセプト濃度とクリアランスを下表に示す。エタネルセプト濃度及びクリアランスの併用/単独の比の 90%信頼区間は 80%から 125% の範囲内にあり、薬物相互作用の有無の判定の基準内（相互作用なし）にあった。

表 エタネルセプト単独及び MTX 併用時のエタネルセプト濃度及びクリアランス

項目	エタネルセプト 単独 (n=50)	エタネルセプト +MTX (n=50)	GLSM ^{a)} 比 (90%信頼区間)
定常状態におけるエタネルセプト濃度 ^{b)} (トラフ値) (ng/mL)	2002±599	2262±584	114 (104, 125)
体重で補正 ^{c)} した定常状態における エタネルセプト濃度 ^{b)} (トラフ値) (ng/mL)	2005±596	2135±573	107 (97, 118)
クリアランス ^{b)} (CL) (L/hr)	0.070±0.007	0.067±0.006	97 (94, 100)
体重で補正 ^{d)} したクリアランス ^{b)} (CL) (L/hr)	0.071±0.013	0.072±0.011	103 (97, 109)

a : Geometric Least Square Means

平均値±標準偏差 (n)

b : ベイジアン法による推定値

c : 補正比=体重/70

d : 補正比=70/体重

(承認時資料 : 2005 年 1 月)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

日本人での検討 : 1 コンパートメントモデル

外国人 (米国) での検討 : 2 コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

0.135 hr⁻¹ (日本人 1 コンパートメントモデル)

(承認時資料 : 2005 年 1 月)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

15.8 L (日本人 1 コンパートメントモデル)

(承認時資料：2005年1月)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

1次吸収過程付きの1-及び2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

日本人健康成人男子24例及び関節リウマチ患者(第II相用量反応試験)99例の合計123例を対象にポピュレーション薬物動態(PPK)解析を実施した。PPK解析より求めた見かけのクリアランス(CL/F)の変動要因として、体重と関節リウマチの有無の影響が認められたが、これらの変動がCL/Fの変動に与える影響は大きくなかった。年齢、性別、投与量はCL/Fの変動に影響を与えなかった。

(承認時資料：2005年1月)

4. 吸収

日本人健康成人男子8例に、エタネルセプト25mgを単回皮下投与したときの最高血清中薬物濃度到達時間は52.5時間であり、緩徐に吸収される。

(承認時資料：2005年1月)

絶対的バイオアベイラビリティ<外国人のデータ>

米国における285例の関節リウマチ患者等を対象としたポピュレーション薬物動態(PPK)解析の結果、76%と推定された。

(承認時資料：2005年1月)

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

「VII-5. (2) 血液-胎盤関門通過性」の項参照

(2) 血液-胎盤関門通過性

<ラットのデータ>

¹²⁵I-エタネルセプトを妊娠 17 日目の雌性ラットに 3 mg/kg 単回皮下投与し、投与 72 時間後まで母組織及び胎児中放射能濃度を測定した結果、組織中濃度は血清中濃度より低く、胎児中濃度は極めて低かった。このことから、エタネルセプト由来物質の組織移行性は低く、胎児移行性も極めて低いことが示された。

表 母組織及び胎児中放射能濃度の薬物速度論的パラメータ

組織名	T _{max} (hr)	C _{max} (μg・eq/g)	AUC _{0-72hr} (μg・eq・hr/g)
血清	48	7.022	405.167
血液	48	4.427	247.769
脳	48	0.094	5.361
甲状腺	48	6606.673*	213900.673*
胸腺	48	0.436	25.335
肺	24	1.313	76.394
心臓	48	1.000	55.137
肝臓	48	0.649	36.432
脾臓	48	0.635	39.208
腎臓	24	1.031	64.775
膀胱	48	0.444	26.099
骨髄	12	0.814	42.335
胎盤	48	1.527	86.683
羊水	72	0.168	7.703
胎児	72	0.219	7.938

* 甲状腺の高い放射能濃度は、遊離 ¹²⁵I の分布を反映したものと考えられる。

〔試験方法〕 雌性ラット (n=3) に 3 mg/kg の ¹²⁵I-エタネルセプトを単回皮下投与し、投与 72 時間後までの母組織及び胎児中放射能濃度を測定した。

(承認時資料：2005 年 1 月)

(3) 乳汁への移行性

<ラットのデータ>

^{125}I -エタネルセプトを分娩 14 日目の雌性ラットに 3 mg/kg 単回皮下投与し、投与 96 時間後までの乳汁中及び母血清中放射能濃度並びにエタネルセプト濃度を測定した結果、授乳乳児血清中にエタネルセプトが検出された。このことから、エタネルセプトは未変化体のまま乳汁中に分泌され、乳児の消化管から吸収されることが示唆された。

図 母及び授乳乳児血清中放射能並びにエタネルセプト濃度の推移

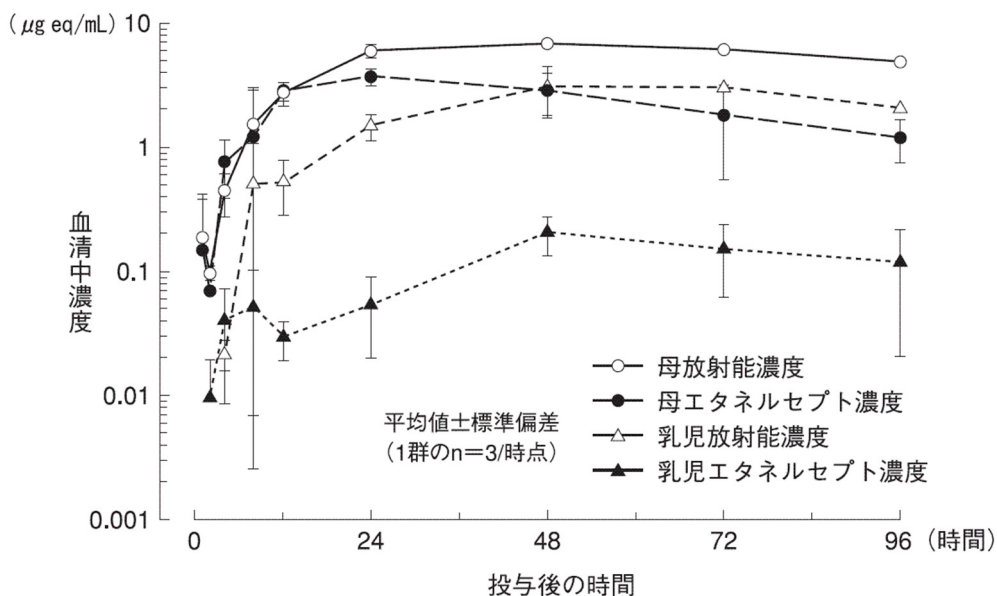


表 母及び授乳乳児血清中放射能並びにエタネルセプト濃度の薬物速度論的パラメータ

	n	測定項目	T_{\max} (hr)	C_{\max} ($\mu\text{g} \cdot \text{eq}/\text{mL}$)	$AUC_{0-96\text{hr}}$
					($\mu\text{g} \cdot \text{eq} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
母血清	3	放射能	48	6.859 ± 0.360	503.245 ± 11.592
		エタネルセプト	24	3.671 ± 0.325	220.657 ± 24.306
乳児血清	3	放射能	48	3.093 ± 0.793	202.113 ± 20.799
		エタネルセプト	48	0.205 ± 0.040	11.583 ± 1.907

平均値±標準偏差
(承認時資料：2005年1月)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 滑液中濃度

<外国人のデータ>

関節リウマチ患者 3 例に、エタネルセプト 1 回 50 mg/2 週又は 1 回 50 mg/週を皮下投与した時の滑液中のエタネルセプト濃度は以下のとおりであった。

表 滑液中エタネルセプト濃度 (ng/mL)

症例	投与量	投与前	5 週	
		滑液中	滑液中	血清中
1	50 mg×1/2 週	2.04	20.9	74.6
2	50 mg×1/2 週	12.3	22.9	38.0
3	50 mg×1/週	検出限界以下	103	114

(承認時資料：2005 年 1 月)

2) その他の組織移行性

<外国人のデータ>

クローン病患者 1 例に ¹³¹I-エタネルセプト 16 mg/m² を単回静脈内投与し、腹部中央を中心とした核画像を利用して ¹³¹I-エタネルセプトの生体分布を精査した結果、骨、肝臓、肺、脾臓、腎臓など調査した臓器の全てに分布していることが確認された。

(承認時資料：2005 年 1 月)

<ラットのデータ>

「VII-5. (2) 血液-胎盤関門通過性」の項参照

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

エタネルセプトは TNF と結合した後、エタネルセプト-TNF 複合体がペプチド経路及びアミノ酸経路により代謝され、アミノ酸は再利用されるか、胆汁中及び尿中に排泄されると予測される。

(承認時資料：2005 年 1 月)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

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

本邦で本剤の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 (エンブレル皮下注用10 mg・25 mgのみ) に対して承認されている用法及び用量は0.2～0.4 mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射 (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) である。

7. 排泄

日本人健康成人男子 8 例に、エタネルセプト 10、25 又は 50 mg を単回皮下投与したとき、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。

＜外国人のデータ＞

¹²⁵I 又は ¹³¹I-エタネルセプトを単回皮下又は静脈内投与した後、尿中に放射能が観察された。

(承認時資料：2005 年 1 月)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

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

本邦で本剤の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（エンブレル皮下注射 10 mg・25 mg のみ）に対して承認されている用法及び用量は0.2～0.4 mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射（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）である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

全製剤共通

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.1-2.3、2.5、8.1-8.3、8.7、8.8、9.1.1-9.1.5、11.1.1、11.1.2、11.1.5、15.1.6、15.1.8-15.1.10 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.1、2.2、8.1、8.7、8.8、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.6 参照]

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。

ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[2.3、8.1、8.2、8.7、8.8、9.1.2、9.1.3、11.1.2 参照]

1.3 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[2.5、9.1.5、11.1.5 参照]

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL、エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

1.4 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

1.4 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。

〈関節リウマチ〉

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

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

1.6 本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

<解説>

全製剤共通

1.1 本剤の投与により、本項にあるような重篤な副作用や、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。このため、患者への十分な説明と治療上の有益性の判断等のもとより、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用することが必要であることから、本項を設定している。

1.2.1 本剤は、炎症性サイトカインのひとつである腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor : TNF)¹⁶⁾ と結合することで¹⁷⁾、TNF と細胞表面の TNF レセプターとの結合を阻害し、抗リウマチ作用を発揮する薬剤である^{3)、5)}。一方、TNF には細胞性免疫反応を調整するはたらきがあり、本剤が TNF の生理活性を抑制することにより、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。国内及び海外において、死亡例を含む重篤な感染症が報告されている。国内の関節リウマチ患者を対象とした臨床試験においては、胃腸炎、肺炎、化膿性関節炎等の重篤な感染症が報告されている。また、海外の市販後 (2004 年 2 月 2 日までの約 5 年 3 ヶ月、推定曝露患者数は 374,898 例) においては、肺炎 300 件、敗血症 211 件、蜂巣炎 118 件、感染 92 件等の死亡例を含む重篤な感染症が報告されている。

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

1.2.2 国内及び海外において、死亡例を含む結核が報告されている。海外の市販後 (2004 年 2 月 2 日までの約 5 年 3 ヶ月、推定曝露患者数は 374,898 例) においては、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 40 件が発症し、死亡例も報告されている。

TNF はマクロファージの貪食作用や好中球の作用を増強し、また肉芽腫を形成することにより結核菌などの細胞内寄生細菌を封じ込める役割を果たすことが報告されている¹⁸⁾。

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

したがって、結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。

なお、本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されているので、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。

1.3 脱髄疾患*の臨床症状・画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある¹⁹⁾。他の抗 TNF 製剤の多発性硬化症患者を対象とした臨床試験結果では、多発性硬化症の活動性がプラセボ群よりも増加したことが報告されている²⁰⁾。

本剤については、国内及び海外において、脱髄疾患の発現が報告されている。海外の市販後 (2004 年 2 月 2 日までの約 5 年 3 ヶ月、推定曝露患者数は 374,898 例) においては、多発性硬化症 45 件、視神経炎 22 件、脱髄 21 件等の脱髄疾患の発現が報告されている。

本剤投与と脱髄疾患との関連性は不明であるが、脱髄疾患 (多発性硬化症等) 及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。

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

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL、エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

1.4 本剤の「効能又は効果」は、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」である。したがって、本剤の投与を開始する前には、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。

また、本剤の投与にあたっては、患者に対する治療の選択に際して、治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要がある、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のみが使用することが適切と考えられるため、設定された。

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

1.4 本剤の「効能又は効果」は、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」及び「既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」である。したがって、本剤の投与を開始する前には、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。

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

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者 [敗血症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。] [1.1、1.2.1、8.1、8.7、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.6 参照]
- 2.2 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [1.1、1.2.1、8.1、8.7、9.1.1、9.1.3、11.1.1 参照]
- 2.3 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [1.1、1.2.2、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照]
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.5 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者 [症状の再燃及び悪化のおそれがある。] [1.1、1.3、9.1.5、11.1.5 参照]
- 2.6 うっ血性心不全の患者 [11.1.12、15.1.7 参照]

<解説>

2.1 海外での敗血症の患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇したことが報告されている²¹⁾ [「VIII-1. 警告内容とその理由 1.1、1.2.1」 「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.7」 「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1、9.1.3」 「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」 「VIII-12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.6」の項参照]。このため、敗血症の患者又はそのリスクを有する患者には投与しないこと。

2.2 本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。このため、重篤な感染症の患者に本剤を投与した場合、感染症の症状を悪化させるおそれがあるので、このような患者には投与しないこと。

2.3 TNF はマクロファージの貪食作用や好中球の作用を増強し、また肉芽腫を形成することにより結核菌などの細胞内寄生細菌を封じ込める役割を果たすことが報告されている¹⁸⁾。本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するため、結核を含む感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。

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

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

2.5 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある¹⁹⁾。他の抗 TNF 製剤の多発性硬化症患者を対象とした臨床試験結果では、多発性硬化症の活動性がプラセボ群よりも増加したことが報告されている²⁰⁾。本剤については、国内及び海外において、脱髄疾患の発現が報告されている。

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

2.6 海外でのうっ血性心不全の患者を対象とした臨床試験（プラセボ対照無作為二重盲検試験）の結果から、本剤投与群の患者において心不全悪化の傾向が示唆されている²²⁾ [「VIII-12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.7」の項参照]。

また、他の抗 TNF 療法において、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある²³⁾。

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

なお、心不全を合併していない患者では、新たに心不全があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2、2.1-2.3、9.1.1-9.1.4、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照]
- 8.3 本剤を含む抗 TNF 製剤投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[1.1、9.1.4 参照]
- 8.4 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。[9.5.2、15.1.3 参照]
- 8.5 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。[11.1.7、15.1.2 参照]
- 8.6 本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。**エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg** [14.2.1 参照]、**エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL**、**エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL** [14.2.3 参照]、**エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL** [14.2.3 参照]
- 8.7 患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状（発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等）があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。このような患者には、速やかに血液検査等を実施すること。[1.1、1.2、2.1-2.3、9.1.1-9.1.4、9.1.6、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.6 参照]
- 8.8 臨床試験及びその後 5 年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1、1.2、15.1.8-15.1.10 参照]
- 8.9 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。自己投与を適用する場合は、使用済みの本剤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、本剤を廃棄する容器を提供すること。
- 8.10 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

<解説>

- 8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与及び本剤と他の生物製剤との切替えに際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。
また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。
- 8.3 本剤投与中の B 型肝炎ウイルスの再活性化（B 型肝炎の再燃等を含む）が疑われる症例が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。
- 8.4 本剤は感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがあるので、生ワクチンによる二次感染の可能性は否定できない。このため、本剤投与中に生ワクチン接種は行わないこと。
また、ワクチン接種の有効性に及ぼす本剤投与の影響は不明である [「VIII-12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.3」の項参照]。
- 8.5 国内及び海外の臨床試験 [「VIII-12. (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.2」の項参照]において、投与中に新たな自己抗体 [抗二本鎖 DNA (抗 dsDNA) 抗体*、抗核抗体、抗カルジオリピン抗体] が陽性化した患者が認められている。
一方、国内又は海外において、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が報告されている。自己免疫疾患が誘発される可能性があるため、本剤投与中に自己抗体が陽性化した場合、自己免疫疾患を示唆する臨床症状の発現に十分に注意すること。
特に、本剤投与後に抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等のループス様症候群を疑わせる症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
- *抗 dsDNA 抗体：DNA に対する自己抗体のひとつである。膠原病のスクリーニング検査等に用いられるが、特に全身性エリテマトーデス (SLE) の活動性に連動するため、SLE の診断に有用とされている。
- 8.6 本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が認められている。本剤との因果関係が否定できない注射部位反応は、たとえば関節リウマチ患者では国内の臨床試験において安全性評価対象 282 例中 78 例 (27.7%)、海外 (米国) の第 III 相二重盲検比較試験 (週 2 回投与) において安全性評価対象 154 例中 70 例 (45.5%) と報告されているなど、高頻度に認められている。
このため、本剤を慎重に投与するとともに、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.7 国内及び海外において、死亡例を含む汎血球減少、再生不良性貧血 (死亡例は海外のみ) が、また、このほかにも白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群等の重篤例を含む血液障害が報告されている。海外の市販後 (2004 年 2 月 2 日までの約 5 年 3 ヶ月、推定曝露患者数は 374,898 例) においては、貧血 53 件、白血球減少 52 件、汎血球減少 50 件、血小板減少 45 件、好中球減少 35 件等の死亡例を含む重篤な血液障害が報告されている。
患者に対しては、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状 (発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等) があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。また、このような患者には、速やかに血液検査等を実施し、血液障害が認められた場合には投与を中止すること。

8.8 臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、当局にて抗TNF製剤による小児や若年成人における悪性腫瘍の発現に関し検討された結果、本剤を含む抗TNF製剤に対し「使用上の注意」改訂を指示する厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知が平成22年4月27日付で発出されたことに基づき記載した。なお、本剤においては、平成22年4月時点までに国内では小児や若年成人における悪性腫瘍の発現は報告されていない。

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

8.9 本剤の用法は、関節リウマチに対しては週1回又は週2回、多関節に活動性を有する若年性関節炎に対しては週2回の皮下注射であるため、患者はそのために週1回又は週2回は通院する必要があり、患者の経済的、身体的な負担が大きくなることが懸念される。そこで、海外と同様に本邦においても、患者に対して自己投与の機会を提供すべきとの判断から、本剤の自己投与による臨床試験を開始し、自己投与の適用を申請した。その結果、本剤の有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ自己投与が実施されるよう、適切な措置を講じることを条件にその適用が認められている。

具体的には、本剤による治療を開始してから、医師により自己投与の適用の妥当性が判断された患者について、患者の希望により自己投与が可能となっている。投与開始時から自己投与を適用することはできないため、本剤の投与を開始するにあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。なお、エンブレル皮下注25mgシリンジ0.5mL・50mgシリンジ1.0mL、エンブレル皮下注25mgペン0.5mL・50mgペン1.0mL及びエンブレル皮下注25mgクリックワイズ用0.5mL・50mgクリックワイズ用1.0mLについては、自己投与の対象は、1回の投与量が25mg又は50mgの関節リウマチ患者に限られている。

●自己投与の適用前に患者に対して行わなければならないこと

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

●自己投与の適用後の注意点

- ・感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- ・再トレーニングが必要と医師が判断した場合、自己投与の継続を中止し、通院による再トレーニングを実施すること。

●注射針や注射器等の取扱いに関する注意点

使用済みの注射針あるいは注射器やペン及びカセット（カートリッジ）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針あるいは注射器やペン及びカセット（カートリッジ）を廃棄する容器を患者に提供すること。

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者 [1.1、1.2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、11.1.2 参照]

(1) 結核の既感染者では、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的に行う（投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて）など、結核症状の発現に十分注意すること。結核を活動化させるおそれがある。

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

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

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を誘発するおそれがある。 [1.1、1.2、2.1-2.3、8.1、8.2、8.7、11.1.1、11.1.2 参照]

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

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。 [1.1、8.1、8.3、8.7 参照]

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

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。

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

9.1.6 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者

症状が悪化するおそれがある。 [8.7、11.1.4 参照]

9.1.7 間質性肺炎の既往歴のある患者

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

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL、エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

9.1.8 ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある患者

過敏反応がおこることがあるので発現に注意すること。本剤の注射針のキャップは、ラテックスを含有している。

<解説>

9.1.1 本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。このため、感染症の患者又は感染症が疑われる患者に本剤を投与した場合、感染症の症状を悪化させるおそれがあるので、このような患者には、適切な処置と十分な観察を行うなど慎重に投与すること。

なお、敗血症の患者又はそのリスクを有する患者、重篤な感染症の患者には投与しないこと。

9.1.2

(1) TNF はマクロファージの貪食作用や好中球の作用を増強し、また肉芽腫を形成することにより結核菌などの細胞内寄生細菌を封じ込める役割を果たすことが報告されている¹⁸⁾。本剤が TNF の生理活性を抑制することにより、結核を含む感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼし、細胞内寄生細菌である結核菌の再活性化を促進する可能性がある。このため、結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）に本剤を投与した場合、結核を活動化させるおそれがある。

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

異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、活動性結核の患者には投与しないこと。

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

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

なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。

9.1.3 「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」の項にもあるように、本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。

このため、易感染性の状態にある患者（糖尿病や悪性腫瘍等の基礎疾患やその治療等により感染症に対する宿主側防御が低下している患者等）に本剤を投与した場合、感染症を誘発するおそれがあるため、このような患者には慎重に投与すること。

9.1.4 本剤投与中の B 型肝炎ウイルスの再活性化（B 型肝炎の再燃等を含む）が疑われる症例が報告されている。これらの症例の中には、副作用発現前の HBs 抗原・抗体等のウイルス検査結果が不明なため B 型肝炎ウイルスの再活性化が確認できない症例、本剤と同時期に免疫抑制作用のある薬剤が使用されている症例などが含まれており、いずれも本剤との関連は明確ではないが、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）への使用に際しては、最新の B 型肝炎治療ガイドライン*を参照の上、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

*B 型肝炎治療ガイドライン（第 3.4 版）2021 年 5 月（日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編）：
免疫抑制・化学療法による B 型肝炎ウイルスの再活性化は、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者からの再活性化と B 型肝炎ウイルス既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）からの再活性化に分類される。これらの B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者でのウイルス再活性化による肝炎は重症化しやすく、スクリーニング検査やモニタリング検査が重要である旨が記載されている。

9.1.5 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている¹⁹⁾。そのため、脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者に本剤を投与した場合、症状の再燃及び悪化のおそれがあるので、「禁忌」となっている。

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

このため、脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者に投与する場合は、脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜 MRI 等の画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。

9.1.6 国内及び海外において、死亡例を含む汎血球減少、再生不良性貧血（死亡例は海外のみ）が、また、このほかにも白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群等の重篤例を含む血液障害が報告されている。海外の市販後（2004年2月2日までの約5年3ヵ月、推定曝露患者数は374,898例）においては、貧血53件、白血球減少52件、汎血球減少50件、血小板減少45件、好中球減少35件等の死亡例を含む重篤な血液障害が報告されている。

本剤投与と血液障害との関連性は不明であるが、重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者に本剤を投与した場合、症状が悪化するおそれがあるので、このような患者には慎重に投与すること。

患者に対しては、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状（発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等）があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。また、このような患者には、速やかに血液検査等を実施し、血液障害が認められた場合には投与を中止すること。

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

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

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL、エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

9.1.8 本剤を構成するシリンジの注射針のキャップの材質は天然ゴムのため、ラテックスを含有している。このため、本剤の投与に際しては、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある患者では注射針のキャップへの接触あるいは本剤の投与により、過敏反応がおこる可能性があるので注意すること。

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

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

<解説>

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

9.5.2 ヒトにおいて、本剤が胎盤を通過し、出生児の血清から本剤が検出されたとの国内外の報告²⁴⁾、²⁵⁾があること、及び CCDS*との整合性に基づき、胎盤通過性及び生ワクチンの接種に関する注意喚起を行うこととした。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

<解説>

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

* CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) :

安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書。

(7) 小児等

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

9.7 小児等

4歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL、エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

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

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL、エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

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

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

<解説>

国内外の臨床試験の集計結果では、感染症の発現率は高齢者（65歳以上）と非高齢者（18歳以上65歳未満）とで同様であった。しかし、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サラゾスルファピリジン	サラゾスルファピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。	機序不明。

<解説>

機序は不明であるが、海外の症例でサラゾスルファピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある²⁶⁾。このため、本剤とサラゾスルファピリジンとの併用には注意すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症

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

11.1.2 結核（0.1%未満）

本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性がある。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3 参照]

11.1.3 重篤なアレルギー反応（0.5%）

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

11.1.4 重篤な血液障害（0.8%）

再生不良性貧血及び汎血球減少（致命的な転帰に至った例を含む）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群があらわれることがある。[8.7、9.1.6 参照]

11.1.5 脱髄疾患（頻度不明）

多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等があらわれることがある。[1.1、1.3、2.5、9.1.5 参照]

11.1.6 間質性肺炎（0.7%）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（ β -D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.7 参照]

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

抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。[8.5、15.1.2 参照]

11.1.8 肝機能障害（3.1%）

AST、ALT 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

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

11.1.10 抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎（頻度不明）

11.1.11 急性腎障害（0.1%）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）

11.1.12 心不全（0.1%未満） [2.6、15.1.7 参照]

<解説>

11. 1. 1 国内及び海外において、死亡例を含む重篤な感染症が報告されている。

このため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

11. 1. 2 国内及び海外において、死亡例を含む結核が報告されている。

結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。そして、本剤投与後は、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。

また、本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核が認められた例が報告されているので、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。

異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11. 1. 3 国内及び海外において、重篤なアレルギー反応が報告されている。海外の市販後（2004年2月2日までの約5年3ヵ月、推定曝露患者数は374,898例）においては、過敏症25件、血管神経性浮腫13件、アナフィラキシー反応9件、気管支痙攣3件等の重篤なアレルギー反応が報告されている。

このため、本剤の投与前には十分な問診を行い、アレルギー歴、家族歴等を確認すること。また、本剤投与中は観察を十分に行い、重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合には、速やかに投与を中止し、適切な処理を行うこと。

11. 1. 4 本剤投与と血液障害との関連性は不明であるが、国内及び海外において、死亡例を含む汎血球減少、再生不良性貧血（死亡例は海外のみ）が、また、このほかにも白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群等の重篤例を含む血液障害が報告されている。

このため、患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状（発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等）があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。また、このような患者には、速やかに血液検査等を実施し、血液障害が認められた場合には、投与を中止すること。なお、重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者に本剤を投与した場合、症状が悪化するおそれがあるため、このような患者には慎重に投与すること。

11. 1. 5 本剤投与と脱髄疾患との関連性は不明であるが、国内及び海外において、脱髄疾患の発現が報告されている。

このため、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

なお、脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。

11.1.6 国内及び海外において、間質性肺炎が報告されている。国内の関節リウマチ患者を対象とした臨床試験においては、安全性評価対象 282 例中 3 例 (1.1%) に認められている。

また、海外の臨床試験 (1994 年 9 月 19 日から 2002 年 7 月 2 日までの 2,193 例) においては 3 例 (0.14%)、海外の市販後 (2004 年 2 月 2 日までの約 5 年 3 ヶ月、推定曝露患者数は 374,898 例) においては 22 例報告されている。

このように、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤投与中は発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意すること。異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断 (β -D グルカン*の測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。

なお、間質性肺炎の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、間質性肺炎が増悪又は再発するおそれがあるので、定期的に関診を行うなど、十分に注意すること。

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

11.1.7 国内又は海外において、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が報告されている。海外の市販後 (2004 年 2 月 2 日までの約 5 年 3 ヶ月、推定曝露患者数は 374,898 例) においては、「ループス様症候群」として報告された有害事象は 17 件である。

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

11.1.8 国内及び海外において、「肝機能障害」及び「肝障害」等の重篤な肝胆道系の副作用が報告されている。このため、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 国内及び海外において、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 及び多形紅斑が、また、海外において、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) が報告されている。このため、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 海外において、抗好中球細胞質抗体 (ANCA*) 陽性血管炎が報告されている。このため、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*ANCA : Anti-neutrophil cytoplasmic antibody

11.1.11 国内及び海外において、急性腎障害及びネフローゼ症候群が報告されている。このため、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 国内及び海外において、心不全が報告されている。このため、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
呼吸器	感冒、上気道感染、気管支炎	咳嗽、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻漏、扁桃炎	胸水、喘息、喀痰、嘔声、鼻閉、血痰、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、肺嚢胞	
皮膚	発疹（湿疹、皮膚炎、紅斑等）、そう痒症	じん麻疹、白癬、脱毛、爪囲炎	膿痂疹、皮膚乾燥、爪感染、爪の異常、胼胝、光線過敏症、膿疱性乾癬、乾癬（悪化を含む）、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑	乾癬様皮疹
消化器		胃腸炎、下痢・軟便、口内炎、腹痛、咽喉頭疼痛、悪心、嘔吐、便秘、歯周炎、食欲不振、歯肉炎、齲歯、胃部不快感、消化性潰瘍	咽頭不快感、口唇炎（口角炎等）、腹部膨満、歯痛、歯髄炎、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔、腭炎	
投与部位	注射部位反応 ^{a)} （紅斑、出血斑、そう痒感、皮膚炎、疼痛、挫傷等）			
泌尿器		尿路感染（膀胱炎等）、腎盂腎炎、BUN増加、尿沈渣、血尿	蛋白尿、クレアチニン上昇、頻尿、尿糖、残尿感、腎結石	
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、感覚減退（しびれ感等）、不眠	錯感覚（ピリピリ感等）、眠気、味覚異常、手根管症候群、不安、嗅覚異常、四肢異常感覚	
肝臓		ALT 上昇、AST 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇		
循環器		高血圧、血圧上昇、動悸、潮紅	期外収縮、頻脈、血管炎（白血球破砕性血管炎、IgA 血管炎等）	
血液		白血球増加、貧血（鉄欠乏性を含む）、ヘモグロビン減少	好酸球増加、ヘマトクリット減少、赤血球減少、血小板増加、リンパ球増加、血沈亢進、好中球増加、赤血球形態異常、白血球分画異常、網状赤血球増加	

眼		結膜炎、麦粒腫	ブドウ膜炎、白内障、結膜充血、角膜潰瘍、眼精疲労、眼乾燥、目のちらつき、眼痛、強膜炎、眼の異常感	
筋・骨格系		化膿性関節炎、疼痛(四肢、腰、背部、臀部等)	関節痛、筋痛、ループス様症候群、滑膜炎、肩こり、靭帯障害、関節脱臼、脊椎症	
抵抗機構		帯状疱疹、インフルエンザ、蜂巣炎、膿瘍	創傷感染、化膿性リンパ節炎、サルコイドーシス	
生殖器			月経不順、乳腺炎	
その他	発熱	倦怠感、浮腫(局所性を含む)、出血、胸痛、中耳炎、胸部X線異常	コレステロール上昇、胸部不快感、疲労、脱力感、アルブミン減少、口渇、自己抗体陽性、難聴、気分不良、CRP増加、体重減少、痙攣、外耳炎、四肢不快感、総蛋白増加、脱水、耳下腺腫脹、総蛋白減少	

a: 注射部位反応は、投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。

注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

関節リウマチ及び若年性特発性関節炎の使用成績調査結果を含む。

◆副作用頻度一覧表等

表 国内臨床試験（関節リウマチ）における副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況

安全性評価対象例数	660
副作用発現症例数（％）	448（67.9％）

副作用の種類	発現例数（％）
感染症	282（42.7％）
感染症及び寄生虫症	270（40.9％）
鼻咽喉炎	142（21.5％）
上気道感染	67（10.2％）
咽喉炎	37（5.6％）
膀胱炎	23（3.5％）
気管支炎	17（2.6％）
帯状疱疹	17（2.6％）
肺炎	15（2.3％）
口腔ヘルペス	15（2.3％）
胃腸炎	12（1.8％）
インフルエンザ	12（1.8％）
麦粒腫	9（1.4％）
副鼻腔炎	9（1.4％）
白色癬	9（1.4％）
蜂巣炎	8（1.2％）
ヘルペスウイルス感染	6（0.9％）
爪真菌症	6（0.9％）
足部白癬	6（0.9％）
感染性結膜炎	5（0.8％）
爪感染	5（0.8％）
腎盂腎炎	4（0.6％）
尿路感染	4（0.6％）
皮膚感染	3（0.5％）
菌感染	3（0.5％）
細菌性関節炎	3（0.5％）
体部白癬	2（0.3％）
慢性副鼻腔炎	2（0.3％）
感染性下痢	2（0.3％）
毛包炎	2（0.3％）
ウイルス性胃腸炎	2（0.3％）
単純ヘルペス	2（0.3％）
口腔カンジダ症	2（0.3％）
外耳炎	2（0.3％）
中耳炎	2（0.3％）
爪囲炎	2（0.3％）
扁桃炎	2（0.3％）
菌膿瘍	2（0.3％）
創傷感染	2（0.3％）
菌肉感染	2（0.3％）
白癬感染	2（0.3％）
気道感染	2（0.3％）
トリコフィトン感染症	2（0.3％）
膿瘍	1（0.2％）
細菌性膿瘍	1（0.2％）
急性扁桃炎	1（0.2％）
気管支肺炎	1（0.2％）
カンジダ症	1（0.2％）
せつ	1（0.2％）
陰部ヘルペス	1（0.2％）
膿痂疹	1（0.2％）
感染	1（0.2％）

副作用の種類	発現例数（％）
鼻膿瘍	1（0.2％）
菌周感染	1（0.2％）
クラミジア性腹膜炎	1（0.2％）
マイコプラズマ性肺炎	1（0.2％）
敗血症	1（0.2％）
皮下組織膿瘍	1（0.2％）
外陰部陰カンジダ症	1（0.2％）
副鼻腔気管支炎	1（0.2％）
四肢膿瘍	1（0.2％）
皮膚カンジダ	1（0.2％）
無症候性細菌尿	1（0.2％）
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1（0.2％）
感染性小腸結腸炎	1（0.2％）
感染性腸炎	1（0.2％）
感染性関節炎	1（0.2％）
感染性滑液包炎	1（0.2％）
真菌性性器感染	1（0.2％）
非定型マイコバクテリア感染	1（0.2％）
胃腸障害	31（4.7％）
菌周炎	15（2.3％）
齲歯	11（1.7％）
歯肉炎	2（0.3％）
口内炎	2（0.3％）
下痢	1（0.2％）
腸炎	1（0.2％）
菌周病	1（0.2％）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	9（1.4％）
咳嗽	5（0.8％）
鼻漏	2（0.3％）
上気道の炎症	2（0.3％）
肺嚢胞	1（0.2％）
眼障害	5（0.8％）
結膜炎	3（0.5％）
瞼板腺炎	1（0.2％）
霰粒腫	1（0.2％）
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	3（0.5％）
皮膚乳頭腫	2（0.3％）
脂肪腫	1（0.2％）
皮膚及び皮下組織障害	3（0.5％）
ざ瘡	1（0.2％）
水疱	1（0.2％）
汗腺炎	1（0.2％）
一般・全身障害及び投与部位の状態	1（0.2％）
発熱	1（0.2％）
注射部位反応	156（23.6％）
一般・全身障害及び投与部位の状態	156（23.6％）
注射部位紅斑	97（14.7％）
注射部位そう痒感	68（10.3％）
注射部位反応	41（6.2％）
注射部位腫脹	25（3.8％）

表 国内臨床試験（関節リウマチ）における副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況（続き）

副作用の種類	発現例数 (%)
注射部位出血	8 (1.2%)
注射部位疼痛	6 (0.9%)
注射部位発疹	5 (0.8%)
注射部位血腫	2 (0.3%)
注射部位熱感	1 (0.2%)
その他	313 (47.4%)
皮膚及び皮下組織障害	127 (19.2%)
発疹	48 (7.3%)
湿疹	31 (4.7%)
そう痒症	26 (3.9%)
紅斑	14 (2.1%)
蕁麻疹	9 (1.4%)
皮膚炎	8 (1.2%)
紫斑	5 (0.8%)
円形脱毛症	4 (0.6%)
皮脂欠乏性湿疹	4 (0.6%)
過角化	4 (0.6%)
接触性皮膚炎	3 (0.5%)
水疱	2 (0.3%)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.3%)
貨幣状湿疹	2 (0.3%)
扁平苔癬	2 (0.3%)
点状出血	2 (0.3%)
脂漏性皮膚炎	2 (0.3%)
全身性そう痒症	2 (0.3%)
温熱蕁麻疹	2 (0.3%)
ざ瘡	1 (0.2%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.2%)
薬疹	1 (0.2%)
皮膚乾燥	1 (0.2%)
多形紅斑	1 (0.2%)
皮下出血	1 (0.2%)
嵌入爪	1 (0.2%)
爪変色	1 (0.2%)
爪の障害	1 (0.2%)
光線過敏性反応	1 (0.2%)
膿疱性乾癬	1 (0.2%)
全身性皮疹	1 (0.2%)
そう痒性皮疹	1 (0.2%)
皮膚病変	1 (0.2%)
皮膚潰瘍	1 (0.2%)
顔面腫脹	1 (0.2%)
コリン性蕁麻疹	1 (0.2%)
光線性皮膚症	1 (0.2%)
胃腸障害	103 (15.6%)
下痢	21 (3.2%)
口内炎	17 (2.6%)
便秘	13 (2.0%)
上腹部痛	12 (1.8%)
悪心	11 (1.7%)
嘔吐	10 (1.5%)
腹痛	8 (1.2%)

副作用の種類	発現例数 (%)
腹部不快感	7 (1.1%)
口唇炎	7 (1.1%)
胃炎	6 (0.9%)
レッチング	5 (0.8%)
腹部膨満	4 (0.6%)
消化不良	3 (0.5%)
胃潰瘍	3 (0.5%)
十二指腸潰瘍	2 (0.3%)
びらん性胃炎	2 (0.3%)
歯肉炎	2 (0.3%)
歯痛	2 (0.3%)
腹腔内出血	2 (0.3%)
腹部圧痛	1 (0.2%)
肛門直腸障害	1 (0.2%)
腸憩室	1 (0.2%)
口内乾燥	1 (0.2%)
胃ポリープ	1 (0.2%)
胃腸障害	1 (0.2%)
歯肉腫脹	1 (0.2%)
痔核	1 (0.2%)
過敏性腸症候群	1 (0.2%)
慢性膵炎	1 (0.2%)
耳下腺腫大	1 (0.2%)
歯周病	1 (0.2%)
逆流性食道炎	1 (0.2%)
歯の知覚過敏	1 (0.2%)
小腸潰瘍	1 (0.2%)
舌苔	1 (0.2%)
歯の障害	1 (0.2%)
胃十二指腸炎	1 (0.2%)
口蓋障害	1 (0.2%)
痔出血	1 (0.2%)
口の感覚鈍麻	1 (0.2%)
口の錯感覚	1 (0.2%)
神経系障害	57 (8.6%)
頭痛	25 (3.8%)
浮動性めまい	21 (3.2%)
坐骨神経痛	6 (0.9%)
感覚鈍麻	5 (0.8%)
体位性めまい	2 (0.3%)
傾眠	2 (0.3%)
手根管症候群	1 (0.2%)
異常感覚	1 (0.2%)
味覚異常	1 (0.2%)
頭部不快感	1 (0.2%)
神経痛	1 (0.2%)
錯感覚	1 (0.2%)
嗅覚錯誤	1 (0.2%)
失神	1 (0.2%)
緊張性頭痛	1 (0.2%)
振戦	1 (0.2%)
三叉神経痛	1 (0.2%)

表 国内臨床試験（関節リウマチ）における副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況（続き）

副作用の種類	発現例数 (%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	53 (8.0%)
咳嗽	12 (1.8%)
アレルギー性鼻炎	6 (0.9%)
鼻漏	6 (0.9%)
口腔咽頭痛	6 (0.9%)
間質性肺疾患	5 (0.8%)
鼻出血	4 (0.6%)
湿性咳嗽	4 (0.6%)
口腔咽頭不快感	4 (0.6%)
発声障害	3 (0.5%)
肺臓炎	3 (0.5%)
喘息	2 (0.3%)
鼻茸	2 (0.3%)
痰貯留	2 (0.3%)
アレルギー性細胞隔炎	1 (0.2%)
気管支肺異形成症	1 (0.2%)
呼吸困難	1 (0.2%)
咯血	1 (0.2%)
鼻閉	1 (0.2%)
閉塞性細気管支炎	1 (0.2%)
喀痰増加	1 (0.2%)
咽喉刺激感	1 (0.2%)
気管狭窄	1 (0.2%)
咽頭障害	1 (0.2%)
上気道閉塞	1 (0.2%)
口腔咽頭水疱形成	1 (0.2%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	50 (7.6%)
発熱	18 (2.7%)
胸部不快感	7 (1.1%)
末梢性浮腫	7 (1.1%)
胸痛	6 (0.9%)
倦怠感	5 (0.8%)
顔面浮腫	3 (0.5%)
疲労	3 (0.5%)
悪寒	2 (0.3%)
異常感	2 (0.3%)
口渇	2 (0.3%)
無力症	1 (0.2%)
熱感	1 (0.2%)
全身性浮腫	1 (0.2%)
肉芽腫	1 (0.2%)
注射部位出血	1 (0.2%)
浮腫	1 (0.2%)
潰瘍	1 (0.2%)
眼障害	32 (4.8%)
結膜炎	5 (0.8%)
白内障	4 (0.6%)
結膜出血	3 (0.5%)
アレルギー性結膜炎	3 (0.5%)
眼乾燥	3 (0.5%)
結膜充血	3 (0.5%)
眼精疲労	2 (0.3%)
角膜びらん	2 (0.3%)
網膜剥離	2 (0.3%)
硝子体浮遊物	2 (0.3%)
潰瘍性角膜炎	2 (0.3%)
乱視	1 (0.2%)
眼出血	1 (0.2%)

副作用の種類	発現例数 (%)
眼痛	1 (0.2%)
眼瞼浮腫	1 (0.2%)
緑内障	1 (0.2%)
水晶体混濁	1 (0.2%)
眼充血	1 (0.2%)
網膜裂孔	1 (0.2%)
閃輝暗点	1 (0.2%)
眼そう痒症	1 (0.2%)
囊胞様黄斑浮腫	1 (0.2%)
動脈硬化性網膜症	1 (0.2%)
筋骨格系及び結合組織障害	19 (2.9%)
背部痛	2 (0.3%)
筋痙縮	2 (0.3%)
筋肉痛	2 (0.3%)
骨粗鬆症	2 (0.3%)
シェーグレン症候群	2 (0.3%)
椎間板突出	2 (0.3%)
関節痛	1 (0.2%)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.2%)
筋骨格痛	1 (0.2%)
頸部痛	1 (0.2%)
関節リウマチ	1 (0.2%)
変形性脊椎症	1 (0.2%)
滑液嚢腫	1 (0.2%)
滑膜炎	1 (0.2%)
筋骨格硬直	1 (0.2%)
靭帯障害	1 (0.2%)
四肢不快感	1 (0.2%)
血管障害	18 (2.7%)
高血圧	14 (2.1%)
潮紅	1 (0.2%)
静脈炎	1 (0.2%)
出血	1 (0.2%)
ほてり	1 (0.2%)
心臓障害	17 (2.6%)
動悸	8 (1.2%)
心室性期外収縮	4 (0.6%)
不整脈	1 (0.2%)
うっ血性心不全	1 (0.2%)
洞性頻脈	1 (0.2%)
上室性期外収縮	1 (0.2%)
上室性頻脈	1 (0.2%)
頻脈性不整脈	1 (0.2%)
腎及び尿路障害	17 (2.6%)
蛋白尿	6 (0.9%)
血尿	3 (0.5%)
頻尿	3 (0.5%)
尿管結石	2 (0.3%)
排尿困難	2 (0.3%)
尿閉	2 (0.3%)
増殖性糸球体腎炎	1 (0.2%)
腎結石症	1 (0.2%)

表 国内臨床試験（関節リウマチ）における副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況（続き）

副作用の種類	発現例数 (%)
感染症及び寄生虫症	15 (2.3%)
細菌尿	9 (1.4%)
鼻炎	5 (0.8%)
気管支拡張症	1 (0.2%)
乳腺炎	1 (0.2%)
精神障害	15 (2.3%)
不眠症	11 (1.7%)
不安	1 (0.2%)
パニック障害	1 (0.2%)
抜毛癖	1 (0.2%)
燃え尽き症候群	1 (0.2%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	14 (2.1%)
脂肪腫	3 (0.5%)
乳癌	2 (0.3%)
乳房新生物	2 (0.3%)
聴神経腫	1 (0.2%)
胃の良性新生物	1 (0.2%)
胃癌	1 (0.2%)
下咽頭癌	1 (0.2%)
乳管内乳頭腫	1 (0.2%)
脂肪肉腫	1 (0.2%)
メラノサイト性母斑	1 (0.2%)
皮膚の新生物	1 (0.2%)
皮膚乳頭腫	1 (0.2%)
子宮平滑筋腫	1 (0.2%)
肝胆道系障害	12 (1.8%)
肝機能異常	8 (1.2%)
肝障害	3 (0.5%)
胆嚢ポリープ	1 (0.2%)
傷害、中毒及び処置合併症	12 (1.8%)
挫傷	4 (0.6%)
節足動物咬傷	1 (0.2%)
節足動物刺傷	1 (0.2%)
転倒	1 (0.2%)
関節脱臼	1 (0.2%)
関節捻挫	1 (0.2%)
筋損傷	1 (0.2%)
腱断裂	1 (0.2%)
脛骨骨折	1 (0.2%)
肉離れ	1 (0.2%)
代謝及び栄養障害	11 (1.7%)
食欲減退	6 (0.9%)
高脂血症	3 (0.5%)
糖尿病	2 (0.3%)
脱水	1 (0.2%)
血液及びリンパ系障害	9 (1.4%)
貧血	3 (0.5%)
鉄欠乏性貧血	3 (0.5%)
白血球減少症	2 (0.3%)
好中球増加症	1 (0.2%)
生殖系及び乳房障害	9 (1.4%)
性器出血	4 (0.6%)

副作用の種類	発現例数 (%)
不規則月経	2 (0.3%)
外陰腔痛	2 (0.3%)
乳房腫瘍	1 (0.2%)
子宮内膜増殖症	1 (0.2%)
子宮内膜症	1 (0.2%)
陰部そう痒症	1 (0.2%)
耳及び迷路障害	7 (1.1%)
耳鳴	2 (0.3%)
感音性難聴	1 (0.2%)
メニエール病	1 (0.2%)
混合性難聴	1 (0.2%)
耳不快感	1 (0.2%)
突発難聴	1 (0.2%)
免疫系障害	6 (0.9%)
季節性アレルギー	5 (0.8%)
アナフィラキシー反応	1 (0.2%)
外科及び内科処置	3 (0.5%)
脱毛術	3 (0.5%)
内分泌障害	2 (0.3%)
甲状腺腫	1 (0.2%)
亜急性甲状腺炎	1 (0.2%)
妊娠、産褥及び周産期の状態	1 (0.2%)
流産	1 (0.2%)
臨床検査	117 (17.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	34 (5.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25 (3.8%)
尿中白血球陽性	15 (2.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (1.7%)
血中コレステロール増加	10 (1.5%)
血圧上昇	10 (1.5%)
トランスアミナーゼ上昇	8 (1.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (1.1%)
血中尿素増加	7 (1.1%)
尿中赤血球陽性	7 (1.1%)
血中アルブミン減少	6 (0.9%)
ヘモグロビン減少	6 (0.9%)
白血球数減少	6 (0.9%)
尿中血陽性	5 (0.8%)
赤血球数減少	5 (0.8%)
白血球数増加	5 (0.8%)
ヘマトクリット減少	4 (0.6%)
尿沈渣陽性	4 (0.6%)
肝酵素上昇	3 (0.5%)
血中ビリルビン増加	2 (0.3%)
胸部X線異常	2 (0.3%)
好酸球数増加	2 (0.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.3%)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.3%)
肝機能検査異常	2 (0.3%)
総蛋白増加	2 (0.3%)

表 国内臨床試験（関節リウマチ）における副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況（続き）

副作用の種類	発現例数 (%)
血中クレアチニン増加	1 (0.2%)
血中カリウム増加	1 (0.2%)
カルジオリピン抗体陽性	1 (0.2%)
白血球百分率数異常	1 (0.2%)
尿中ブドウ糖	1 (0.2%)
顆粒球数減少	1 (0.2%)
リンパ球数減少	1 (0.2%)
リンパ球数増加	1 (0.2%)
好中球数減少	1 (0.2%)
好中球数増加	1 (0.2%)
血小板数異常	1 (0.2%)
血小板数減少	1 (0.2%)
網状赤血球数増加	1 (0.2%)
体重減少	1 (0.2%)
尿中蛋白陽性	1 (0.2%)
血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	1 (0.2%)
血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.2%)
補体因子減少	1 (0.2%)
DNA抗体陽性	1 (0.2%)
便潜血	1 (0.2%)
赤血球形態異常	1 (0.2%)
抗核抗体増加	1 (0.2%)

(2012年3月 承認時社内集計)

本表は、国内における本剤の 10 mg 及び 25 mg、週 2 回投与並びに本剤の 25 mg 及び 50 mg、週 1 回投与を検討した臨床試験の結果を合算して集計したものである。

なお、副作用は、「感染症」、「注射部位反応」、「その他（感染症、注射部位反応以外の自覚的副作用、及び臨床検査値異常）」に分類して報告された。「その他」として報告された事象の中には、器官別大分類として「感染症及び寄生虫症」に区分される事象が含まれているが、報告されたまま「その他」の副作用として集計している。

表 海外臨床試験（関節リウマチに対する米国第Ⅲ相二重盲検比較試験）における有害事象発現状況

	有害事象全体 ^(注1)	本剤との因果関係が否定できない有害事象 ^(注2)
安全性評価対象例数	154	154
有害事象 発現症例 数 (%)	感染症 ^(注3)	88 (57.1%)
	注射部位反応	71 (46.1%)
	その他	118 (76.6%)
		42 (27.3%)

有害事象の種類	発現例数 (%)	発現例数 (%)
感染症 ^(注3)	88 (57.1%)	-
注射部位反応	71 (46.1%)	70 (45.5%)
その他	118 (76.6%)	42 (27.3%)
全身		
頭痛	26 (16.9%)	8 (5.2%)
事故による外傷	8 (5.2%)	0
無力症	7 (4.5%)	1 (0.6%)
疼痛	7 (4.5%)	0
背部痛	6 (3.9%)	1 (0.6%)
腹痛	4 (2.6%)	1 (0.6%)
粘膜障害	3 (1.9%)	2 (1.3%)
顔面浮腫	2 (1.3%)	0
発熱	2 (1.3%)	0
胸痛	2 (1.3%)	0
腹部腫脹	1 (0.6%)	1 (0.6%)
疾患進行	1 (0.6%)	1 (0.6%)
光線過敏反応	1 (0.6%)	1 (0.6%)
新生物	1 (0.6%)	0
頸部痛	1 (0.6%)	0
心血管系		
血管拡張	3 (1.9%)	1 (0.6%)
低血圧	2 (1.3%)	1 (0.6%)
うっ血性心不全	1 (0.6%)	0
高血圧	1 (0.6%)	0
片頭痛	1 (0.6%)	0
消化器系		
下痢	12 (7.8%)	3 (1.9%)
嘔気	10 (6.5%)	3 (1.9%)
便秘	6 (3.9%)	0
消化不良	6 (3.9%)	0
口内乾燥	3 (1.9%)	1 (0.6%)
嘔吐	3 (1.9%)	1 (0.6%)
歯の障害	3 (1.9%)	0
口腔内潰瘍	3 (1.9%)	0
舌炎	2 (1.3%)	1 (0.6%)
胃腸出血	2 (1.3%)	0
食欲亢進	1 (0.6%)	1 (0.6%)
嚥下障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)
舌障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)
胆嚢炎	1 (0.6%)	0
大腸炎	1 (0.6%)	0
食道炎	1 (0.6%)	0
歯肉炎	1 (0.6%)	0
直腸出血	1 (0.6%)	0
耳下腺腫大	1 (0.6%)	0

有害事象の種類	発現例数 (%)	発現例数 (%)
食道狭窄	1 (0.6%)	0
血液及びリンパ系		
斑状出血	5 (3.2%)	1 (0.6%)
点状出血	1 (0.6%)	0
代謝及び栄養		
末梢性浮腫	5 (3.2%)	1 (0.6%)
体重増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)
脱水	1 (0.6%)	0
高コレステロール血症	1 (0.6%)	0
高血糖	1 (0.6%)	0
筋骨格系		
滑液包炎	4 (2.6%)	0
腱鞘炎	4 (2.6%)	0
下肢痙攣	3 (1.9%)	1 (0.6%)
病的骨折	3 (1.9%)	0
関節滲出液	3 (1.9%)	0
骨障害	2 (1.3%)	0
筋痛	2 (1.3%)	0
関節痛	1 (0.6%)	0
関節障害	1 (0.6%)	0
骨痛	1 (0.6%)	0
神経系		
浮動性めまい	6 (3.9%)	2 (1.3%)
錯感覚	5 (3.2%)	2 (1.3%)
不眠症	4 (2.6%)	0
振戦	4 (2.6%)	0
神経過敏	2 (1.3%)	1 (0.6%)
うつ病	2 (1.3%)	0
口周囲異常感覚	1 (0.6%)	1 (0.6%)
激越	1 (0.6%)	0
不安	1 (0.6%)	0
複視	1 (0.6%)	0
末梢神経炎	1 (0.6%)	0
眼振	1 (0.6%)	0
睡眠障害	1 (0.6%)	0
回転性眩暈	1 (0.6%)	0
呼吸器系		
鼻炎	17 (11.0%)	4 (2.6%)
咳嗽増加	9 (5.8%)	4 (2.6%)
咽頭炎	4 (2.6%)	1 (0.6%)
呼吸困難	3 (1.9%)	0
喀血	2 (1.3%)	1 (0.6%)
音声変調	2 (1.3%)	1 (0.6%)
鼻出血	2 (1.3%)	0
喘息	1 (0.6%)	1 (0.6%)
呼吸障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)
副鼻腔炎	1 (0.6%)	0
皮膚		
発疹	12 (7.8%)	5 (3.2%)
脱毛症	4 (2.6%)	4 (2.6%)
そう痒症	4 (2.6%)	4 (2.6%)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.3%)	1 (0.6%)
皮膚肥厚	2 (1.3%)	0

表 海外臨床試験（関節リウマチに対する米国第Ⅲ相二重盲検比較試験）における有害事象発現状況（続き）

有害事象の種類	発現例数 (%)	発現例数 (%)
皮膚乾燥	2 (1.3%)	0
紫斑性皮疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)
湿疹	1 (0.6%)	0
小水疱水疱性皮疹	1 (0.6%)	0
皮膚潰瘍	1 (0.6%)	0
蕁麻疹	1 (0.6%)	0
特殊感覚		
眼の障害	3 (1.9%)	1 (0.6%)
眼乾燥	2 (1.3%)	0
強膜炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)
味覚倒錯	1 (0.6%)	1 (0.6%)
弱視	1 (0.6%)	0
耳の障害	1 (0.6%)	0
眼出血	1 (0.6%)	0
流涙障害	1 (0.6%)	0
視覚異常	1 (0.6%)	0
泌尿生殖器系		
排尿障害	1 (0.6%)	0
月経障害	1 (0.6%)	0
不正子宮出血	1 (0.6%)	0
頻尿	1 (0.6%)	0
膣炎	1 (0.6%)	0

(2005年1月 承認時社内集計)

本表は、米国における本剤の 10 mg 及び 25 mg、週 2 回投与を検討した臨床試験の結果を集計したものである。

(注 1) 本剤との因果関係が「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連ないともいえない」「関連なし」とされたもの。

(注 2) 本剤との因果関係が「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連ないともいえない」とされたもの。

(注 3) 感染症については因果関係の判定は行っていないため、有害事象全体での結果のみ表示。

表 海外臨床試験（関節リウマチに対する米国及びカナダ第Ⅲ相二重盲検比較試験）における副作用発現状況

安全性評価対象例数	367
副作用発現症例数（%）	166 （45.2%）

副作用の種類	発現例数（%）
全身	101 （27.5%）
注射部位反応	67 （18.3%）
頭痛	21 （5.7%）
注射部位出血	10 （2.7%）
無力症	6 （1.6%）
注射部位疼痛	4 （1.1%）
腹痛	4 （1.1%）
インフルエンザ症候群	2 （0.5%）
疼痛	2 （0.5%）
顔面浮腫	1 （0.3%）
胸痛	1 （0.3%）
光線過敏	1 （0.3%）
細菌感染	1 （0.3%）
発熱	1 （0.3%）
消化器系	36 （9.8%）
悪心	20 （5.4%）
下痢	9 （2.5%）
消化不良	4 （1.1%）
口内乾燥	3 （0.8%）
胃腸炎	2 （0.5%）
便秘	2 （0.5%）
嘔吐	2 （0.5%）
胃腸出血	1 （0.3%）
肝腫大	1 （0.3%）
鼓腸	1 （0.3%）
歯肉炎	1 （0.3%）
耳下腺腫大	1 （0.3%）
食道炎	1 （0.3%）
直腸障害	1 （0.3%）
皮膚及び付属器	29 （7.9%）
発疹	17 （4.6%）
そう痒症	6 （1.6%）
単純ヘルペス	3 （0.8%）
帯状疱疹	2 （0.5%）
皮膚乾燥	2 （0.5%）
蕁麻疹	2 （0.5%）
湿疹	1 （0.3%）
真菌性皮膚炎	1 （0.3%）
脱毛症	1 （0.3%）
皮膚潰瘍	1 （0.3%）
呼吸器系	27 （7.4%）
上気道感染	9 （2.5%）
副鼻腔炎	9 （2.5%）
咽喉刺激感	4 （1.1%）
気管支炎	4 （1.1%）
呼吸困難	2 （0.5%）
肺炎	2 （0.5%）
鼻炎	1 （0.3%）

副作用の種類	発現例数（%）
神経系	18 （4.9%）
浮動性めまい	5 （1.4%）
不眠症	3 （0.8%）
うつ病	2 （0.5%）
錯乱	2 （0.5%）
神経過敏	2 （0.5%）
不安	2 （0.5%）
ニューロパシー	1 （0.3%）
会話障害	1 （0.3%）
回転性めまい	1 （0.3%）
健忘	1 （0.3%）
錯感覚	1 （0.3%）
思考異常	1 （0.3%）
振戦	1 （0.3%）
特殊感覚	8 （2.2%）
結膜炎	2 （0.5%）
眼乾燥	1 （0.3%）
弱視	1 （0.3%）
中耳炎	1 （0.3%）
味覚消失	1 （0.3%）
味覚倒錯	1 （0.3%）
羞明	1 （0.3%）
筋骨格系	6 （1.6%）
腱鞘炎	2 （0.5%）
下肢痙攣	1 （0.3%）
滑液包炎	1 （0.3%）
筋痛	1 （0.3%）
全身痙攣	1 （0.3%）
泌尿生殖器系	6 （1.6%）
膣モニリア症	2 （0.5%）
乳房痛	1 （0.3%）
膿尿	1 （0.3%）
肥大性子宮頸線維症	1 （0.3%）
膣炎	1 （0.3%）
心血管系	4 （1.1%）
狭心症	1 （0.3%）
心房細動	1 （0.3%）
静脈炎	1 （0.3%）
動悸	1 （0.3%）
末梢血管障害	1 （0.3%）
血液及びリンパ系	3 （0.8%）
斑状出血	2 （0.5%）
リンパ節症	1 （0.3%）
好中球減少症	1 （0.3%）
白血球減少症	1 （0.3%）
代謝及び栄養	2 （0.5%）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 （0.3%）
末梢性浮腫	1 （0.3%）

（2010年2月 承認時社内集計）

本表は、米国及びカナダにおける本剤の 25 mg、週 2 回投与及び 50 mg、週 1 回投与を検討した臨床試験の結果を集計したものである。

表 国内臨床試験（若年性特発性関節炎）における副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況

安全性評価対象例数	35
副作用発現症例数（%）	35（100%）
発現件数	449

副作用の種類	発現例数（%）
感染症	34（97.1%）
感染症及び寄生虫症	34（97.1%）
鼻咽喉頭炎	30（85.7%）
胃腸炎	16（45.7%）
インフルエンザ	13（37.1%）
上気道感染	10（28.6%）
咽喉炎	6（17.1%）
齲歯	3（8.6%）
麦粒腫	3（8.6%）
膿痂疹	3（8.6%）
扁桃炎	3（8.6%）
気管支炎	2（5.7%）
感染性結膜炎	2（5.7%）
ウイルス性胃腸炎	2（5.7%）
中耳炎	2（5.7%）
マイコプラズマ性肺炎	2（5.7%）
尿路感染	2（5.7%）
レンサ球菌感染	2（5.7%）
化膿	2（5.7%）
急性気管支炎	1（2.9%）
カンピロバクター胃腸炎	1（2.9%）
蜂巣炎	1（2.9%）
皮膚真菌感染	1（2.9%）
単純ヘルペス	1（2.9%）
帯状疱疹	1（2.9%）
爪白癬	1（2.9%）
口腔カンジダ症	1（2.9%）
鼻炎	1（2.9%）
皮下組織膿瘍	1（2.9%）
気管気管支炎	1（2.9%）
マイコプラズマ性気管気管支炎	1（2.9%）
口腔感染	1（2.9%）
皮膚カンジダ	1（2.9%）
癬風	1（2.9%）
感染性腸炎	1（2.9%）
咽喉頭炎	1（2.9%）
爪感染	1（2.9%）
細菌性リンパ節炎	1（2.9%）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1（2.9%）
咳嗽	1（2.9%）
皮膚及び皮下組織障害	1（2.9%）
ざ瘡	1（2.9%）
血液及びリンパ系障害	1（2.9%）
リンパ節炎	1（2.9%）
胃腸障害	1（2.9%）
腸炎	1（2.9%）
注射部位反応	27（77.1%）
注射部位反応	26（74.3%）
注射部位出血	6（17.1%）

副作用の種類	発現例数（%）
その他	35（100.0%）
胃腸障害	24（68.6%）
便秘	13（37.1%）
腹痛	12（34.3%）
下痢	9（25.7%）
口内炎	6（17.1%）
嘔吐	3（8.6%）
上腹部痛	2（5.7%）
胃炎	2（5.7%）
悪心	2（5.7%）
胃不快感	2（5.7%）
腹部不快感	1（2.9%）
下腹部痛	1（2.9%）
口唇炎	1（2.9%）
胃潰瘍	1（2.9%）
歯痛	1（2.9%）
蛋白漏出性胃腸症	1（2.9%）
臨床検査	24（68.6%）
白血球数増加	7（20.0%）
ヘモグロビン減少	6（17.1%）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4（11.4%）
ヘマトクリット減少	4（11.4%）
尿中白血球陽性	4（11.4%）
血中尿素増加	3（8.6%）
好酸球数増加	3（8.6%）
赤血球数減少	2（5.7%）
血小板数増加	2（5.7%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（2.9%）
血中アルブミン減少	1（2.9%）
血中コレステロール増加	1（2.9%）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（2.9%）
C-反応性蛋白増加	1（2.9%）
顆粒球数減少	1（2.9%）
リンパ球数増加	1（2.9%）
総蛋白減少	1（2.9%）
総蛋白増加	1（2.9%）
尿中赤血球陽性	1（2.9%）
体重減少	1（2.9%）
体重増加	1（2.9%）
白血球数減少	1（2.9%）
血沈亢進	1（2.9%）
CSF 白血球数増加	1（2.9%）
尿中細菌	1（2.9%）
赤血球形態異常	1（2.9%）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	21（60.0%）
鼻漏	10（28.6%）
鼻出血	6（17.1%）
アレルギー性鼻炎	4（11.4%）
鼻閉	3（8.6%）
咳嗽	2（5.7%）

表 国内臨床試験（若年性特発性関節炎）における副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況（続き）

副作用の種類	発現例数 (%)
喘息	1 (2.9%)
咽喉頭疼痛	1 (2.9%)
扁桃肥大	1 (2.9%)
声帯ポリープ	1 (2.9%)
アレルギー性気管支炎	1 (2.9%)
皮膚及び皮下組織障害	21 (60.0%)
発疹	10 (28.6%)
蕁麻疹	6 (17.1%)
皮膚乾燥	4 (11.4%)
湿疹	4 (11.4%)
そう痒症	4 (11.4%)
紅斑	3 (8.6%)
脱毛症	2 (5.7%)
アトピー性皮膚炎	2 (5.7%)
皮膚炎	1 (2.9%)
アレルギー性皮膚炎	1 (2.9%)
嵌入爪	1 (2.9%)
痒疹	1 (2.9%)
紫斑	1 (2.9%)
皮膚びらん	1 (2.9%)
神経系障害	20 (57.1%)
頭痛	17 (48.6%)
浮動性めまい	2 (5.7%)
感覚鈍麻	2 (5.7%)
手根管症候群	1 (2.9%)
脳梗塞	1 (2.9%)
体位性めまい	1 (2.9%)
全身障害及び投与局所様態	19 (54.3%)
胸痛	4 (11.4%)
発熱	4 (11.4%)
倦怠感	3 (8.6%)
顔面浮腫	2 (5.7%)
疲労	2 (5.7%)
ヘルニア	2 (5.7%)
胸部不快感	1 (2.9%)
異常感	1 (2.9%)
注射部位出血	1 (2.9%)
浮腫	1 (2.9%)
末梢性浮腫	1 (2.9%)
疼痛	1 (2.9%)
筋骨格系及び結合組織障害	15 (42.9%)
筋痛	3 (8.6%)
背部痛	2 (5.7%)
ガングリオン	2 (5.7%)
四肢不快感	2 (5.7%)
関節痛	1 (2.9%)
筋痙縮	1 (2.9%)
四肢痛	1 (2.9%)
顎関節症候群	1 (2.9%)
腱鞘炎	1 (2.9%)

副作用の種類	発現例数 (%)
殿部痛	1 (2.9%)
筋骨格硬直	1 (2.9%)
趾変形	1 (2.9%)
眼障害	12 (34.3%)
アレルギー性結膜炎	3 (8.6%)
眼精疲労	2 (5.7%)
眼そう痒症	2 (5.7%)
眼の異常感	1 (2.9%)
白内障	1 (2.9%)
結膜炎	1 (2.9%)
眼乾燥	1 (2.9%)
眼瞼紅斑	1 (2.9%)
眼痛	1 (2.9%)
緑内障	1 (2.9%)
虹彩毛様体炎	1 (2.9%)
虹彩炎	1 (2.9%)
眼充血	1 (2.9%)
視神経乳頭浮腫	1 (2.9%)
ブドウ膜炎	1 (2.9%)
傷害、中毒及び処置合併症	7 (20.0%)
節足動物刺傷	2 (5.7%)
凍瘡	2 (5.7%)
損傷	1 (2.9%)
擦過傷	1 (2.9%)
靭帯損傷	1 (2.9%)
生殖系及び乳房障害	5 (14.3%)
月経困難症	1 (2.9%)
性器発疹	1 (2.9%)
乳房肥大	1 (2.9%)
不規則月経	1 (2.9%)
子宮ポリープ	1 (2.9%)
乳頭腫脹	1 (2.9%)
免疫系障害	4 (11.4%)
季節性アレルギー	4 (11.4%)
血液及びリンパ系障害	3 (8.6%)
貧血	2 (5.7%)
鉄欠乏性貧血	1 (2.9%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	2 (5.7%)
皮膚乳頭腫	2 (5.7%)
精神障害	2 (5.7%)
うつ病	1 (2.9%)
不快気分	1 (2.9%)
適応障害	1 (2.9%)
心臓障害	1 (2.9%)
心室性期外収縮	1 (2.9%)
耳及び迷路障害	1 (2.9%)
ろう	1 (2.9%)
代謝及び栄養障害	1 (2.9%)
食欲不振	1 (2.9%)

(2009年7月 承認時社内集計)

本表は、国内における第Ⅱ相試験結果、並びに長期投与試験の中間結果を合算して集計したものである。
 なお、副作用は、「感染症」、「注射部位反応」、「その他（感染症、注射部位反応以外の自他覚的副作用、及び臨床検査値異常）」に分類して報告された。

表 海外（米国）臨床試験（若年性特発性関節炎）における有害事象発現状況

	有害事象全体 ^(注1)	本剤との因果関係が否定できない有害事象 ^(注2)
安全性評価対象例数	69	69
有害事象発現症例数 (%)	64 (92.8%)	60 (87.0%)
有害事象発現件数	245	173

有害事象の種類	発現例数 (%)	発現例数 (%)
感染症^(注3)	47 (68.1%)	- -
上気道感染	29 (42.0%)	29 (42.0%)
咽頭炎	12 (17.4%)	12 (17.4%)
胃腸炎	10 (14.5%)	10 (14.5%)
耳炎	7 (10.1%)	7 (10.1%)
皮膚感染	5 (7.2%)	5 (7.2%)
インフルエンザ症候群	4 (5.8%)	4 (5.8%)
感染性結膜炎	3 (4.3%)	3 (4.3%)
副鼻腔炎	2 (2.9%)	2 (2.9%)
気管支炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)
唾液腺感染	1 (1.4%)	1 (1.4%)
腔炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)
注射部位反応	27 (39.1%)	26 (37.7%)
その他		
全身	37 (53.6%)	19 (27.5%)
頭痛	17 (24.6%)	11 (15.9%)
腹痛	11 (15.9%)	5 (7.2%)
事故による外傷	7 (10.1%)	0 (0.0%)
無力症	5 (7.2%)	4 (5.8%)
発熱	4 (5.8%)	4 (5.8%)
注射部位出血	3 (4.3%)	0 (0.0%)
顔面浮腫	2 (2.9%)	2 (2.9%)
疼痛	2 (2.9%)	0 (0.0%)
アレルギー反応	1 (1.4%)	1 (1.4%)
倦怠感	1 (1.4%)	1 (1.4%)
背部痛	1 (1.4%)	1 (1.4%)
胸痛	1 (1.4%)	0 (0.0%)
消化器系	23 (33.3%)	12 (17.4%)
嘔吐	12 (17.4%)	6 (8.7%)
悪心	8 (11.6%)	4 (5.8%)

有害事象の種類	発現例数 (%)	発現例数 (%)
下痢	6 (8.7%)	3 (4.3%)
口腔内潰瘍	4 (5.8%)	3 (4.3%)
食欲不振	2 (2.9%)	1 (1.4%)
口唇炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)
口内乾燥	1 (1.4%)	1 (1.4%)
消化不良	1 (1.4%)	1 (1.4%)
アフタ性口内炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)
黄疸	1 (1.4%)	0 (0.0%)
直腸障害	1 (1.4%)	0 (0.0%)
呼吸器系	18 (26.1%)	11 (15.9%)
鼻炎	13 (18.8%)	9 (13.0%)
咽頭炎	5 (7.2%)	3 (4.3%)
咳嗽増加	5 (7.2%)	2 (2.9%)
皮膚及び付属器	13 (18.8%)	5 (7.2%)
発疹	7 (10.1%)	3 (4.3%)
皮膚障害	2 (2.9%)	1 (1.4%)
脱毛症	1 (1.4%)	1 (1.4%)
膿疱性皮疹	1 (1.4%)	1 (1.4%)
ざ瘡	1 (1.4%)	0 (0.0%)
湿疹	1 (1.4%)	0 (0.0%)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.4%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	1 (1.4%)	0 (0.0%)
皮膚変色	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系	4 (5.8%)	2 (2.9%)
浮動性めまい	2 (2.9%)	1 (1.4%)
傾眠	1 (1.4%)	1 (1.4%)
人格障害	1 (1.4%)	0 (0.0%)
筋骨格系	4 (5.8%)	0 (0.0%)
特発性骨折	4 (5.8%)	0 (0.0%)
代謝及び栄養	1 (1.4%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	1 (1.4%)	0 (0.0%)
特殊感覚	1 (1.4%)	0 (0.0%)
結膜炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)
泌尿生殖器系	1 (1.4%)	0 (0.0%)
尿失禁	1 (1.4%)	0 (0.0%)
心血管系	1 (1.4%)	0 (0.0%)
血管炎	1 (1.4%)	0 (0.0%)

(2009年7月 承認時社内集計)

(注1) 本剤との因果関係が「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連ないともいえない」「関連なし」とされたもの。

(注2) 本剤との因果関係が「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連ないともいえない」とされたもの。

(注3) 感染症については因果関係の判定は行っていないため、有害事象全体での結果のみ表示。

表 使用成績調査〔既存治療で効果不十分な関節リウマチ
 (関節の構造的損傷の防止を含む)〕における副作用発現状況

調査症例数	13983
副作用発現症例数 (%)	3721 (26.61%)
副作用発現件数	5554

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	1209 (8.65%)
鼻咽頭炎	243 (1.74%)
気管支炎	151 (1.08%)
肺炎	132 (0.94%)
帯状疱疹	112 (0.80%)
咽頭炎	41 (0.29%)
蜂巣炎	37 (0.26%)
尿路感染	32 (0.23%)
膀胱炎	30 (0.21%)
敗血症	25 (0.18%)
ニューモシステイスジロヴェン肺炎	25 (0.18%)
口腔ヘルペス	24 (0.17%)
胃腸炎	23 (0.16%)
細菌性肺炎	20 (0.14%)
腎盂腎炎	19 (0.14%)
副鼻腔炎	19 (0.14%)
爪囲炎	18 (0.13%)
インフルエンザ	16 (0.11%)
扁桃炎	16 (0.11%)
細菌性関節炎	15 (0.11%)
非定型マイコバクテリア感染	15 (0.11%)
ヘルペスウイルス感染	14 (0.10%)
単純ヘルペス	12 (0.09%)
感染性腸炎	11 (0.08%)
気管支肺炎	10 (0.07%)
毛包炎	10 (0.07%)
中耳炎	10 (0.07%)
皮下組織膿瘍	10 (0.07%)
鼻炎	8 (0.06%)
四肢膿瘍	8 (0.06%)
白癬感染	8 (0.06%)
化膿	8 (0.06%)
麦粒腫	7 (0.05%)
肺結核	7 (0.05%)
皮膚感染	7 (0.05%)
上気道感染	7 (0.05%)
感染性関節炎	7 (0.05%)
膿痂疹	6 (0.04%)
耳下腺炎	6 (0.04%)
クラミジア性肺炎	6 (0.04%)
創傷感染	6 (0.04%)
膿瘍	5 (0.04%)
限局性感染	5 (0.04%)
口腔カンジダ症	5 (0.04%)
足部白癬	5 (0.04%)
肺膿瘍	4 (0.03%)
爪真菌症	4 (0.03%)
骨髄炎	4 (0.03%)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
サイトメガロウイルス感染	3 (0.02%)
急性中耳炎	3 (0.02%)
急性腎盂腎炎	3 (0.02%)
結核	3 (0.02%)
真菌性肺炎	3 (0.02%)
虫垂炎	2 (0.01%)
乳房膿瘍	2 (0.01%)
細気管支炎	2 (0.01%)
皮膚真菌感染	2 (0.01%)
せつ	2 (0.01%)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.01%)
* B型肝炎	2 (0.01%)
感染性皮膚潰瘍	2 (0.01%)
感染	2 (0.01%)
喉頭炎	2 (0.01%)
食道カンジダ症	2 (0.01%)
インフルエンザ性肺炎	2 (0.01%)
マイコプラズマ性肺炎	2 (0.01%)
術後創感染	2 (0.01%)
歯髄炎	2 (0.01%)
膿疱性皮膚疹	2 (0.01%)
結核性胸膜炎	2 (0.01%)
腔感染	2 (0.01%)
外陰部腔カンジダ症	2 (0.01%)
カンジダ性肺炎	2 (0.01%)
腰筋膿瘍	2 (0.01%)
シュードモナス菌性肺感染	2 (0.01%)
感染性小腸結腸炎	2 (0.01%)
肺感染	2 (0.01%)
ウイルス性腸炎	2 (0.01%)
気道感染	2 (0.01%)
細菌性リンパ節炎	2 (0.01%)
感染性胸水	2 (0.01%)
急性副鼻腔炎	1 (0.01%)
急性扁桃炎	1 (0.01%)
アスペルギルス症	1 (0.01%)
菌血症	1 (0.01%)
細菌性毒血症	1 (0.01%)
体部白癬	1 (0.01%)
脳膿瘍	1 (0.01%)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.01%)
カンジダ症	1 (0.01%)
化膿性胆管炎	1 (0.01%)
慢性副鼻腔炎	1 (0.01%)
感染性皮膚炎	1 (0.01%)
感染性湿疹	1 (0.01%)
蓄膿	1 (0.01%)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.01%)
丹毒	1 (0.01%)
眼瞼感染	1 (0.01%)
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.01%)
ブドウ球菌性胃腸炎	1 (0.01%)

表 使用成績調査〔既存治療で効果不十分な関節リウマチ
(関節の構造的損傷の防止を含む)〕における副作用発現状況(続き)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
消化管感染	1 (0.01%)
潜在性感染	1 (0.01%)
ヘルペス性角膜炎	1 (0.01%)
リステリア症	1 (0.01%)
乳腺炎	1 (0.01%)
無菌性髄膜炎	1 (0.01%)
ヘルペス性髄膜炎	1 (0.01%)
ムンプス	1 (0.01%)
外耳炎	1 (0.01%)
慢性中耳炎	1 (0.01%)
歯冠周囲炎	1 (0.01%)
腹膜炎	1 (0.01%)
百日咳	1 (0.01%)
ヘモフィルス性肺炎	1 (0.01%)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.01%)
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.01%)
前立腺膿瘍	1 (0.01%)
肺真菌症	1 (0.01%)
膿皮症	1 (0.01%)
後腹膜膿瘍	1 (0.01%)
唾液腺炎	1 (0.01%)
水痘	1 (0.01%)
ウイルス感染	1 (0.01%)
菌感染	1 (0.01%)
筋膿瘍	1 (0.01%)
軟部組織膿瘍	1 (0.01%)
ウイルス性胃炎	1 (0.01%)
眼瞼毛包炎	1 (0.01%)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1 (0.01%)
サイトメガロウイルス血症	1 (0.01%)
サルモネラ性敗血症	1 (0.01%)
椎間板炎	1 (0.01%)
腹部膿瘍	1 (0.01%)
細菌感染	1 (0.01%)
感染性滑液包炎	1 (0.01%)
細菌性胃腸炎	1 (0.01%)
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	1 (0.01%)
消化器結核	1 (0.01%)
細菌性気管支炎	1 (0.01%)
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.01%)
医療機器関連感染	1 (0.01%)
処置後感染	1 (0.01%)
クリプトコッカス性肺炎	1 (0.01%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	31 (0.22%)
胃癌	4 (0.03%)
肺の悪性新生物	4 (0.03%)
乳癌	3 (0.02%)
食食細胞性組織球症	3 (0.02%)
リンパ腫	2 (0.01%)
髄膜腫	2 (0.01%)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
卵巣癌	2 (0.01%)
良性腺腫	1 (0.01%)
B細胞性リンパ腫	1 (0.01%)
子宮頸部癌	1 (0.01%)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1 (0.01%)
胆嚢癌	1 (0.01%)
肺腺癌	1 (0.01%)
肝転移	1 (0.01%)
皮膚乳頭腫	1 (0.01%)
子宮癌	1 (0.01%)
膵腺癌	1 (0.01%)
転移性肝癌	1 (0.01%)
大腸癌	1 (0.01%)
甲状腺癌	1 (0.01%)
血液およびリンパ系障害	44 (0.31%)
貧血	11 (0.08%)
汎血球減少症	8 (0.06%)
白血球減少症	7 (0.05%)
血小板減少症	6 (0.04%)
* 播種性血管内凝固	3 (0.02%)
無顆粒球症	2 (0.01%)
* 肺門リンパ節腫脹	2 (0.01%)
* リンパ節症	2 (0.01%)
好酸球増加症	1 (0.01%)
* 低補体血症	1 (0.01%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.01%)
リンパ節炎	1 (0.01%)
* 赤血球増加症	1 (0.01%)
骨髄機能不全	1 (0.01%)
免疫系障害	5 (0.04%)
* サルコイドーシス	2 (0.01%)
アナフィラキシーショック	1 (0.01%)
抗リン脂質抗体症候群	1 (0.01%)
過敏症	1 (0.01%)
内分泌障害	2 (0.01%)
* 甲状腺腫	1 (0.01%)
* 甲状腺機能亢進症	1 (0.01%)
代謝および栄養障害	35 (0.25%)
食欲減退	21 (0.15%)
高コレステロール血症	3 (0.02%)
脱水	2 (0.01%)
* 糖尿病	1 (0.01%)
* 高カルシウム血症	1 (0.01%)
* 高血糖	1 (0.01%)
低アルブミン血症	1 (0.01%)
* 低血糖症	1 (0.01%)
* 低カリウム血症	1 (0.01%)
* 低ナトリウム血症	1 (0.01%)
* 高脂血症	1 (0.01%)
* 高アマラーゼ血症	1 (0.01%)
精神障害	22 (0.16%)
不眠症	7 (0.05%)

表 使用成績調査〔既存治療で効果不十分な関節リウマチ
(関節の構造的損傷の防止を含む)〕における副作用発現状況(続き)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
* うつ病	4 (0.03%)
不快気分	2 (0.01%)
* 幻覚	2 (0.01%)
* 錯覚	2 (0.01%)
* 落ち着きのなさ	2 (0.01%)
* 譫妄	1 (0.01%)
* 気分変化	1 (0.01%)
* 緊張	1 (0.01%)
* 不安障害	1 (0.01%)
神経系障害	205 (1.47%)
頭痛	71 (0.51%)
浮動性めまい	67 (0.48%)
感覚鈍麻	27 (0.19%)
傾眠	9 (0.06%)
味覚異常	8 (0.06%)
錯感覚	6 (0.04%)
脳出血	4 (0.03%)
* 脳梗塞	4 (0.03%)
片頭痛	3 (0.02%)
* 頭部不快感	2 (0.01%)
* 振戦	2 (0.01%)
* 意識変容状態	1 (0.01%)
* 小脳梗塞	1 (0.01%)
* 認知症	1 (0.01%)
* 意識レベルの低下	1 (0.01%)
* 意識消失	1 (0.01%)
* 神経炎	1 (0.01%)
* 末梢性ニューロパシー	1 (0.01%)
* パーキンソンニズム	1 (0.01%)
嗅覚錯誤	1 (0.01%)
坐骨神経痛	1 (0.01%)
くも膜下出血	1 (0.01%)
* 失神	1 (0.01%)
三叉神経痛	1 (0.01%)
* 視野欠損	1 (0.01%)
* 多系統萎縮症	1 (0.01%)
眼障害	55 (0.39%)
眼瞼浮腫	6 (0.04%)
結膜炎	4 (0.03%)
* 複視	4 (0.03%)
* 視力障害	4 (0.03%)
虹彩炎	3 (0.02%)
* 霧視	3 (0.02%)
白内障	2 (0.01%)
眼瞼紅斑	2 (0.01%)
* 眼脂	2 (0.01%)
眼充血	2 (0.01%)
光視症	2 (0.01%)
* 強膜炎	2 (0.01%)
眼瞼そう痒症	2 (0.01%)
眼の異常感	1 (0.01%)
眼精疲労	1 (0.01%)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
* 眼瞼炎	1 (0.01%)
* 霰粒腫	1 (0.01%)
結膜出血	1 (0.01%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.01%)
角膜びらん	1 (0.01%)
眼乾燥	1 (0.01%)
* 上強膜炎	1 (0.01%)
眼出血	1 (0.01%)
眼痛	1 (0.01%)
* 眼瞼下垂	1 (0.01%)
* 羞明	1 (0.01%)
網膜出血	1 (0.01%)
* 網膜症	1 (0.01%)
* 高血圧性網膜症	1 (0.01%)
ブドウ膜炎	1 (0.01%)
* 黄視症	1 (0.01%)
眼そう痒症	1 (0.01%)
* 視神経症	1 (0.01%)
* 眼球運動失調	1 (0.01%)
潰瘍性角膜炎	1 (0.01%)
耳および迷路障害	13 (0.09%)
* 耳鳴	2 (0.01%)
回転性めまい	2 (0.01%)
突発難聴	2 (0.01%)
難聴	1 (0.01%)
感音性難聴	1 (0.01%)
耳痛	1 (0.01%)
* メニエール病	1 (0.01%)
* 耳漏	1 (0.01%)
聴力低下	1 (0.01%)
* 内耳障害	1 (0.01%)
心臓障害	46 (0.33%)
動悸	15 (0.11%)
* 心筋梗塞	5 (0.04%)
* 急性心筋梗塞	2 (0.01%)
* 狭心症	2 (0.01%)
* 心房細動	2 (0.01%)
心不全	2 (0.01%)
急性心不全	2 (0.01%)
うっ血性心不全	2 (0.01%)
上室性期外収縮	2 (0.01%)
頻脈	2 (0.01%)
* 不整脈	1 (0.01%)
慢性心不全	1 (0.01%)
* 心肥大	1 (0.01%)
* 心拡大	1 (0.01%)
* 僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.01%)
* 心膜炎	1 (0.01%)
* 洞不全症候群	1 (0.01%)
洞性頻脈	1 (0.01%)
発作性頻脈	1 (0.01%)
頻脈性不整脈	1 (0.01%)

表 使用成績調査〔既存治療で効果不十分な関節リウマチ
 (関節の構造的損傷の防止を含む)〕における副作用発現状況(続き)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
* 急性冠動脈症候群	1 (0.01%)
血管障害	53 (0.38%)
高血圧	22 (0.16%)
潮紅	10 (0.07%)
ほてり	10 (0.07%)
* 血栓性静脈炎	4 (0.03%)
* 血管炎	2 (0.01%)
* 動脈瘤	1 (0.01%)
* 動脈炎	1 (0.01%)
血腫	1 (0.01%)
* 低血圧	1 (0.01%)
* 静脈炎	1 (0.01%)
ショック	1 (0.01%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	532 (3.80%)
上気道の炎症	203 (1.45%)
咳嗽	96 (0.69%)
間質性肺疾患	82 (0.59%)
口腔咽頭痛	62 (0.44%)
* 呼吸困難	19 (0.14%)
湿性咳嗽	17 (0.12%)
* 胸水	13 (0.09%)
* 胸膜炎	13 (0.09%)
鼻漏	11 (0.08%)
口腔咽頭不快感	10 (0.07%)
喘息	8 (0.06%)
発声障害	7 (0.05%)
器質性肺炎	5 (0.04%)
くしゃみ	4 (0.03%)
喀痰増加	4 (0.03%)
鼻出血	3 (0.02%)
喀血	3 (0.02%)
* 気胸	3 (0.02%)
肺線維症	3 (0.02%)
* 中葉症候群	3 (0.02%)
アレルギー性胞隔炎	2 (0.01%)
変色痰	2 (0.01%)
慢性気管支炎	1 (0.01%)
* 息詰まり感	1 (0.01%)
* 過換気	1 (0.01%)
* 低酸素症	1 (0.01%)
* 喉頭ポリープ	1 (0.01%)
* 肺障害	1 (0.01%)
鼻閉	1 (0.01%)
咽頭浮腫	1 (0.01%)
誤嚥性肺炎	1 (0.01%)
肺臓炎	1 (0.01%)
* 肺高血圧症	1 (0.01%)
* 肺水腫	1 (0.01%)
* 呼吸障害	1 (0.01%)
リウマチ肺	1 (0.01%)
喘鳴	1 (0.01%)
* 肺石灰化	1 (0.01%)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
* 咽頭ポリープ	1 (0.01%)
* 肺腫瘍	1 (0.01%)
痰貯留	1 (0.01%)
鼻粘膜障害	1 (0.01%)
* 閉塞性気道障害	1 (0.01%)
びまん性汎細気管支炎	1 (0.01%)
胃腸障害	310 (2.22%)
下痢	74 (0.53%)
口内炎	59 (0.42%)
悪心	39 (0.28%)
嘔吐	30 (0.21%)
腹痛	26 (0.19%)
歯肉炎	14 (0.10%)
腸炎	11 (0.08%)
上腹部痛	9 (0.06%)
歯周炎	9 (0.06%)
腹部膨満	6 (0.04%)
胃潰瘍	6 (0.04%)
舌炎	6 (0.04%)
腹部不快感	5 (0.04%)
便秘	5 (0.04%)
* 消化不良	5 (0.04%)
口の感覚鈍麻	5 (0.04%)
下腹部痛	3 (0.02%)
口唇炎	3 (0.02%)
虚血性大腸炎	3 (0.02%)
胃炎	3 (0.02%)
* 大腸穿孔	3 (0.02%)
直腸炎	3 (0.02%)
* 腹水	2 (0.01%)
* 潰瘍性大腸炎	2 (0.01%)
齲歯	2 (0.01%)
血便排泄	2 (0.01%)
口唇びらん	2 (0.01%)
急性腹症	1 (0.01%)
口内乾燥	1 (0.01%)
小腸炎	1 (0.01%)
胃腸障害	1 (0.01%)
胃腸出血	1 (0.01%)
歯肉出血	1 (0.01%)
歯肉痛	1 (0.01%)
* 痔核	1 (0.01%)
* イレウス	1 (0.01%)
* 腸閉塞	1 (0.01%)
大腸潰瘍	1 (0.01%)
口唇腫脹	1 (0.01%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.01%)
歯周病	1 (0.01%)
肛門周囲炎	1 (0.01%)
* 歯根嚢胞	1 (0.01%)
* 顎下腺腫大	1 (0.01%)
* 舌障害	1 (0.01%)

表 使用成績調査〔既存治療で効果不十分な関節リウマチ
(関節の構造的損傷の防止を含む)〕における副作用発現状況(続き)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
舌潰瘍	1 (0.01%)
歯痛	1 (0.01%)
* 頬粘膜のあれ	1 (0.01%)
舌発疹	1 (0.01%)
小腸出血	1 (0.01%)
心窩部不快感	1 (0.01%)
口の錯感覚	1 (0.01%)
* 蛋白漏出性胃腸症	1 (0.01%)
胃腸潰瘍	1 (0.01%)
肝胆道系障害	269 (1.92%)
肝機能異常	228 (1.63%)
肝障害	31 (0.22%)
* 胆嚢炎	3 (0.02%)
* 肝不全	2 (0.01%)
急性肝炎	2 (0.01%)
* 黄疸	2 (0.01%)
* 自己免疫性肝炎	1 (0.01%)
* 急性胆嚢炎	1 (0.01%)
* 胆汁うっ滞	1 (0.01%)
* 肝腎症候群	1 (0.01%)
皮膚および皮下組織障害	818 (5.85%)
発疹	307 (2.20%)
そう痒症	190 (1.36%)
紅斑	107 (0.77%)
湿疹	68 (0.49%)
蕁麻疹	60 (0.43%)
全身性そう痒症	30 (0.21%)
薬疹	23 (0.16%)
脱毛症	22 (0.16%)
全身性皮疹	14 (0.10%)
皮下出血	10 (0.07%)
皮膚炎	9 (0.06%)
痒疹	8 (0.06%)
紫斑	7 (0.05%)
そう痒性皮疹	5 (0.04%)
* 冷汗	3 (0.02%)
アレルギー性皮膚炎	3 (0.02%)
乾癬	3 (0.02%)
膿疱性乾癬	3 (0.02%)
紅斑性皮疹	3 (0.02%)
* 皮膚潰瘍	3 (0.02%)
顔面腫脹	3 (0.02%)
中毒性皮疹	3 (0.02%)
アトピー性皮膚炎	2 (0.01%)
剥脱性皮膚炎	2 (0.01%)
皮膚乾燥	2 (0.01%)
多形紅斑	2 (0.01%)
結節性紅斑	2 (0.01%)
* ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	2 (0.01%)
* 多汗症	2 (0.01%)
白血球破碎性血管炎	2 (0.01%)
全身紅斑	2 (0.01%)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
* 色素沈着障害	2 (0.01%)
ざ瘡	1 (0.01%)
円形脱毛症	1 (0.01%)
水疱	1 (0.01%)
* 褥瘡性潰瘍	1 (0.01%)
* 皮膚嚢腫	1 (0.01%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.01%)
水疱性皮膚炎	1 (0.01%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.01%)
* 毛髪変色	1 (0.01%)
過角化	1 (0.01%)
* 多毛症	1 (0.01%)
扁平苔癬	1 (0.01%)
類天疱瘡	1 (0.01%)
点状出血	1 (0.01%)
光線過敏性反応	1 (0.01%)
* 脂漏	1 (0.01%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.01%)
ひび・あかざれ	1 (0.01%)
* 皮膚不快感	1 (0.01%)
日光皮膚炎	1 (0.01%)
うっ滞性皮膚炎	1 (0.01%)
ステイーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.01%)
* 皮下結節	1 (0.01%)
* 汗腺障害	1 (0.01%)
乾皮症	1 (0.01%)
皮膚腫脹	1 (0.01%)
爪軟化症	1 (0.01%)
筋骨格系および結合組織障害	48 (0.34%)
関節痛	9 (0.06%)
背部痛	8 (0.06%)
* 筋力低下	5 (0.04%)
関節腫脹	4 (0.03%)
筋肉痛	4 (0.03%)
四肢痛	3 (0.02%)
全身性エリテマトーデス	3 (0.02%)
関節炎	2 (0.01%)
ループス様症候群	2 (0.01%)
反応性関節炎	1 (0.01%)
* 出血性関節症	1 (0.01%)
筋痙縮	1 (0.01%)
筋骨格痛	1 (0.01%)
* 筋炎	1 (0.01%)
* 骨壊死	1 (0.01%)
顎痛	1 (0.01%)
* 関節リウマチ	1 (0.01%)
滑液嚢腫	1 (0.01%)
筋骨格硬直	1 (0.01%)
腎および尿路障害	33 (0.24%)
腎機能障害	8 (0.06%)
ネフローゼ症候群	5 (0.04%)
急性腎不全	4 (0.03%)

表 使用成績調査〔既存治療で効果不十分な関節リウマチ
(関節の構造的損傷の防止を含む)〕における副作用発現状況(続き)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
蛋白尿	3 (0.02%)
腎障害	3 (0.02%)
血尿	2 (0.01%)
頻尿	2 (0.01%)
腎不全	2 (0.01%)
* 膀胱刺激症状	1 (0.01%)
尿管結石	1 (0.01%)
出血性膀胱炎	1 (0.01%)
* 糸球体腎炎	1 (0.01%)
腎出血	1 (0.01%)
妊娠・産褥および周産期の状態	1 (0.01%)
* 切迫流産	1 (0.01%)
生殖系および乳房障害	8 (0.06%)
不規則月経	2 (0.01%)
性器出血	2 (0.01%)
無月経	1 (0.01%)
* 良性前立腺肥大症	1 (0.01%)
不正子宮出血	1 (0.01%)
* 乳房不快感	1 (0.01%)
一般・全身障害および投与部位の状態	951 (6.80%)
注射部位反応	609 (4.36%)
発熱	222 (1.59%)
倦怠感	88 (0.63%)
末梢性浮腫	20 (0.14%)
* 悪寒	11 (0.08%)
浮腫	11 (0.08%)
無力症	9 (0.06%)
顔面浮腫	9 (0.06%)
胸痛	8 (0.06%)
疲労	6 (0.04%)
胸部不快感	5 (0.04%)
口渇	5 (0.04%)
疼痛	4 (0.03%)
* 突然死	4 (0.03%)
腫脹	3 (0.02%)
* 死亡	2 (0.01%)
* 異常感	2 (0.01%)
* 冷感	2 (0.01%)
熱感	2 (0.01%)
* 多臓器不全	2 (0.01%)
* 嚢胞	1 (0.01%)
顔面痛	1 (0.01%)
異常感	1 (0.01%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.01%)
* 圧迫感	1 (0.01%)
臨床検査	290 (2.07%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	41 (0.29%)
白血球数減少	38 (0.27%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	37 (0.26%)
肝機能検査異常	27 (0.19%)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
血圧上昇	23 (0.16%)
血小板数減少	18 (0.13%)
血中β-D-グルカン増加	16 (0.11%)
血中尿素増加	15 (0.11%)
胸部X線異常	15 (0.11%)
細胞マーカー増加	14 (0.10%)
白血球数増加	13 (0.09%)
血中アルカリホスファターゼ増加	13 (0.09%)
血中乳酸脱水素酵素増加	11 (0.08%)
肝酵素上昇	10 (0.07%)
血中クレアチニン増加	7 (0.05%)
トランスアミナーゼ上昇	7 (0.05%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (0.04%)
C-反応性蛋白増加	5 (0.04%)
好酸球数増加	5 (0.04%)
DNA抗体陽性	4 (0.03%)
腎機能検査異常	4 (0.03%)
ヘモグロビン減少	3 (0.02%)
* 血中免疫グロブリンG増加	2 (0.01%)
* 血中トリグリセリド増加	2 (0.01%)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.01%)
ヘマトクリット減少	2 (0.01%)
赤血球数減少	2 (0.01%)
尿円柱	2 (0.01%)
体重減少	2 (0.01%)
尿中蛋白陽性	2 (0.01%)
肝酵素異常	2 (0.01%)
抗核抗体増加	2 (0.01%)
* アミラーゼ増加	1 (0.01%)
血中アルブミン減少	1 (0.01%)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.01%)
* 血中ブドウ糖異常	1 (0.01%)
* 血中ブドウ糖減少	1 (0.01%)
* 血圧低下	1 (0.01%)
* 血中尿酸増加	1 (0.01%)
顆粒球数減少	1 (0.01%)
リンパ球数減少	1 (0.01%)
好中球数減少	1 (0.01%)
* 酸素飽和度低下	1 (0.01%)
* 赤血球数増加	1 (0.01%)
* 体重増加	1 (0.01%)
腫瘍マーカー上昇	1 (0.01%)
血沈亢進	1 (0.01%)
尿中ビリルビン増加	1 (0.01%)
* 糖鎖抗原19-9増加	1 (0.01%)
血小板数増加	1 (0.01%)
血中β-D-グルカン異常	1 (0.01%)
好中球百分率減少	1 (0.01%)
* 補体因子減少	1 (0.01%)
B型肝炎抗原陽性	1 (0.01%)
* 免疫複合体濃度増加	1 (0.01%)

表 使用成績調査〔既存治療で効果不十分な関節リウマチ
(関節の構造的損傷の防止を含む)〕における副作用発現状況(続き)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
* インターロイキン2受容体増加	1 (0.01%)
抗生物質耐性ブドウ球菌検査陽性	1 (0.01%)
結核菌群検査陽性	1 (0.01%)
傷害、中毒および処置合併症	8 (0.06%)
* 圧迫骨折	2 (0.01%)
* 腱断裂	2 (0.01%)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
皮下血腫	1 (0.01%)
* 滑膜断裂	1 (0.01%)
* 擦過傷	1 (0.01%)
* 骨盤骨折	1 (0.01%)
外科および内科処置	1 (0.01%)
* 白内障手術	1 (0.01%)

*: 添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症(2012年9月改訂の添付文書に基づく)
MedDRA/J 15.0のPTで集計した。

表 使用成績調査(既存治療で効果不十分な多関節に
活動性を有する若年性特発性関節炎)における副作用発現状況

調査症例数	102
副作用発現症例数(%)	22 (21.57%)
副作用発現件数	36

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	7 (6.86%)
胃腸炎	1 (0.98%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.98%)
インフルエンザ	3 (2.94%)
咽頭炎	2 (1.96%)
神経系障害	1 (0.98%)
頭痛	1 (0.98%)
眼障害	1 (0.98%)
* 虹彩炎	1 (0.98%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (6.86%)
鼻出血	1 (0.98%)
上気道の炎症	6 (5.88%)
胃腸障害	2 (1.96%)
* 下痢	1 (0.98%)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
胃炎	1 (0.98%)
皮膚および皮下組織障害	5 (4.90%)
* ざ瘡	1 (0.98%)
脱毛症	1 (0.98%)
皮膚炎	2 (1.96%)
そう痒症	1 (0.98%)
蕁麻疹	1 (0.98%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (6.86%)
疲労	1 (0.98%)
注射部位紅斑	1 (0.98%)
注射部位反応	5 (4.90%)
倦怠感	1 (0.98%)
臨床検査	3 (2.94%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.96%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.98%)
血中β-D-グルカン増加	1 (0.98%)

*: 添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症(2012年9月改訂の添付文書に基づく)
MedDRA/J 15.1のPTで集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。内毒素血症試験*において、健康被験者に60mg/m²までを単回静脈内投与したところ、用量制限的な毒性はみられなかった。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量32mg/m²の静脈内投与〔その後は皮下投与16mg/m²(~25mg)を1週間に2回投与〕であった。なお、本剤の解毒薬は知られていない。²⁷⁾

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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3 cm 離すこと。
[8.6 参照]

14.2.2 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与約 15～30 分前に室温に戻しておくこと。室温に戻るまでは、本剤の注射針のキャップを外さないこと。

14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることがあるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 本剤は、1 回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

14.2.3 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3 cm 離すこと。
[8.6 参照]

14.2.4 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与約 15～30 分前に室温に戻しておくこと。室温に戻るまでは、本剤ペン先端部のキャップを外さないこと。

14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることがあるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 本剤は、1 回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

14.2.3 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3 cm 離すこと。
[8.6 参照]

14.2.4 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 専用注入器に取り付ける約 15～30 分前に室温に戻しておくこと。専用注入器に取り付けた後にキャップを外すこと。

14.1.2 専用注入器に取り付ける前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることがあるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 本剤は、1 回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

14.2.3 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。
[8.6 参照]

14.2.4 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

<解説>

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

14.1

- ・本剤は用時溶解して使用する凍結乾燥製剤である。
- ・日局 注射用水 1 mL をゆっくりとバイアル内に注入すること。
- ・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。この際、激しく振とうしないこと。
- ・溶解後は速やかに使用すること。

なお、溶解後やむをえず保存する場合は、2～8℃で保存し、6 時間以内に使用すること。保存した注射液は、投与約 15～30 分前に室温に戻しておくこと。（本剤には防腐剤は含まれていない。また、温度や光による影響も懸念されるので、溶解後は速やかに使用すること）。

14.2 本剤は皮下投与製剤である。また、国内の関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、注射部位反応が安全性評価対象 660 例中 156 例（23.6%）に認められ、その内訳は注射部位の紅斑、そう痒感、腫脹等であった。なお、これらはいずれも軽度～中等度で、重篤な例や、注射部位反応を原因とする投与中止例はなかった。

海外の臨床試験の集計結果では、注射部位反応は、一般に投与開始から 1 ヶ月以内に高頻度で発症し、その後の発現率は徐々に減少した。なお、注射部位反応の平均持続期間は 3～5 日間であった。注射部位反応は、現在のところ患者背景との関連が認められず、どのような患者に発現するのかを予測することは困難である。なお、注射部位反応のほとんどは処置を必要としない軽度なものであり、処置を要する場合も投与中止や外用薬で治療可能であったと報告されている。このように、本剤投与時に、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が高頻度に認められているので、下記に注意して投与すること。

- ・注射部位は大腿部、腹部、上腕部等が適している。
- ・順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。
- ・新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3 cm 離すこと（前回の注射部位には、注射部位反応が発現している可能性、場合によっては後で発現してくる可能性もある。また、注射剤一般の注意点として、同一部位に反復注射すると硬結等を生じる可能性もあるため、安全性を考慮して少なくとも 3 cm 離すとしている）。
- ・皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。
- ・ステロイドの局所投与（関節内投与）後に本剤を投与する場合には、十分に離れた部位に注射すること。

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL

14.1

- ・注射部位の不快感を避けるため、投与約 15～30 分前にシリンジを室温に戻しておくこと。
- ・室温に戻るまでは、衛生面から注射針やペン先端部のキャップを外さないこと。
- ・投与前に、シリンジ内の内容物を目視により確認すること。

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

14.2.1 及び 14.2.2 本剤は、1 回に本剤の全量を使用する製剤であり、再使用しないこととなっている。このため、本剤は 1 回の投与量が 25 mg 又は 50 mg の患者にのみ投与すること。

14.2.3 及び 14.2.4

「VIII-11. 適用上の注意」エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg の 14.2 の解説参照

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

14.1

- ・注射部位の不快感を避けるため、専用注入器に取り付ける約 15～30 分前にカセット（カートリッジ）を室温に戻しておくこと。
- ・室温に戻るまでは、衛生面から注射針キャップを外さないこと。
- ・投与前に、シリンジ内の内容物を目視により確認すること。

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

14.2.1 及び 14.2.2 本剤は、1 回に本剤の全量を使用する製剤であり、再使用しないこととなっている。このため、本剤は 1 回の投与量が 25 mg 又は 50 mg の患者にのみ投与すること。

14.2.3 及び 14.2.4

「VIII-11. 適用上の注意」エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg の 14.2 の解説参照

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 比較臨床試験において、抗核抗体陽性化（ $\geq 1:40$ ）、抗 dsDNA 抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が報告されている。[8.5、11.1.7 参照]

15.1.3 海外において、本剤投与中の乾癬性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効な B 細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし本剤を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が2倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。[8.4 参照]

15.1.4 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

15.1.5 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。

15.1.6 海外で敗血症性ショックの患者141例を対象に、プラセボ又は本剤0.15、0.45、1.5 mg/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0.15 mg/kg群で30%（9/30例）、0.45 mg/kg群で48%（14/29例）、1.5 mg/kg群で53%（26/49例）であった²¹⁾。[1.1、1.2.1、2.1、8.7、9.1.1、11.1.1 参照]

15.1.7 海外でうっ血性心不全患者（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ）を対象とした2つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された（追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7ヵ月、5.7ヵ月であった）。最初の試験では、本剤25 mg 週2回群（308例）及び本剤25 mg 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25 mg 週2回群が89例（29%）、25 mg 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25 mg 週2回群が55例（18%）、25 mg 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25 mg 週1回群、本剤25 mg 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²²⁾。

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²³⁾。[2.6、11.1.12 参照]

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

15.1.9 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌は除く）

本剤投与と悪性腫瘍発現との関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が観察された例数と一般集団の大規模データベースから推定した予測例数を表1に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとに National Cancer Institute SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) データベース (SEER1992～1999年；2002年4月版) から推定した値を用いた。その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の観察例数は、予測例数23,594例に対し26

例であり、そのうち悪性リンパ腫の観察例数は、予測例数 0.914 例に対し 5 例であった。一方、プラセボ投与群における悪性腫瘍及び悪性リンパ腫の観察例数は、それぞれ予測例数 0.259 例、0.010 例に対して 0 例であった（外国人データ）。[1.1、8.8 参照]

表 1 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群 ^{a, b)}			エタネルセプト投与群 ^{b)}		
	全例の 追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍		全例の 追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍	
		観察 例数	予測 例数		観察 例数	予測 例数
悪性リンパ腫	41	0	0.010	2855	5	0.914
悪性リンパ腫以外	41	0	0.249	2855	21	22.680
悪性腫瘍合計	41	0	0.259	2855	26	23.594

a：長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。

b：メトトレキサート併用例を含む。

15.1.10 非黒色腫皮膚癌

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

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

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

表 2 非黒色腫皮膚癌の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群 ^{a, b)}			エタネルセプト投与群 ^{b)}		
	全例の 追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍		全例の 追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍	
		観察 例数	予測 例数		観察 例数	予測 例数
皮膚扁平上皮癌	41	0	0.107	2618	4	8.221
基底細胞癌	41	0	0.466	2618	11	33.524
非黒色腫皮膚癌合計	41	0	0.573	2618	15	41.745

a：長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。

b：メトトレキサート併用例を含む。

<解説>

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では 52 週間（長期試験の投与期間 3 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いる。このため、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」の項において、「本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。」としているが、これに該当する海外の臨床試験結果の概要を紹介している。

また、「VIII-8. 副作用 11.1.7」の項において、「抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。」としているが、これに該当する症例（海外）の概要を紹介している。

自己免疫疾患が誘発される可能性があるため、本剤投与中に自己抗体が陽性化した場合、自己免疫

疾患を示唆する臨床症状の発現に十分注意すること。

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

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

その結果、本剤投与群では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効な B 細胞免疫応答を得ることができた。しかし本剤非投与群と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が接種前の 2 倍に達した患者の割合はやや低くなった。この臨床的意義は不明である²⁸⁾。

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

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

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

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

15.1.6 「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.1」の項を、「敗血症の患者又はそのリスクを有する患者」としているが、これに該当する海外臨床試験結果²¹⁾の概要を紹介している。

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

15.1.7 「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.6」の項を、「うっ血性心不全の患者」としているが、これに該当する海外臨床試験結果²²⁾の概要を紹介している。

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

また、他の抗 TNF 療法において、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある²³⁾。

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

15.1.8-15.1.10

「VIII-1. 警告内容とその理由 1.1」及び「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.8」の項参照

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤をマウス、ラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

<解説>

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

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

エタネルセプトの一般薬理作用を各種動物を用いて検討した。

その結果、一般症状及び行動に関しては、150 mg/kg をマウスに皮下投与しても影響は認められなかった。中枢神経系、消化器系及び腎機能に関しては、50 mg/kg をマウス又はラットに投与しても影響は認められなかった。呼吸・循環器系に関しては、10 mg/kg を麻酔ウサギに静脈内投与しても血圧、心拍数、大腿動脈血流量、心電図及び呼吸数・呼吸深度に対して薬剤に起因すると考えられる影響は認められなかった。なお、30 mg/kg を無麻酔ラットに、15 mg/kg を無麻酔サルに各々皮下投与しても、血圧、心拍数及び心電図に影響は認められなかった。

(承認時資料：2005年1月)

(3) その他の薬理試験

その他の薬理作用としては、マウス脳脊髄炎、補体活性及びヒスタミン遊離作用について検討した。自己免疫性脳脊髄炎のマウスモデルであるプロテオリピッド感受性 T 細胞移入実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE モデル) マウスを用いてエタネルセプトの効果を検討した結果、エタネルセプト (200 μ g/動物/日) の3回の隔日腹腔内投与によって、T 細胞移入から脳脊髄炎発症までの日数が有意に延長し、エタネルセプトによる発症抑制効果が認められた。補体反応に及ぼす影響として、ヒト正常血清によるヒツジ赤血球の溶血に及ぼす影響について検討した結果、エタネルセプト (15 及び 30 μ g/ml) は、ヒト正常血清によるヒツジ赤血球の溶血に影響を及ぼさなかった。エタネルセプトは 0.01、0.1 及び 1 mg/ml の濃度でヒト末梢血におけるヒスタミン遊離作用を示さなかった。

(承認時資料：2005年1月)

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)
マウス (雌雄)	皮下	>2,000
	静脈内	500
ラット (雌雄)	皮下	>2,000
	静脈内	500

エタネルセプトの皮下投与ではマウス及びラットの 2,000 mg/kg で自発運動の減少や運動失調等がみられ、静脈内投与では 250 mg/kg で運動失調、500 mg/kg 以上のマウス及びラットではその他に呼吸困難等がみられた。なお、これらの一般状態の変化は皮下投与では 4 時間以内、静脈内投与では 1 時間以内に全て消失した。

非げっ歯類の皮下投与による単回投与毒性試験は実施していないが、サル (雌雄) の 3 日間静脈内投与毒性試験 (0、1.5、15 mg/kg/日 静脈内) では、エタネルセプトに関連する明らかな毒性は認められず、中和抗体陽性例もなかった。

(承認時資料：2005年1月)

(2) 反復投与毒性試験

動物	投与回数、経路、 投与期間等	投与量	結果		
			中和抗体	無毒性量	その他
サル	雌 2週間間欠皮下投与 (2回/週×2週間)	0、15 mg/kg/回	陽性例 なし	15 (mg/kg/回)	異なる施設で製造され たロット間の毒性学的 同等性を確認。 毒性変化なし。
	雌 雄 4週間間欠皮下投与 (2回/週×4週間)	0、1、5、15 mg/kg/回	1例/18例	15 (mg/kg/回)	毒性変化なし。
	雌 雄 20日間連続皮下投与 (2週間回復)	0、0.2、2 mg/kg/日	4例/12例	2 (mg/kg/日)	毒性変化なし。
	雌 雄 26週間間欠皮下投与 (2回/週×26週間) (4週間回復)	0、1、5、15 mg/kg/回	1~3例/群	15 (mg/kg/回)	投与部位の 変化増加*。

*肥厚の発現頻度増加（投与量に依存）、皮下組織の好酸球及びリンパ球浸潤頻度増加又は程度の増強が認められた。

サルの2週間間欠皮下投与試験では、エタネルセプト投与による毒性変化及び抗体・中和抗体は認められなかった。

4週間間欠皮下投与試験では、エタネルセプト投与による毒性変化は認められなかったが、中和抗体が1 mg/kg/回群で6例中1例に認められた。

20日間連続皮下投与試験では、エタネルセプト投与による毒性変化は認められなかったが、中和抗体が0.2 mg/kg/日群で6例中1例と、2 mg/kg/日群で6例中3例の計4例に認められた。

26週間間欠皮下投与試験では、エタネルセプト投与による投与部位の肥厚の発現頻度が投与量に依存して増加し、病理組織学的検査では投与部位の皮下組織の好酸球及びリンパ球浸潤の頻度増加又は程度増強が認められた。

(承認時資料：2005年1月)

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄を用いた小核試験において、エタネルセプトは遺伝毒性を示さなかった。

(承認時資料：2005年1月)

(4) がん原性試験

エタネルセプトをマウス、ラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施していない。

(承認時資料：2005年1月)

(5) 生殖発生毒性試験

試験	動物	投与期間等	投与量 (mg/kg/日)	結果		
				無毒性量 (mg/kg/日)		中和 抗体
				母動物	次世代	
胚・胎児発生	ラット	妊娠6～20日、連続皮下、 妊娠21日解剖	0、3、10、30	30	30	陽性例 なし
周産期及び出生 後初期発生並び に母体機能	ラット	妊娠6～21日、連続皮下、 出生後4日解剖	0、3、10、30	30	30	陽性例 なし
胚・胎児発生	ウサギ	妊娠6～18日、連続皮下、 妊娠29日解剖	0、4、13、40	40	40	3例/12例

ラットの試験において、妊娠（着床から妊娠末期）、出産及び出産後初期の母動物にエタネルセプト投与による影響はみられず、胚・胎児及び出生児毒性も認められなかった。
ウサギの試験においても、母動物にエタネルセプト投与による影響はなく、胚・胎児毒性も認められなかった。

（承認時資料：2005年1月）

(6) 局所刺激性試験

エタネルセプトの臨床投与は皮下投与であり、局所刺激性の評価はサルに反復投与毒性試験における皮下投与部位の評価に組み込み可能と判断し、独立した局所刺激性試験は実施しなかった。
サルに26週間間欠投与毒性試験において、溶媒群を含めた全投与群に皮下投与部位の肥厚及び炎症性変化がみられ、エタネルセプト投与群に用量に伴った皮下投与部位（背部皮下）肥厚の発現頻度増加、及び皮下投与部位における組織学的な炎症性変化の頻度増加及び程度増強が認められた。これらの変化の頻度増加及び程度増強の発生機序は明らかではないが、性差はなく、4週間の回復期間により軽減又は消失するものであった。その他のサルの毒性試験では、薬物投与に起因する投与部位の変化は認められなかった。

（承認時資料：2005年1月）

(7) その他の特殊毒性

免疫毒性（抗原性）

雌性の非妊娠マウス、ラット及びウサギを用い、エタネルセプトの抗体産生能を検討する目的で、週2回投与の間欠皮下投与試験を実施した。中和抗体は、マウス及びラットでは2～3週間、ウサギでは2週間で過半数以上の動物が陽性となった。

妊娠ラットにおける生殖発生毒性試験（連続投与）では、12日間又は15日間投与の測定で中和抗体は認められず、妊娠ウサギ（連続投与）では15日間投与（用量設定試験）で12例中5例、13日間投与（本試験）で12例中3例において中和抗体が陽性となり、妊娠動物では非妊娠動物と比較して中和抗体が産生されにくいことが示された。

サルに週2回間欠皮下投与では、中和抗体は、4週間間欠皮下投与試験で試験26日の1例にのみ、26週間間欠皮下投与試験では投与5週目以降1群12例中1～3例に認められただけで、他の動物種と比較して陽性例の出現頻度は低く、さらに初めて陽性となるまでに長い期間を要した。

以上より、エタネルセプトの実験動物における免疫原性は、妊娠動物やサルよりも非妊娠げっ歯類で強いものと考えられた。なお、抗体産生は反復投与後の血清中薬物濃度の低下と強い相関があるものと考えられ、中和抗体の有無は著しい血清中薬物濃度低下と一致した。

（承認時資料：2005年1月）

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間

エンブレル皮下注用 10 mg

42 ヶ月

エンブレル皮下注用 25 mg

48 ヶ月

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、

エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

凍結を避けること。

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、

エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

また、外箱開封後も光を遮り保存すること。凍結を避けること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：Enbrel.jp（「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照）、

エンブレル患者手帳、エンブレル患者指導箋（「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：

エタネルセプト BS 皮下注用 10mg・皮下注用 25mg、エタネルセプト BS 皮下注 10mg シリンジ 1.0mL・25mg シリンジ 0.5mL・皮下注 50mg シリンジ 1.0mL、エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL・皮下注 50mg ペン 1.0mL

同効薬：

インフリキシマブ（遺伝子組換え）、アダリムマブ（遺伝子組換え）、トシリズマブ（遺伝子組換え）、ゴリムマブ（遺伝子組換え）、セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）、アバタセプト（遺伝子組換え）、サリルマブ（遺伝子組換え）等

7. 国際誕生年月日

1998年11月2日（米国承認日）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エンブレル皮下注用 10 mg	2009年7月7日	22100AMX01835	2009年9月18日	2009年12月17日
エンブレル皮下注用 25 mg	2005年1月19日	21700AMY00005	2005年3月18日	2005年3月30日
エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL	2008年3月14日	22000AMX00942	2008年6月20日	2008年6月30日
エンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL	2010年2月5日	22200AMX00281	2010年9月24日	2010年10月13日
エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL	2018年2月9日	23000AMX00190	2018年6月15日	2018年6月18日
エンブレル皮下注 50 mg ペン 1.0 mL	2013年3月22日	22500AMX00866	2013年5月31日	2013年6月10日
エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL	2021年8月16日	30300AMX00405	2021年12月10日	2022年2月7日
エンブレル皮下注 50 mg クリックワイズ用 1.0 mL	2021年8月16日	30300AMX00406	2021年12月10日	2022年2月7日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

効能又は効果、用法及び用量の追加：2009年7月7日

効能又は効果	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）
用法及び用量	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）

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

関節リウマチに対する用法及び用量の追加（下線部）：2010年2月5日

用法及び用量	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、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。
--------	---

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL

関節リウマチに対する用法及び用量の追加（下線部）：2010年2月5日

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

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

効能又は効果の追加（下線部）：2012年3月21日

効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
--------	---

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL

効能又は効果の追加（下線部）：2012年3月21日

効能又は効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
--------	-----------------------------------

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

関節リウマチ

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg、皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL

再審査結果通知日：2017年9月28日

再 審 査 結 果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条 第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

再審査結果通知日：2017年3月30日

再 審 査 結 果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条 第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

関節リウマチ 8年：2005年1月19日～2013年1月18日（終了）
関節リウマチに対する用法及び用量の追加 3年：2010年2月5日～2013年1月18日（終了）
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 4年：2009年7月7日～2013年7月6日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
エンブレル皮下注用10mg	3999424D2025	3999424D2025	119341101	621934101
エンブレル皮下注用25mg	3999424D1029	3999424D1029	116615601	620002479
エンブレル皮下注25mg シリンジ0.5mL	3999424G1025	3999424G1025	118418101	620007231
エンブレル皮下注50mg シリンジ1.0mL	3999424G2021	3999424G2021	120039301	622003901
エンブレル皮下注25mg ペン0.5mL	3999424G4024	3999424G4024	126247601	622624701
エンブレル皮下注50mg ペン1.0mL	3999424G3028	3999424G3028	122427601	622242701
エンブレル皮下注25mg クリックワイズ用0.5mL	3999424G5020	3999424G5020	199183301	629918301
エンブレル皮下注50mg クリックワイズ用1.0mL	3999424G6027	3999424G6027	199184001	629918401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Weinblatt M, et al. : Ann Rheum Dis. 2007 ; 66 (2) : 228-234 PMID : 16935912
- 2) Weinblatt M, et al. : Arthritis Rheum. 2006 ; 54 (9) : 2807-2816 PMID : 16947384
- 3) Moreland LW, et al. : N Engl J Med. 1997 ; 337 (3) : 141-147 PMID : 9219699
- 4) Arnett FC, et al. : Arthritis Rheum. 1988 ; 31 (3) : 315-324 PMID : 3358796
- 5) Moreland LW, et al. : Ann Intern Med. 1999 ; 130 (6) : 478-486 PMID : 10075615
- 6) Takeuchi T, et al. : Mod Rheumatol. 2013 ; 23 (4) : 623-633 PMID : 23011358
- 7) Klareskog L, et al. : Lancet. 2004 ; 363 (9410) : 675-681 PMID : 15001324
- 8) Genovese MC, et al. : Arthritis Rheum. 2002 ; 46 (6) : 1443-1450 PMID : 12115173
- 9) Lovell DJ, et al. : N Engl J Med. 2000 ; 342 (6) : 763-769 PMID : 10717011
- 10) Giannini EH, et al. : Arthritis Rheum. 1997 ; 40 (7) : 1202-1209 PMID : 9214419
- 11) Kawai S, et al. : J Clin Pharmacol. 2006 ; 46 (4) : 418-423 PMID : 16554449
- 12) Korth-Bradley J, et al. : Ann. Pharmacother. 2000 ; 34 (2) : 161-164 PMID : 10676822
- 13) 社内資料 : 生物学的同等性試験結果 : 20021643 試験 PMID : —
- 14) 社内資料 : 生物学的同等性試験 PMID : —
- 15) Takeuchi T, et al. : Mod Rheumatol. 2015 ; 25 (2) : 173-186 PMID : 24842477
- 16) Feldmann M, et al. : Annu Rev Immunol. 1996 ; 14 : 397-440 PMID : 8717520
- 17) Scallon B, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2002 ; 301 (2) : 418-426 PMID : 11961039
- 18) Gardam MA, et al. : Lancet Infect Dis. 2003 ; 3 (3) : 148-155 PMID : 12614731
- 19) Mohan N, et al. : Arthritis Rheum. 2001 ; 44 (12) : 2862-2869 PMID : 11762947
- 20) The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group : Neurology. 1999 ; 53 (3) : 457-465 PMID : 10449104
- 21) Fisher CJ, et al. : N Engl J Med. 1996 ; 334 (26) : 1697-1702 PMID : 8637514
- 22) Mann DL, et al. : Circulation. 2004 ; 109 (13) : 1594-1602 PMID : 15023878
- 23) Chung ES, et al. : Circulation. 2003 ; 107 (25) : 3133-3140 PMID : 12796126
- 24) Murashima A, et al. : Ann Rheum Dis. 2009 ; 68 (11) : 1793-1794 PMID : 19822717
- 25) Berthelsen BG, et al. : Rheumatology. 2010 ; 49 (11) : 2225-2227 PMID : 20581374
- 26) Striegel KH, et al. : Arthritis Rheum. 2001 ; 44 (9 Suppl.) : S292 PMID : —
- 27) Suffredini AF, et al. : J Immunol. 1995 ; 155 (10) : 5038-5045 PMID : 7594512
- 28) Mease PJ, et al. : J Rheumatol. 2004 ; 31 (7) : 1356-1361 PMID : 15229957

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2021年6月現在、エタネルセプトは注射剤として123の国又は地域で承認され、112の国又は地域で発売されている。主要な国における承認年月は以下のとおりである。

国／地域	承認年月
アメリカ ※	1998年 11月
スイス	2000年 2月
EU	2000年 2月
オーストラリア	2000年 9月
カナダ ※	2000年 12月
日本	2005年 1月

※) アメリカ・カナダにおいては、他社（Amgen社）が販売している。

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、ブルガリア、チェコ、エストニア、クロアチア、キプロス、ラトビア、リトアニア、ハンガリー、マルタ、ポーランド、ルーマニア、スロベニア、スロバキア、ノルウェー、リヒテンシュタイン、アイスランド、イギリス（承認時）

欧州添付文書の概略 (2021 年 11 月)

国名	欧州
販売名	Enbrel
販売元	Pfizer Limited
承認年月日	2000 年 2 月 3 日
製剤・含量	<p>10 mg バイアル製剤 (小児用) : 1 バイアル中 : エタネルセプト (遺伝子組換え) 10 mg</p> <p>25 mg バイアル製剤 : 1 バイアル中 : エタネルセプト (遺伝子組換え) 25 mg</p> <p>25 mg シリンジ製剤 : 1 シリンジ中 : エタネルセプト (遺伝子組換え) 25 mg</p> <p>50 mg シリンジ製剤 : 1 シリンジ中 : エタネルセプト (遺伝子組換え) 50 mg</p> <p>25 mg ペン製剤 : 1 キット中 : エタネルセプト (遺伝子組換え) 25 mg</p> <p>50 mg ペン製剤 : 1 キット中 : エタネルセプト (遺伝子組換え) 50 mg</p>
適応症 及び 使用方法	<p>若年性特発性関節炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ メトトレキサートで効果不十分又は忍容性のない 2 歳以上の小児・未成年者の多発性関節炎 (リウマチ因子陽性又は陰性) 及び進展型少関節炎の治療に用いられる。 ・ メトトレキサートで効果不十分又は忍容性のない 12 歳以上の未成年者の乾癬性関節炎の治療に用いられる。 ・ 既治療で効果不十分又は忍容性のない 12 歳以上の未成年者の付着部炎関連関節炎の治療に用いられる。 <p>小児尋常性乾癬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全身療法又は光線療法で効果不十分又は忍容性のない 6 歳以上の小児・未成年者の重度の慢性尋常性乾癬の治療に用いられる。 <p>関節リウマチ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ メトトレキサート (禁忌以外) を含む疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分な中等度から重度の成人活動性関節リウマチの治療に、メトトレキサートと併用で用いられる。 ・ メトトレキサートに対する忍容性がない場合、又はメトトレキサートによる継続治療が不適切な場合に、単独で用いられる。 ・ メトトレキサートで未治療の重度で、活動性かつ進行性の成人関節リウマチの治療に用いられる。 ・ 単独又はメトトレキサート併用で用いた場合、X 線測定で関節損傷の進行率減少、及び身体機能の改善が示されている。 <p>乾癬性関節炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 疾患修飾性抗リウマチ薬による治療で効果不十分であった活動性かつ進行性の成人乾癬性関節炎の治療に用いられる。乾癬性関節炎患者において身体機能改善、及び多関節炎対称性サブタイプ患者において X 線測定で末梢関節損傷の進行率減少が示されている。 <p>体軸性脊椎関節炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 強直性脊椎炎 (AS) 既存治療で効果不十分な重度の活動性成人強直性脊椎炎の治療に用いられる。 ・ 体軸性脊椎関節炎 (非 X 線疾患) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) で効果不十分な C-反応性タンパク質 (CRP) 及び/又は磁気共鳴画像 (MRI) 上昇による炎症の客観的兆候を伴う重度の成人体軸性脊椎関節炎 (非 X 線疾患) の治療に用いられる。 <p>尋常性乾癬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ シクロスポリン、メトトレキサート又はソラレン及び紫外線 A 波 (PUVA 療法) を含む他の全身療法で効果不十分、禁忌、又は忍容性が認められない、中等度から重度の尋常性乾癬の治療に用いられる。 <p>注) 10 mg バイアル製剤 (小児用) は若年性特発性関節炎及び小児尋常性乾癬のみ</p>

用法及び用量	<p>本剤は皮下注射により投与する。</p> <p>成人： 関節リウマチ 推奨用量は 25 mg 週 2 回である。別法として、50 mg 週 1 回で安全性及び有効性が示されている。</p> <p>乾癬性関節炎、強直性脊椎炎（AS）及び体軸性脊椎関節炎（非 X 線疾患） 推奨用量は 25 mg 週 2 回、又は 50 mg 週 1 回である。</p> <p>上記適応症いずれも、通常、臨床効果が治療 12 週以内に示されている。この期間内に臨床効果が認められない患者では、治療継続を慎重に見直すこと。</p> <p>尋常性乾癬 推奨用量は 25 mg 週 2 回又は 50 mg 週 1 回である。別法として、50 mg 週 2 回を最大 12 週まで投与し、必要な場合はその後 25 mg 週 2 回又は 50 mg 週 1 回投与する。 寛解達成まで最大 24 週を継続投与する。一部の患者では 24 週を超えた継続治療が有効である場合がある。12 週後に効果不十分な患者では、投与を中止すること。エンブレルによる治療を再開する場合は、治療期間と同じガイダンスに従う。用量は 25 mg 週 2 回又は 50 mg 週 1 回とする。</p> <p>小児： 若年性特発性関節炎 推奨用量は 0.4 mg/kg（最大 25 mg/回）を 3～4 日間隔で週 2 回、又は 0.8 mg/kg（最大 50 mg/回）を週 1 回投与する。4 ヶ月後に効果不十分な患者では、投与中止を考慮する。</p> <p>小児尋常性乾癬（6 歳以上） 推奨用量は 0.8 mg/kg（最大 50 mg/回）を週 1 回、最大 24 週間投与する。12 週後に効果不十分な患者では、投与中止を考慮する。 エンブレルによる治療を再開する場合は、上記治療期間のガイダンスに従うこと。用量は 0.8 mg/kg（最大 50 mg/回）を週 1 回とする。</p>
--------	--

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

既存治療で効果不十分な下記疾患

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、

エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

6. 用法及び用量

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

〈関節リウマチ〉

本剤を日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。

〈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）

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、

エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

本剤を、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、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）及びオーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

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

9.6 授乳婦

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

出典	内容
米国添付文書 (2020年3月)	<p>Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available studies with use of etanercept during pregnancy do not reliably support an association between etanercept and major birth defects. Clinical data are available from the Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) Enbrel Pregnancy Registry in women with rheumatic diseases or psoriasis and a Scandinavian study in pregnant women with chronic inflammatory disease. Both the OTIS Registry and the Scandinavian study showed the proportion of liveborn infants with major birth defects was higher for women exposed to etanercept compared to diseased etanercept unexposed women. However, the lack of pattern of major birth defects is reassuring and differences between exposure groups (eg. disease severity) may have impacted the occurrence of birth defects. In animal reproduction studies with pregnant rats and rabbits, no fetal harm or malformations were observed with subcutaneous administration of etanercept during the period of organogenesis at doses that achieved systemic exposures 48 to 58 times the exposure in patients treated with 50 mg Enbrel once weekly.</p> <p>All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the United States, about 2-4% of liveborn babies have a major birth defect and about 15-20% of pregnancies end in miscarriage, regardless of drug exposure.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Fetal/Neonatal adverse reactions</p> <p>The risk of fetal/neonatal adverse reactions with in utero exposure to Enbrel is unknown. Risks and benefits should be considered prior to administering live or live-attenuated vaccines to infants exposed to Enbrel in utero.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>A prospective cohort pregnancy registry conducted by OTIS in the US and Canada between 2000 and 2012 compared the risk of major birth defects in liveborn infants of women with rheumatic diseases or psoriasis exposed to etanercept in the first trimester. The proportion of major birth defects among liveborn infants in the etanercept-exposed (N=319) and diseased etanercept unexposed cohorts (N=144) was 9.4% and 3.5%, respectively. The findings showed no statistically significant increased risk of minor birth defects and no pattern of major or minor birth defects.</p> <p>A Scandinavian study compared the risk of major birth defects in liveborn infants of women with chronic inflammatory disease (CID) exposed to TNF-inhibitors during early pregnancy. Women were identified from the Danish (2004-2012) and Swedish (2006-2012) population based health registers. The proportion of major birth defects among liveborn infants in the etanercept-exposed (N=344) and CID etanercept unexposed cohorts (N=21,549) was 7.0% and 4.7%, respectively.</p> <p>Overall, while both the OTIS Registry and Scandinavian study show a higher proportion of major birth defects in etanercept-exposed patients compared to diseased etanercept unexposed patients, the lack of pattern of birth defects is reassuring and differences between exposure groups (e.g. disease severity) may have impacted the occurrence of birth defects.</p> <p>Three case reports from the literature showed that cord blood levels of etanercept at delivery, in infants born to women administered etanercept during pregnancy, were between 3% and 32% of the maternal serum level.</p>

	<p><i>Animal Data</i></p> <p>In embryofetal development studies with etanercept administered during the period of organogenesis to pregnant rats from gestation day (GD) 6 through 20 or pregnant rabbits from GD 6 through 18, there was no evidence of fetal malformations or embryotoxicity in rats or rabbits at respective doses that achieved systemic exposures 48 to 58 times the exposure in patients treated with 50 mg Enbrel once weekly (on an AUC basis with maternal subcutaneous doses up to 30 mg/kg/day in rats and 40 mg/kg/day in rabbits). In a peri-and post-natal development study with pregnant rats that received etanercept during organogenesis and the later gestational period from GD 6 through 21, development of pups through post-natal day 4 was unaffected at doses that achieved exposures 48 times the exposure in patients treated with 50 mg Enbrel once weekly (on an AUC basis with maternal subcutaneous doses up to 30 mg/kg/day).</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Limited data from published literature show that etanercept is present in low levels in human milk and minimally absorbed by a breastfed infant. No data are available on the effects of etanercept on the breastfed child or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Enbrel and any potential adverse effects on the breastfed child from the drug or from the underlying maternal condition.</p>
<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>分類 : D (2021 年 4 月)</p> <p><参考 : 分類の概要> オーストラリアの分類 :</p> <p>D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.</p>

(2) 小児に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

エンブレル皮下注用 10 mg・25 mg

4歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL・50 mg シリンジ 1.0 mL、

エンブレル皮下注 25 mg ペン 0.5 mL・50 mg ペン 1.0 mL

エンブレル皮下注 25 mg クリックワイズ用 0.5 mL・50 mg クリックワイズ用 1.0 mL

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	内容
米国添付文書 (2020年3月)	Pediatric Use Enbrel has been studied in 69 children with moderately to severely active polyarticular JIA aged 2 to 17 years. Enbrel has been studied in 211 pediatric patients with moderate to severe PsO aged 4 to 17 years. Enbrel has not been studied in children < 2 years of age with JIA and < 4 years of age with PsO. For pediatric specific safety information concerning malignancies and inflammatory bowel disease. The clinical significance of infant exposure to Enbrel in utero is unknown. The safety of administering live or live-attenuated vaccines in exposed infants is unknown. Risks and benefits should be considered prior to administering live or live-attenuated vaccines to exposed infants. For pediatric specific safety information concerning vaccinations.
欧州添付文書 (2021年11月)	Paediatric population <u>The safety and efficacy of Enbrel in children aged less than 2 years has not been established.</u> <u>No data are available.</u> Juvenile idiopathic arthritis The recommended dose is 0.4 mg/kg (up to a maximum of 25 mg per dose), given twice weekly as a subcutaneous injection with an interval of 3-4 days between doses or 0.8 mg/kg (up to a maximum of 50 mg per dose) given once weekly. Discontinuation of treatment should be considered in patients who show no response after 4 months. The 10 mg vial strength may be more appropriate for administration to children with JIA below the weight of 25 kg. No formal clinical trials have been conducted in children aged 2 to 3 years. However, limited safety data from a patient registry suggest that the safety profile in children from 2 to 3 years of age is similar to that seen in adults and children aged 4 years and older, when dosed every week with 0.8 mg/kg subcutaneously. There is generally no applicable use of Enbrel in children aged below 2 years in the indication juvenile idiopathic arthritis. Paediatric plaque psoriasis (age 6 years and above) The recommended dose is 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. There is generally no applicable use of Enbrel in children aged below 6 years in the indication plaque psoriasis.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資料

注射時の注意のお願い（エンブレル皮下注 25mg ペン 0.5mL・50mg ペン 1.0mL）

<https://www.pfizermedicalinformation.jp/ja-jp/system/files/attachments/enb02info.pdf?pmidf>

・患者向け資料

Enbrel.jp

<https://www.enbrel.jp/top.html>

エンブレル患者手帳、エンブレル患者指導箋（会員向けサイト）

https://pfizerpro.jp/cs/sv/pfizerpro/r/Page/1259676334342/00/00/1/%E3%82%A8%E3%83%B3%E3%83%96%E3%83%AC%E3%83%AB/#?aid=top_gn_druginfo

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

