

審議結果報告書

平成 30 年 6 月 1 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①イラリス皮下注用150mg、②同皮下注射液150mg
[一 般 名] カナキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] ①平成 29 年 10 月 25 日、②平成 30 年 4 月 10 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 5 月 23 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
別紙 9	表 7 2	改善率	改善率 <u>[% (例数)]</u>
別紙 9	表 7 9	例数 (%)	例数 (%)
別紙 11	表 11 2	Adapted ACR Pediatric 30 改善率	Adapted ACR Pediatric 30 改善率 <u>[% (例数)]</u>
別紙 14	表 15 2	再燃数 ^{a)}	再燃数 <u>(例)</u> ^{a)}

(下線部追記、取り消し線削除)

以上

審査報告書

平成30年5月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①イラリス皮下注用 150 mg、②同皮下注射液 150 mg
- [一般名] カナキヌマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] ①平成29年10月25日、②平成30年4月10日
- [剤形・含量] ①1バイアル中にカナキヌマブ（遺伝子組換え）180.0 mg を含有する凍結乾燥注射剤¹⁾
②1バイアル（ mL）中にカナキヌマブ（遺伝子組換え） mg を含有する水性注射剤²⁾
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（29薬）第397号、平成29年3月1日付け薬生薬審発0301第3号）
- [審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、日本人 sJIA 患者における本剤の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後には投与症例全例を対象とした製造販売後の調査等を実施し、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、更に検討する必要があると考える。

[効能又は効果]

以下のクリオピリン関連周期性症候群

- 家族性寒冷自己炎症症候群

¹⁾ 日局注射用水 1.0 mL で用時溶解して注射液を調整した際に、カナキヌマブ（遺伝子組換え）150 mg を含む注射液 1.0 mL を採取できるよう、調製時の損失を見込んで 20%過量充填されている。

²⁾ 注射液吸引時の損失を見込んで、1バイアルからカナキヌマブ（遺伝子組換え）150 mg を含む注射液 1 mL を採取できるよう mL 過量充填されている。

- マックル・ウェルズ症候群
- 新生児期発症多臓器系炎症性疾患

既存治療で効果不十分な家族性地中海熱

高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)

TNF 受容体関連周期性症候群

~~高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)~~

既存治療で効果不十分な下記疾患

家族性地中海熱

全身型若年性特発性関節炎

(下線部追加、取消線部削除)

[用法及び用量]

1. クリオピリン関連周期性症候群

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキマブ (遺伝子組換え) として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を 8 週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果 (皮疹及び炎症症状の寛解) がみられない場合には適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 8 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 600 mg とする。

最高用量まで増量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を 4 週間まで短縮できる。

なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討すること。

2. 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキマブ (遺伝子組換え) として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を、4 週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 6 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 450 mg とする。

3. 家族性地中海熱及びTNF 受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキマブ (遺伝子組換え) として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を、4 週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 4 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 300 mg とする。

4. 全身型若年性特発性関節炎

通常、カナキマブ (遺伝子組換え) として 1 回 4 mg/kg を、4 週毎に皮下投与する。1 回最高用量は 300 mg とする。

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 4 月 4 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①イラリス皮下注用 150 mg、②同皮下注射液 150 mg
[一 般 名] カナキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 25 日
[剤形・含量] ①1 バイアル中にカナキヌマブ（遺伝子組換え）180.0 mg を含有する凍結乾燥注射剤¹⁾
②1 バイアル（ mL）中にカナキヌマブ（遺伝子組換え） mg を含有する水性注射剤²⁾

[申請時の効能・効果]

以下のクリオピリン関連周期性症候群

- ・家族性寒冷自己炎症症候群
- ・マックル・ウェルズ症候群
- ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患

既存治療で効果不十分な家族性地中海熱

TNF 受容体関連周期性症候群

高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）

既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

1. クリオピリン関連周期性症候群

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を 8 週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果（皮疹及び炎症症状の寛解）がみられない場合には適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 8 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 600 mg とする。

最高用量まで増量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を 4 週間まで短縮できる。

¹⁾ 日局注射用水 1.0 mL で用時溶解して注射液を調整した際に、カナキヌマブ（遺伝子組換え）150 mg を含む注射液 1.0 mL を採取できるよう、調製時の損失を見込んで 20%過量充填されている。

²⁾ 注射液吸引時の損失を見込んで、1 バイアルからカナキヌマブ（遺伝子組換え）150 mg を含む注射液 1 mL を採取できるよう mL 過量充填されている。

なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。

2. 家族性地中海熱及びTNF受容体関連周期性症候群

通常、体重40 kg以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として1回2 mg/kgを、体重40 kgを超える患者には1回150 mgを、4週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40 kg以下の患者では4 mg/kg、体重40 kgを超える患者では300 mgとする。

3. 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）

通常、体重40 kg以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として1回2 mg/kgを、体重40 kgを超える患者には1回150 mgを、4週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40 kg以下の患者では6 mg/kg、体重40 kgを超える患者では450 mgとする。

4. 全身型若年性特発性関節炎

通常、カナキマブ（遺伝子組換え）として1回4 mg/kgを、4週毎に皮下投与する。1回最高用量は300 mgとする。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略...	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	28
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	28
10. その他.....	29

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「イラリス皮下注用 150 mg」及び「同皮下注射液 150 mg」の有効成分であるカナキヌマブ（遺伝子組換え）は、Novartis 社が創製した抗ヒト IL-1 β ヒト IgG1 モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は、2011 年 9 月に CAPS に関する効能・効果で承認され、TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF に関する効能・効果が 2016 年 12 月に承認されている。

若年性特発性関節炎（JIA）は、16 歳未満で発症する、6 週間以上持続する原因不明の関節炎を呈する自己免疫疾患であり、ILAR 基準により 7 病型に分類されている。このうち、1 カ所以上の関節炎と 2 週間以上続く発熱（うち 3 日間は連続する）をいずれも有し、紅斑、全身性リンパ節腫脹、肝脾腫又は漿膜炎といった全身症状を 1 つ以上伴う病型が全身型若年性特発性関節炎（sJIA）とされている（JRheumatol 2004; 31: 390-2）。また、こうした症状が成人期まで遷延する場合や、寛解後に再発する場合があります、成人期に再発が認められることもある。

sJIA に対する主要な治療はステロイドによる全身療法であり、ステロイドによる標準的治療法を施行しても再燃する症例や関節炎症状の持続が認められる難治の症例が存在する。これらの症例に対しては国内外ともに生物製剤が使用され、本邦ではトシリズマブ（抗 IL-6 受容体抗体製剤）が承認されている。sJIA における発熱や発疹、好中球の骨髄から末梢への動員、血中 IL-6 を介する急性期タンパク及び赤沈増加等の臨床症状の発現には IL-1 β が関与すると考えられており（JExp Med 2005; 201: 1355-9）、抗 IL-1 β 抗体である本剤の sJIA に対する臨床開発が 2012 年 12 月より海外で開始され、米国及び欧州ではそれぞれ 2013 年 5 月及び同年 8 月に承認されている。

本邦における本剤の sJIA に対する臨床開発は、欧米での sJIA の承認取得後の 2012 年 12 月より開始され、今般、既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本邦における JIA の患者数は 8,000 人、そのうち全身型は約 40%と推定されている（難病情報センターホームページ、<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3946>、<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3947>）。本薬は 2017 年 3 月 1 日に、「全身型若年性特発性関節炎」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている〔指定番号：（29 薬）第 397 号〕。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

イラリス皮下注射液 150 mg に関しては、剤形追加に係る申請内容も含まれており、「品質に関する資料」が提出されている。しかしながら、本申請とは別に、剤形追加に係る医薬品としての製造販売承認申請がなされ、2018 年 2 月 9 日に承認されたことから、本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に

評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度（定量下限：100 ng/mL [定量下限未満の場合は 0]）は ELISA、血清中総 IL-1 β 濃度（定量下限：0.3 又は 0.5 pg/mL）はサンドイッチ ELISA、血清中 ADA は表面プラズモン共鳴法又は電気化学発光法（検出感度：12.0 又は 24.2 ng/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、sJIA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（A2203 試験 [CTD 5.3.5.2-3]）、国内第Ⅲ相試験（G1301 試験 [CTD 5.3.5.2-1]）、海外第Ⅲ相試験（G2305 試験 [CTD 5.3.5.1-2]、G2301 試験 [CTD 5.3.5.1-1]、G2301E1 試験 [CTD 5.3.5.2-2]）及び母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-2）等の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、本剤の用量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは、平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3 : A2203 試験 [2006 年 12 月～2010 年 3 月]）

sJIA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（7.1.1 参照）において、本剤 0.5～9.0 mg/kg を皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。本剤投与後に ADA の発現は認められなかった。

表 1 外国人 sJIA 患者に本剤を皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)
0.5	1	52.6	2.6
1.0 ^{a)}	4	156.4±37.6	—
1.5	2	165.6, 277.1	5.0, 8.7
3.0 ^{a)}	7	488.3±337.9	—
4.5	3	583.7±184.0	24.9±2.0
9.0 ^{a)}	4	1,009±277	—

平均値±標準偏差

a) 初回投与時に「改善基準」（脚注 8）を満たさなかった被験者では、Day 3～9 に初回投与と同用量の追加再投与が行われた。初回投与及び追加投与の合計用量を記載。

6.2.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-4 : G1301 試験 [2015 年 5 月～継続中（2017 年 7 月データカットオフ）]）

sJIA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（7.2.1 参照）において、本剤 4 mg/kg（最大 300 mg）を 4 週間隔で皮下投与したときの血清中本薬濃度は表 2 のとおりであった。本剤投与後に ADA の発現は認められなかった。

表2 日本人 sJIA 患者に本剤 4 mg/kg を 4 週間隔で皮下投与したときの血清中本薬濃度 (µg/mL)

Day 3	Week 2	Week 4	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
20.2±8.1 (19)	23.4±6.0 (19)	15.7±5.2 ^{a)} (19)	27.7±10.7 ^{a)} (18)	31.3±11.5 ^{a)} (16)	31.0±10.9 ^{a)} (16)	31.1±9.1 ^{a)} (16)

平均値±標準偏差 (例数)、a) トラフ濃度

6.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : G2305 試験 [2009 年 7 月~2011 年 1 月]、CTD 5.3.5.1-1 : G2301 試験 [2009 年 7 月~2011 年 9 月]、CTD 5.3.5.2-2 : G2301E1 試験 [2009 年 9 月~2014 年 12 月])

sJIA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (7.2.2~7.2.4 参照) において、本剤 4 mg/kg (最大 300 mg) を単回又は 4 週間隔で皮下投与したときの血清中本薬濃度は表 3 のとおりであった。本剤投与後の ADA 発現は、G2301 試験で 4 例、G2301E1 試験で 1 例に認められた。

表3 外国人 sJIA 患者に本剤 4 mg/kg を皮下投与したときの血清中本薬濃度 (µg/mL)

試験名	例数	Day 3	Day 15	Day 29/Week 4 ^{a)}	Week 24
G2305 試験	41	23.4±10.0 (38)	19.3±7.4 (40)	11.6±5.5 (35)	/
G2301 試験	133	23.2±9.5 (130)	17.3±6.2 (131)	11.3±5.5 ^{c)} (154)	
G2301E1 試験 ^{b)}	121	23.8±10.0 (116)	20.3±7.0 (116)	13.1±5.4 ^{c)} (108)	

平均値±標準偏差 (例数)、a) G2301E1 試験、b) コホート II、c) トラフ濃度

6.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-2)

sJIA 患者を対象とした国内外の臨床試験 (A2203、G1301、G2305、G2301 及び G2301E1 試験)、並びにその他の臨床試験³⁾から得られた血清中本薬濃度データ (合計 1,730 例、17,701 測定点 [うち sJIA 患者 217 例、1,711 測定点]) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM ver. 7.3) が実施された。

CAPS 開発時に構築した母集団薬物動態モデル (1 次吸収過程を有する 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量として、CL に対して体重、アルブミン値、人種 (日本人、日本人以外)、疾患 (乾癬、気管支喘息、関節リウマチ)、V1 及び V2 に対して体重、 k_a に対して年齢及び原薬の種類、F に対して原薬の種類が組み込まれた。) を参考に、共変量として新たに CL に対して疾患 (sJIA、CAPS、痛風性関節炎)、V1 及び V2 に対して人種 (日本人、日本人以外) が追加され、最終モデルとされた。

最終モデルから推定された体重 33 kg、アルブミン値 43 g/L の日本人及び外国人 sJIA 患者の母集団薬物動態パラメータ [95%CI] は、CL : 0.0795 [0.0675, 0.0915] 及び 0.102 [0.091, 0.113] L/day、V1 : 1.40 [1.24, 1.60] 及び 1.55 [1.36, 1.74] L、V2 : 1.55 [1.40, 1.70] 及び 1.71 [1.53, 1.89] L、Q : 0.658 [0.552, 0.764] L/day、F⁴⁾ : 71.0 及び 60.3~72.8%、 k_a ⁵⁾ : 0.277 及び 0.229~0.277 day⁻¹ であった。また、最終モデルから推定された日本人又は外国人 sJIA 患者に本剤 4 mg/kg を 4 週間隔で皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

³⁾ 健康成人、並びに気管支喘息、関節リウマチ、CAPS、乾癬及び痛風性関節炎患者を対象とした臨床試験 (合計 24 試験)

⁴⁾ 原薬の種類で推定値が異なり、A2203 試験に用いられた原薬では 60.3 [56.6, 67.1] 又は 62.3 [58.5, 69.3] %、G2305 試験、G2301 試験及び G2301E1 試験に用いられた原薬では 72.8 [68.9, 79.6] 又は 71.0 [67.3, 77.4] %、G1301 試験に用いられた原薬では 71.0 [67.3, 77.4] % であった。

⁵⁾ 原薬の種類で推定値が異なり、A2203 試験に用いられた原薬では 0.262 [0.245, 0.296] 又は 0.25 [0.219, 0.310] day⁻¹、G2305 試験、G2301 試験及び G2301E1 試験に用いられた原薬では 0.229 [0.216, 0.254] 又は 0.277 [0.265, 0.301] day⁻¹、G1301 試験に用いられた原薬では 0.277 [0.265, 0.301] day⁻¹ であった。

表4 最終モデルから推定された定常状態における薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	AUC _τ (µg·day/mL)
日本人 sJIA 患者集団 (19 例)	46.2 [40.7, 51.7]	1,003 [868, 1,138]
外国人 sJIA 患者集団 (201 例)	36.0 [34.2, 37.7]	691 [650, 732]

平均値 [95%CI]

用法・用量の想定：4mg/kg を 4 週間隔で皮下投与

6.4 曝露量—反応解析 (CTD 5.3.3.5-1)

sJIA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (A2203 試験、7.1.1 参照) から得られた血清中本薬濃度及び血清中総 IL-1β 濃度を用いて、母集団 PK-PD モデルが構築された。さらに、母集団 PK-PD モデルより推定した薬物動態パラメータを用いて、ロジスティック回帰モデルに基づき、再燃確率と血清中本薬濃度の関係がモデル化された。構築した曝露量—反応モデルから、50%の確率で再燃が発現する血清中本薬濃度は 1.67 µg/mL と推定され、sJIA 患者に本剤単回皮下投与後 4 週間以内に再燃する患者割合の用量別の推定値は、表 5 のとおりであった。

表5 sJIA 患者に本剤単回投与後 4 週間以内に再燃する患者割合の推定値

用量	1 mg/kg	2 mg/kg	3 mg/kg	4 mg/kg	5 mg/kg	6 mg/kg	7 mg/kg
再燃患者割合 (%)	36 [16, 60]	18 [7, 42]	11 [3, 29]	6 [1, 21]	4 [1, 15]	3 [0, 14]	2 [0, 10]

中央値 [95% CI]

申請者は、sJIA の海外第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

A2203 試験において、sJIA 患者に本剤 0.5~9 mg/kg を皮下投与したときの有効性を評価したところ、明らかな用量反応性は認められなかった (7.1.1 参照)。A2203 試験結果に基づく曝露量—反応モデルを用いて推定した、本剤 1~7 mg/kg 投与 4 週後に再燃する被験者割合は表 5 のとおりであり、4 mg/kg より低用量 (1~3 mg/kg) での推定再燃割合は 11%~36%と高く、高用量群 (5~7 mg/kg) での推定再燃割合は 2%~4%と 4 mg/kg における推定値と大きな差異を認めなかった。以上より、sJIA の海外第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量として、多くの被験者で高い有効性が期待される 4 mg/kg (1 回あたりの最高用量 300 mg) の 4 週間隔投与を選択した。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

申請者は、以下の点から、本剤の薬物動態に明らかな民族差は示唆されていない旨を説明している。

- 本剤の臨床試験では、日本人と外国人 sJIA 患者に本剤 4 mg/kg を 4 週間隔で皮下投与した時の血清中本薬濃度に、明確な差は認められなかった (6.1.2~3 参照)。
- 母集団薬物動態解析 (6.3 参照) において、日本人部分集団では外国人部分集団と比較して高い曝露量となることが推定された。日本人部分集団の例数に限りがあること、本剤の薬物動態に影響を及ぼす主な共変量として選択された体重の四分位別の本薬の薬物動態パラメータの推定値は図 1 のとおり、日本人 sJIA 患者の推定値は外国人 sJIA 患者の推定値と概ね類似した範囲に分布していることから、日本人 sJIA 患者において用量調節を要するほどの曝露量の差異は示されていないと考える。

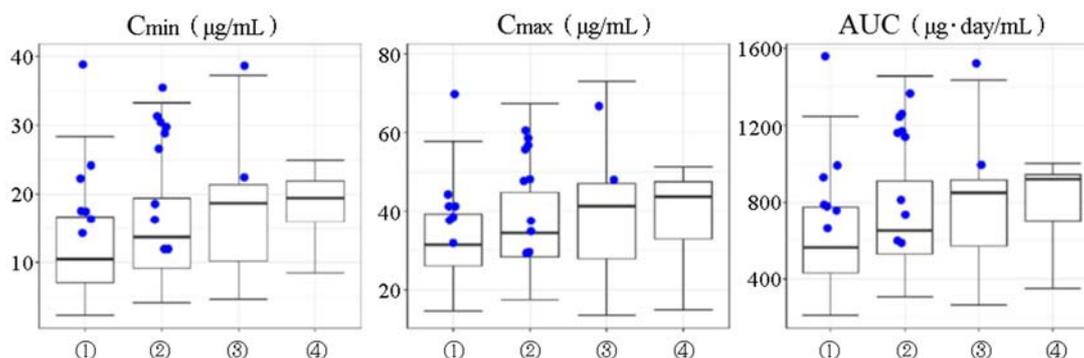


図1 日本人及び外国人 sJIA 患者の定常状態における本薬の薬物動態パラメータの推定値

箱ひげ図：外国人 sJIA 患者における推定値 [箱の下限：第 1 四分位、箱の上限：第 3 四分位、太線：中央値、ひげの下限：第 1 四分位 - (1.5×四分位範囲) を下回らない範囲の最小値、ひげの上限：第 3 四分位 + (1.5×四分位範囲) を超えない範囲の最大値]

①：体重 ≤ 25 kg (100 例)、②：25 kg < 体重 ≤ 50 kg (64 例)、③：50 kg < 体重 ≤ 75 kg (26 例)、④：75 kg < 体重 (11 例)

青点：日本人 sJIA 患者における推定値

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.2 ADA について

申請者は、ADA の発現状況並びに ADA が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

既承認の疾患を対象とした臨床試験において ADA 発現例は限られており、ADA による本剤の薬物動態、有効性及び安全性への明らかな影響は認められていない（平成 23 年 8 月 9 日付けイラリス皮下注用 150 mg 審査報告書参照）。また、これまでに得られている国内外における市販後の安全性情報において、ADA 発現に関連すると考えられる特段の懸念は認められていない。

sJIA 患者を対象とした国内試験（G1301 試験）において、ADA 陽性例は認められなかった（0/19 例）。sJIA 患者を対象とした海外試験（A2203 試験、G2305 試験、G2301 試験及び G2301E1 試験）では、ADA 陽性例は 1.6%（5/319 例）に認められたが、中和抗体発現例は認められなかった。

ADA 陽性例において、抗体検出時に認められた血清中本薬トラフ濃度は 5.89～32.7 µg/mL であり、他の測定時点の濃度と同程度であった。また、軽度眼瞼浮腫及び効果不十分による中止例が各 1 例認められたものの、ADA を発現した被験者は限られており、sJIA 患者において ADA 発現による本剤の薬物動態、有効性及び安全性に対する影響について、明確に結論することは困難と考える。

機構は、以上の説明を了承し、現時点までに得られている情報からは、ADA 発現に伴う臨床上的問題は示されていないと考えるが、製造販売後に長期投与に伴う効果の減弱を示唆する症例や ADA 発現に関連すると考えられる有害事象が多数認められた場合等には、ADA の発現と有効性及び安全性との関係についてさらに検討する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 6 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 6 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

相	試験名	実施地域	対象患者	被験者数	用法・用量の概略 (全て皮下投与)	主な 評価項目
II	A2203	海外	sJIA 患者	① 5 例 ②10 例 ③11 例	パート I : Day 1 及び再燃時に本剤 0.5 mg/kg (①)、1.5 mg/kg (②)、4.5 mg/kg (③) を投与。効果不十分な場合は、同量を追加投与。 パート II : 再燃時に本剤 4 mg/kg ^{a)} を投与。	有効性 安全性
III	G1301	国内	sJIA 患者	19 例	本剤 4 mg/kg ^{a)} を 4 週間隔で投与。	有効性 安全性
	G2305	海外	sJIA 患者	①43 例 ②41 例	本剤 4 mg/kg ^{a)} (①) 又はプラセボ (②) を単回投与。	有効性 安全性
	G2301	海外	sJIA 患者	パート I : 177 例 パート II : ①50 例 ②50 例	パート I : 本剤 4 mg/kg ^{a)} を 4 週間隔で投与。 パート II : 本剤 4 mg/kg ^{a)} (①) 又はプラセボ (②) を 4 週間隔で投与。	有効性 安全性
	G2301E1	海外	sJIA 患者	270 例	本剤 4 mg/kg ^{a)} を 4 週間隔で投与。 (基準を満たした場合は 2 mg/kg への減量可)	有効性 安全性

a) 投与 1 回あたりの最大用量は 300 mg とされた。

7.1 第 II 相試験

7.1.1 sJIA 患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.2-3 : A2203 試験 [2006 年 12 月～2010 年 3 月])

sJIA 患者⁶⁾ (目標例数 26 例 [0.5 mg/kg 群 6 例、1.5 mg/kg 群及び 4.5 mg/kg 群各 10 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験がフランス、イタリア、オランダ及びイギリスの 4 カ国で実施された。

本試験は 2 期から構成され、パート I の用法・用量は、開始時 (Day 1) に本剤 0.5、1.5 又は 4.5 mg/kg を皮下投与し⁷⁾、以降、パート II に移行するまで、再燃時に同用量を皮下投与することと設定された。初回投与時に「改善基準⁸⁾」を満たさなかった被験者は、Day 3～9 に初回投与と同用量の追加投与を行い、以降再燃時は初回投与量の 2 倍量を投与することと設定された。パート II では、パート I で Adapted ACR Pediatric 30 (10. その他参照) を達成した被験者が対象とされ、用法・用量は、パート I の結果に基づき選択された本剤 4 mg/kg⁹⁾ (最大 300 mg) を、G2301 試験に移行するまで、再燃時に皮下投与することと設定された。

治験薬が 1 回以上投与された 23 例¹⁰⁾ (0.5 mg/kg 群 5 例、1.5 mg/kg 群 10 例、4.5 mg/kg 群 11 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、併用禁止薬が使用された 1 例を除く 22 例 (0.5 mg/kg 群 5 例、1.5 mg/kg 群 9 例、4.5 mg/kg 群 11 例) が PD 解析対象集団とされ、PD 解析対象集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は 0.5 mg/kg 群 (1 例)、1.5 mg/kg 群 (3 例)、4.5 mg/kg 群 (2 例) に認められ、中止理由は効果不十分 (0.5 mg/kg 群 [1 例]、1.5 mg/kg 群 [3 例]、4.5 mg/kg 群 [1 例]) 及び同意撤回 (4.5 mg/kg 群 [1 例]) であった。

有効性について、パート I の Day15 における Adapted ACR Pediatric 30 改善率は表 7 のとおりであった。また、本試験に 2 回登録された 3 例について、0.5 mg/kg 群から 1.5 mg/kg 群への再登録された被験者は、

⁶⁾ ①罹病期間 6 カ月以上、②活動性関節炎が 2 関節以上、③スパイク熱又は弛張熱 (38℃超の発熱が 1 日のうち数時間のみ) が認められる、④CRP が 50 mg/L 超、を満たす 4 歳以上 20 歳以下の患者。

⁷⁾ 一定用量の MTX (最大 15 mg/m²/week)、経口プレドニゾン (0.4 mg/kg/day 以下又は 20 mg/day 以下のいずれか低い用量) 及び NSAIDs (1 剤) の併用を継続することとされ、その他の cDMARDs 及び生物製剤は併用禁止とされた。

⁸⁾ 初回投与から 48 時間以内に発熱が消失 (Day 2 に体温が 37.5℃以下)、かつ初回投与から 1 週間以内に CRP が 10 mg/L 未満。

⁹⁾ 当初、4.5 mg/kg 群の全被験者に 2 回の再燃が認められた時点、又は 4.5 mg/kg 群の全被験者の投与から 4 カ月経過時のいずれか早い時期に曝露量-反応モデル解析を実施し、当該曝露量-反応モデルに基づき、パート II では被験者毎に異なる用量を選択する計画であった。しかし申請者は、パート I 終了時、事前に規定していなかった中間解析を実施し、パート I で得られた安全性、有効性及び曝露量-反応モデルの解析結果 (6.4 参照) に基づき、パート II で用いる全被験者共通の固定用量を選択した。

¹⁰⁾ 23 例のうち 3 例は本試験に 2 回登録された (0.5 mg/kg 群から 1.5 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群から 4.5 mg/kg 群及び 1.5 mg/kg 群から 4.5 mg/kg 群への再登録、各 1 例)。

0.5mg/kg 群で改善は認められなかったが、3.0mg/kg 投与時は改善した。0.5mg/kg 群又は 1.5 mg/kg 群から 4.5 mg/kg 群への再登録された 2 例では、いずれの用量投与時においても改善が認められた。

表 7 Day15 における Adapted ACR Pediatric 30 改善率 (パート I、PD 解析対象集団)

	投与量 (mg/kg)	例数	Adapted ACR Pediatric 30	
			改善例数	改善率
0.5 mg/kg 群 (5 例)	0.5	5	1	40.0 (2/5)
	1.0 ^{a)}	4 ^{b)}	1	
1.5 mg/kg 群 (9 例)	1.5	9	2	88.9 (8/9)
	3.0 ^{a)}	7 ^{b)}	6	
4.5 mg/kg 群 (11 例)	4.5	11	3	45.5 (5/11)
	9.0 ^{a)}	8 ^{b)}	2	

例数 (%)

a) 追加投与も含めた投与量、b) 追加投与された例数

有害事象は、パート I で 95.7% (22/23 例、0.5 mg/kg 群 100% [5/5 例]、1.5 mg/kg 群 100% [10/10 例]、4.5 mg/kg 群 90.9% [10/11 例])、パート II で 100% (11/11 例) に認められ、主な有害事象は表 8 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、パート I で 43.5% (10/23 例、1.5 mg/kg 群 60% [6/10 例]、4.5 mg/kg 群 36.4% [4/11 例])、パート II で 27.3% (3/11 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、発熱 (パート I、1.5 mg/kg 群及び 4.5 mg/kg 群各 1 例) であった。認められた重篤な有害事象のうちエプスタイン・バーウイルス感染 (パート I、1.5 mg/kg 群) 及び血腫/活性化部分トロンボプラスチン時間延長/胃腸炎/失神 (パート II) 各 1 例については、本剤との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、パート I で 34.8% (8/23 例、0.5 mg/kg 群 40% [2/5 例]、1.5 mg/kg 群 40% [4/10 例]、4.5 mg/kg 群 27.3% [3/11 例])、パート II で 9.1% (1/11 例) に認められた。

表 8 パート I 又は II のいずれかで 3 例以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	パート I				パート II (11 例)
	0.5 mg/kg 群 (5 例)	1.5 mg/kg 群 (10 例)	4.5 mg/kg 群 (11 例)	全体 (23 例)	
腹痛	0	5 (50.0)	4 (36.4)	8 (34.8)	2 (18.2)
嘔吐	1 (20.0)	3 (30.0)	4 (36.4)	8 (34.8)	2 (18.2)
発熱	1 (20.0)	3 (30.0)	4 (36.4)	7 (30.4)	2 (18.2)
鼻炎	1 (20.0)	4 (40.0)	1 (9.1)	6 (26.1)	1 (9.1)
咳嗽	2 (40.0)	3 (30.0)	1 (9.1)	6 (26.1)	4 (36.4)
頭痛	0	4 (40.0)	2 (18.2)	6 (26.1)	1 (9.1)
下痢	1 (20.0)	2 (20.0)	1 (9.1)	4 (17.4)	3 (27.3)
悪心	1 (20.0)	1 (10.0)	2 (18.2)	4 (17.4)	1 (9.1)
胃腸炎	0	3 (30.0)	1 (9.1)	4 (17.4)	3 (27.3)
咽頭炎	0	3 (30.0)	1 (9.1)	4 (17.4)	0
上腹部痛	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (13.0)	2 (18.2)
便秘	0	1 (10.0)	2 (18.2)	3 (13.0)	0
急性扁桃炎	0	1 (10.0)	2 (18.2)	3 (13.0)	0
鼻咽頭炎	0	2 (20.0)	1 (9.1)	3 (13.0)	1 (9.1)
上気道感染	0	2 (20.0)	1 (9.1)	3 (13.0)	0
咽頭紅斑	2 (40.0)	1 (10.0)	0	3 (13.0)	1 (9.1)
蕁麻疹	0	3 (30.0)	0	3 (13.0)	0

例数 (%)

7.2 第三相試験

7.2.1 sJIA 患者を対象とした国内試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-4 : G1301 試験 [2015 年 5 月～継続中 (2017 年 7 月データカットオフ)]）

sJIA 患者¹¹⁾（目標例数 20 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 4 mg/kg（最大 300 mg）を 4 週間隔で、本承認申請が承認されるまで又は治験依頼者が試験を中止するまで、皮下投与すること¹²⁾と設定された。sJIA の疾患活動性が安定し悪化が認められない場合には、治験担当医師の判断により、投与 8 週時以降、ステロイドの減量が可能とされた。

治験薬が 1 回以上投与された 19 例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 15.8%（3/19 例）に認められ、中止理由は効果不十分 10.5%（2/19 例）及び有害事象 5.3%（1/19 例、スチル病）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 8 週時の Adapted ACR Pediatric 30 改善率及び投与 28 週時のステロイド減量規定¹³⁾を達成した被験者は表 9 のとおりであった。また、副次評価項目である各 Adapted ACR Pediatric 反応基準の改善率の推移は図 2 のとおりであった。

表 9 G1301 試験における主要評価項目の成績

投与 8 週時の Adapted ACR Pediatric 30 改善率 (FAS、NRI)	100 (19/19)
投与 28 週時のステロイド減量達成率 (FAS、LOCF) うち完全離脱	73.7 (14/19) 10.5 (2/19)

%（例数）

投与 8 週以内の早期中止は減量規定未達成とされた。

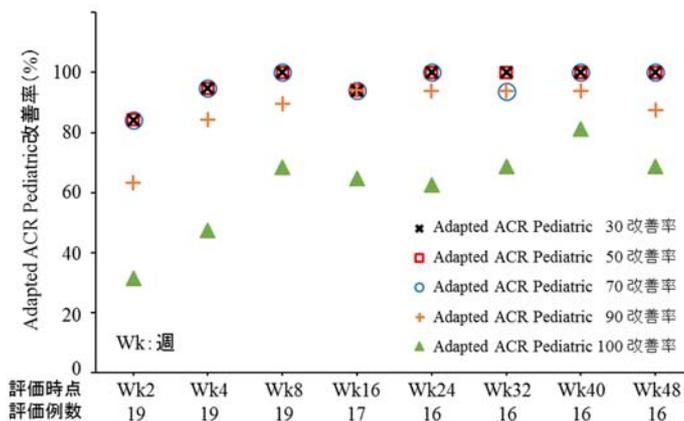


図 2 Adapted ACR Pediatric 反応基準の改善率の推移 (FAS、OC)

有害事象は、100%（19/19 例）に認められ、主な有害事象は表 10 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 42.1%（8/19 例）に認められ、2 例以上に認められた事象は、スチル病 3 例、副腎機能不全及びインフルエンザ各 2 例であった。重篤な有害事象のうち咽頭炎、エプスタイン・バーウイルス感染、発熱及び胃腸炎/食食細胞性組織球症/インフルエンザ各 1 例については、本剤との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、10.5%（2/19 例、若年性特発性関節炎、スチル病各 1 例）に認められた。

副作用は、68.4%（13/19 例）に認められた。

¹¹⁾ ①ILAR 基準で sJIA と診断され罹病期間が 3 カ月以上、②活動性関節炎が 2 関節以上、③治験薬初回投与前 1 週間以内に弛張熱（体温が 38℃超）が 1 日以上認められる、④CRP が 30 mg/L 超、を満たす 2 歳以上 20 歳未満の患者。

¹²⁾ 一定用量の MTX（最大 20 mg/m²/week）、経ロプレドニゾン（1.0 mg/kg/day 以下又は 60 mg/day 以下のいずれか低い用量）又は等価量の経ロステロイド及び NSAIDs（1 剤）は併用可能とされた。その他の cDMARDs 及び生物製剤は併用禁止とされた。

¹³⁾ Adapted ACR Pediatric 30 達成かつ以下のいずれかの規定を満たす場合、ステロイド減量規定を達成とされた。①経ロプレドニゾン換算で 0.8 mg/kg/day 超の使用例：0.5 mg/kg/day 以下に減量、②経ロプレドニゾン換算で 0.5 mg/kg/day 以上 0.8 mg/kg/day 以下の使用例：試験開始時と比較して 0.3 mg/kg/day 以上減量、③経ロプレドニゾン換算で 0.2 mg/kg/day 以下に減量。

表 10 2例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (19例)	事象名	本剤群 (19例)
ウイルス性上気道感染	7 (36.8)	副腎機能不全	2 (10.5)
注射部位反応	4 (21.1)	上気道感染	2 (10.5)
蕁麻疹	4 (21.1)	胃腸炎	2 (10.5)
頭痛	4 (21.1)	麦粒腫	2 (10.5)
便秘	3 (15.8)	ALT 増加	2 (10.5)
肝機能異常	3 (15.8)	頸部痛	2 (10.5)
筋肉痛	3 (15.8)	アトピー性皮膚炎	2 (10.5)
皮膚乾燥	3 (15.8)	湿疹	2 (10.5)
鼻出血	3 (15.8)	発疹	2 (10.5)
気管支炎	3 (15.8)	下痢	2 (10.5)
咽頭炎	3 (15.8)	腸炎	2 (10.5)
靭帯捻挫	3 (15.8)	インフルエンザ	2 (10.5)
スチル病	3 (15.8)	節足動物咬傷	2 (10.5)

例数 (%)

7.2.2 sJIA 患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1-2 : G2305 試験 [2009年7月~2011年1月])

sJIA 患者¹⁴⁾ (目標例数 122 例 [各群 61 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化並行群間比較試験がドイツ、トルコ、イスラエル等の 18 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 4 mg/kg (最大 300 mg) 又はプラセボを単回皮下投与 (Day 1) すること¹⁵⁾と設定され、本試験中止又は終了 (Day 29) 後、G2301 試験又は G2301E1 試験に移行可能とされた。なお、本試験では被験者が中止又は試験終了 (Day 29) の評価が完了した後、1 例ごとに盲検が解除された。

本試験では 2010 年 10 月 4 日に治験実施計画書が改定され (改定第 4 版)、目標被験者数 122 例の約 66%にあたる約 80 名が Day 15 における Adapted ACR Pediatric 30 の評価を実施した時点で、試験実施前には計画されてなかった中間解析を実施することが新たに規定された。当該中間解析の結果、独立データモニタリング委員会により試験の早期有効中止が勧告された (2011 年 1 月 18 日) ことから、本試験は早期中止された。なお、中間解析のためのデータカットオフ (2010 年 11 月 17 日) 以降、中間解析の結果が得られるまで被験者の組み入れは一時中断されたため、最終解析は実施されていない。したがって、以降では、本試験の結果として、中間解析時の結果を示す。

無作為化された 84 例 (本剤群 43 例、プラセボ群 41 例) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は本剤群 14.0% (6/43 例)、プラセボ群 90.2% (37/41 例) に認められ、中止理由は全例とも効果不十分であった。

有効性について、主要評価項目である Day 15 における Adapted ACR Pediatric 30 改善率は表 11 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。

表 11 Day 15 における Adapted ACR Pediatric 30 改善率 (FAS、NRI)

	本剤群	プラセボ群
Adapted ACR Pediatric 30 改善率	83.7 (36/43)	9.8 (4/41)
プラセボ群との推定オッズ比 [95%CI] 片側 p 値 ^{a, b)}	62.29 [12.68, 306.07] p<0.0001	

a) 活動性関節炎の関節数、前治療薬アナキナラに対する反応及び経口ステロイドの使用量を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenzel 検定

b) 有意水準は片側 0.697%、O'Brien-Fleming 法により検定の多重性を調整

¹⁴⁾ ①ILAR 基準で sJIA と診断され罹病期間が 2 カ月以上、②活動性関節炎が 2 関節以上、③治験薬初回投与前 1 週間以内に弛張熱 (体温が 38°C 超) が 1 日以上認められる、④CRP が 30 mg/L 超、を満たす 2 歳以上 20 歳未満の患者。

¹⁵⁾ 一定用量の MTX (最大 20 mg/m²/week)、経口プレドニゾン (1.0 mg/kg/day 以下又は 60 mg/day 以下のいずれか低い用量) 又は等価量の経口ステロイド及び NSAIDs (1 剤) は併用可能とされた。その他の cDMARDs 及び生物製剤は併用禁止とされた。

有害事象は、本剤群 55.8% (24/43 例)、プラセボ群で 39.0% (16/41 例) に認められ、主な有害事象は表 12 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 4.7% (2/43 例、水痘、気管支肺炎/肝炎/白血球減少症/好中球減少症/斑状丘疹状皮疹/食食細胞性組織球症各 1 例)、プラセボ群 4.9% (2/41 例、胃腸炎、食食細胞性組織球症各 1 例) に認められ、このうち本剤群で認められた各事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、本剤群 11.6% (5/43 例)、プラセボ群 2.4% (1/41 例) に認められた。

表 12 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象
(安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (43 例)	プラセボ群 (41 例)
鼻咽頭炎	3 (7.0)	1 (2.4)
上気道感染	3 (7.0)	0
下痢	3 (7.0)	1 (2.4)
腹痛	2 (4.7)	0
発熱	2 (4.7)	0
気管支炎	2 (4.7)	0
頭痛	2 (4.7)	1 (2.4)
斑状丘疹状皮疹	2 (4.7)	0
胃腸炎	1 (2.3)	2 (4.9)

例数 (%)

7.2.3 sJIA 患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1-1 : G2301 試験 [2009 年 7 月～2011 年 9 月])

sJIA 患者¹⁶⁾ (目標例数 : 214 例 [パート I]、58 例 [パート II、各群 29 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、表 13 のとおり 2 つのパートで構成される臨床試験 (パート I : 非盲検非対照試験、パート II : プラセボ対照二重盲検無作為化中止試験) がフランス、ドイツ、英国、イスラエル等の 21 カ国で実施された。

¹⁶⁾ ①ILAR 基準で sJIA と診断され罹病期間が 2 カ月以上、②活動性関節炎が 2 関節以上 (G2305 試験からの移行例は除く)、③治験薬初回投与前 1 週間以内に弛張熱 (体温が 38°C 超) が 1 日以上認められる (A2203 試験及び G2305 試験からの移行例は除く)、④CRP が 30 mg/L 超 (A2203 試験及び G2305 試験からの移行例は除く)、を満たす 2 歳以上 20 歳未満の患者。

表 13 G2301 試験デザイン

試験パート	パート I (非盲検)				パート II (二重盲検)
	I a	I b	I c	I d	
期間	4 週間	4 週間	最長 20 週間	4 週間	再燃が 37 例に認められるまで ^{b)}
治験薬	本剤 4 mg/kg を 4 週間隔				本剤 4 mg/kg 又は プラセボを 4 週間隔
ステロイド用量	固定	固定	漸減 ^{c)}	固定	固定 ^{d)}
各パートにおける 組入れ/移行基準	I a : ①本剤未投与例、②G2305 試験のプラセボ投与例、③A2203 試験完了例 (本剤最終投与から 6 カ月以降) I b : パート I a 又は G2305 試験 (本剤群) を完了した Adapted ACR Pediatric 30 達成例 I c : パート I b を完了したステロイド使用例 I d : ①試験開始時にステロイド不使用でパート I b 完了例、②ステロイド減量規定を満たすパート I c 完了例 II : パート I における Adapted ACR Pediatric 30 維持例				
ステロイド ^{a)} 減量規定	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.8 mg/kg/day 超のステロイド使用例 : 0.5 mg/kg/day 以下に減量 ・ 0.5 mg/kg/day 以上 0.8 mg/kg/day 以下のステロイド使用例 : ベースラインと比較して 0.3 mg/kg/day 以上減量 ・ パート I c 終了時に 0.2 mg/kg/day 以下に減量 				

a) 経口プレドニゾン又は等価量のステロイド

b) 投与期間は Adapted ACR Pediatric 30 非達成、再燃又は試験終了までのいずれかとされた。

c) Adapted ACR Pediatric 50 を達成し発熱がない場合に、以下の手順でステロイドの減量が実施された。

- ・ 0.1 mg/kg/day 超のステロイドを使用している場合 : 1 週間に 0.1 mg/kg ずつ漸減
- ・ 0.1 mg/kg/day のステロイドを使用している場合 : 0.05 mg/kg/day に減量して 1 週間投与し、その後 0.05 mg/kg を 48 時間間隔で 2 週間投与したのち、ステロイド投与を中止

d) 0.2 mg/kg/day 超 0.5 mg/kg/day 以下のステロイドを使用し、パート II 開始後 24 週以上再燃が認められない場合は、上記 c) に従ってステロイドの漸減が可能とされた。

パート I の用法・用量は、本剤 4 mg/kg (最大 300 mg) を 4 週間隔で最長 32 週間皮下投与することと設定され、規定に従ってステロイドを漸減する計画とされた。パート I でステロイド減量規定を達成した被験者 (ベースラインでステロイドを使用していなかった被験者を含む) がパート II に移行することとされ、パート II の用法・用量は、固定用量のステロイド併用下で、本剤 4 mg/kg 又はプラセボを 4 週間隔で皮下投与すること¹⁷⁾と設定された。投与期間は再燃、Adapted ACR Pediatric 30 以上を維持できなかった時点、又は試験終了時¹⁸⁾までとされ、本試験中止又は終了後、G2301E1 試験に移行可能とされた。

パート I に登録された 177 例全例に本剤が投与され、パート I における安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。パート I における中止例は 43.5% (77/177 例) に認められ、中止理由は効果不十分 40.7% (72/177 例)、有害事象 2.3% (4/177 例) 及び死亡 0.6% (1/177 例) であった。

パート II に移行した 100 例全例に治験薬が投与され、パート II における安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。パート II における中止例は本剤群 22.0% (11/50 例)、プラセボ群 52.0% (26/50 例) に認められ、中止理由は効果不十分 (本剤群 22.0% [11/50 例]、プラセボ群 40.0% [20/50 例])、有害事象 (プラセボ群 8.0% [4/50 例])、同意撤回 (プラセボ群 2.0% [1/50 例])、治験実施計画書からの逸脱 (プラセボ群 2.0% [1/50 例]) であった。

有効性について、パート I における主要評価項目である試験開始時にステロイドを使用していた被験者 (177 例中 128 例) でのステロイド減量達成率は表 14 のとおりであった。

¹⁷⁾ 一定用量の MTX (最大 20 mg/m²/week) 及び NSAIDs (1 剤) が併用可能とされた。経口プレドニゾン (1.0 mg/kg/day 以下又は 60 mg/day 以下のいずれか低い用量) 又は等価量の経口ステロイドについてはステロイド漸減前まで併用可能とされ、以降はステロイド減量規定に従うこととされた。その他の cDMARDs 及び生物製剤は併用禁止とされた。

¹⁸⁾ 再燃が 37 例に認められた時点で終了することと設定された。

表 14 パート I における経口ステロイド減量達成率 (FAS [パート I]、NRI)

試験開始時に経口ステロイドを使用していた被験者 (128 例)	
ステロイド減量達成率	44.5 (57/128) [37.1, 52.2]
片側 p 値 ^{a)}	p<0.0001

% (例数) [90%CI]

a) 有意水準片側 5%、減量達成率が事前に規定された閾値 25%以上かどうかを二項検定により検定

パート II における主要有効性評価である再燃までの期間は表 15、Kaplan-Meier 曲線は図 3 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。

表 15 パート II における再燃までの期間 (FAS [パート II])

	本剤群 (50 例)	プラセボ群 (50 例)
再燃数 ^{a)}	11	26
再燃までの期間の中央値 (日) [95%CI] ^{b)}	推定不能	236.0 [141.0, 449.0]
ハザード比 ^{c)} [95%CI]	0.36 [0.17, 0.75]	
片側 p 値 ^{d)}	p=0.0032	

a) 24週以上疾患非活動性が確認され中止した被験者を除き、試験を中止した被験者は再燃とされた。

b) Kaplan-Meier推定値

c) パート I 終了時点のステロイド用量及びAdapted ACR Pediatric 70改善を共変量としたCox比例ハザードモデル

d) 有意水準は片側2.5%、パート I 終了時点のステロイド用量及びAdapted ACR Pediatric 70改善を層別因子とする層別Log-rank検定

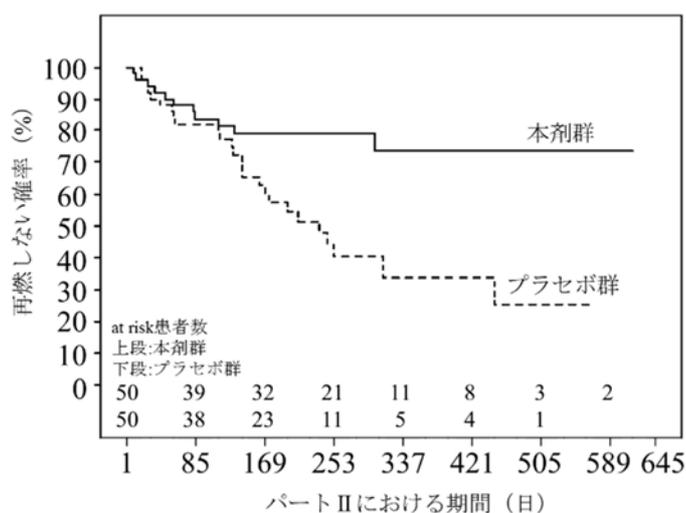


図 3 再燃をイベントとした Kaplan-Meier 曲線

パート I における有害事象は、78.0% (138/177 例) に認められ、主な有害事象は表 16 のとおりであった。

死亡は、1 例 (肺高血圧症) に認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、8.5% (15/177 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、食食細胞性組織球症 4 例、発熱 3 例、腹痛、嘔吐、若年性関節炎、不安各 2 例であった。重篤な有害事象のうち食食細胞性組織球症 4 例 (うち 1 例では凝固検査異常が、他の 1 例では発熱/血清フェリチン増加/傾眠/間質性肺疾患/肺高血圧症が、本剤との因果関係が否定されなかった。)、肝炎/肝酵素上昇/CRP 増加/血小板数増加/白血球数増加、リンパ節腫瘍各 1 例については、本剤との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、2.8% (5/177 例、食食細胞性組織球症 2 例、発熱/血清フェリチン増加/傾眠/肺高血圧症、肝酵素上昇/CRP 増加/血小板数増加/白血球数増加、若年性関節炎各 1 例) に認められた。

副作用は、16.9% (30/177 例) に認められた。

表 16 3%以上認められた有害事象 (パート I、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (177 例)	事象名	本剤群 (177 例)
鼻咽頭炎	27 (15.3)	関節痛	10 (5.6)
頭痛	23 (13.0)	上腹部痛	9 (5.1)
咳嗽	20 (11.3)	悪心	9 (5.1)
嘔吐	18 (10.2)	咽頭炎	9 (5.1)
発熱	18 (10.2)	湿疹	9 (5.1)
上気道感染	18 (10.2)	四肢痛	7 (4.0)
腹痛	17 (9.6)	便秘	6 (3.4)
下痢	17 (9.6)	気管支炎	6 (3.4)
鼻炎	17 (9.6)	口腔咽頭痛	6 (3.4)
胃腸炎	14 (7.9)	鼻漏	6 (3.4)

例数 (%)

パート II における有害事象は、本剤群 80.0% (40/50 例)、プラセボ群 70.0% (35/50 例) に認められ、主な有害事象は表 17 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 12.0% (6/50 例)、プラセボ群 12.0% (6/50 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、プラセボ群の若年性関節炎 2 例であった。認められた重篤な有害事象のうち本剤群 2 例 (AST 増加/ALT 増加/血小板数減少/白血球数減少/ハプトグロビン減少、肝酵素上昇各 1 例) 及びプラセボ群 1 例 (心停止/敗血症/敗血症性ショック/貪食細胞性組織球症) については治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、プラセボ群 12.0% (6/50 例、高血圧/頭蓋内圧上昇/多尿/肺塞栓症/漿膜炎/凝血異常/汎血球減少症/食道カンジダ症/肺炎/ステノトロフォモナス検査陽性/敗血症/貪食細胞性組織球症、斑状丘疹状皮疹/口腔障害/麻疹/肺炎/呼吸不全、若年性関節炎、発疹、ブドウ膜炎、嘔吐各 1 例) に認められた。

副作用は、本剤群 26.0% (13/50 例)、プラセボ群 12.0% (6/50 例) に認められた。

表 17 いずれかの群で 3 例以上認められた有害事象 (パート II、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (50 例)	プラセボ群 (50 例)	事象名	本剤群 (50 例)	プラセボ群 (50 例)
関節痛	12 (24.0)	5 (10.0)	筋骨格痛	4 (8.0)	0
咳嗽	8 (16.0)	6 (12.0)	頭痛	3 (6.0)	3 (6.0)
鼻咽頭炎	7 (14.0)	7 (14.0)	悪心	3 (6.0)	1 (2.0)
発熱	7 (14.0)	5 (10.0)	湿疹	3 (6.0)	1 (2.0)
上気道感染	6 (12.0)	5 (10.0)	足部白癬	3 (6.0)	0
腹痛	6 (12.0)	4 (8.0)	季節性アレルギー	2 (4.0)	4 (8.0)
四肢痛	6 (12.0)	4 (8.0)	そう痒症	2 (4.0)	3 (6.0)
鼻炎	5 (10.0)	7 (14.0)	嘔吐	1 (2.0)	4 (8.0)
蕁麻疹	4 (8.0)	2 (4.0)	下痢	1 (2.0)	3 (6.0)
口腔ヘルペス	4 (8.0)	0	例数 (%)		

7.2.4 sJIA 患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.2-2 : G2301E1 試験 [2009 年 9 月~2014 年 12 月])

sJIA 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験がフランス、ドイツ、イスラエル等の 21 カ国で実施された。本試験では、G2305 試験又は G2301 試験で本剤が投与され当該試

験を完了又は中止した被験者¹⁹⁾をコホート I に、本剤未投与被験者²⁰⁾をコホート II に組入れることとされた。

用法・用量は、本剤 4 mg/kg (最大 300 mg) を 4 週間隔で試験終了まで皮下投与し、減量基準²¹⁾に該当する場合は 2 mg/kg に減量できること²²⁾と設定された。sJIA の疾患活動性が安定し悪化が認められず、医師が可能と判断した場合、投与 8 週時以降試験終了時までの期間、ステロイドの減量が可能とされた。

治験薬が 1 回以上投与されたコホート I の 147 例 (G2301 試験からの移行 144 例、G2305 試験から移行 3 例) 及びコホート II の 123 例全例が安全性解析及び FAS 対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、コホート I の 96 週時以前で 32.0% (47/147 例、主な中止理由：効果不十分 19.0% [28 例]、有害事象 6.1% [9 例])、コホート I の 96 週以降で 17.0% (25/147 例、主な中止理由：効果不十分 7.5% [11 例]、有害事象 4.1% [6 例])、コホート II で 31.7% (39/123 例、主な中止理由：効果不十分 16.3% [20 例]、有害事象 11.4% [14 例]) に認められた。

有効性について、各 Adapted ACR Pediatric 反応基準の改善率の推移は図 4 のとおりであった。

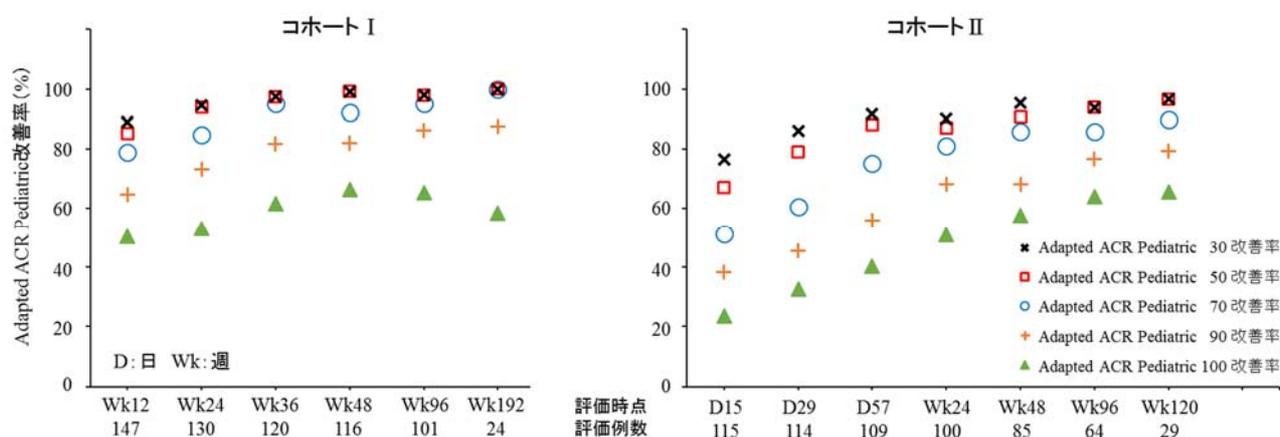


図 4 Adapted ACR Pediatric 反応基準の改善率の推移 (FAS、OC)

有害事象は、コホート I で 93.2% (137/147 例)、コホート II で 87.8% (108/123 例) に認められ、主な有害事象は表 18 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、コホート I で 32.0% (47/147 例)、コホート II で 32.5% (40/123 例) に認められ、3 例以上に認められた事象は、コホート I で若年性特発性関節炎 14 例、貪食細胞性組織球症 10 例、発熱 5 例、胃腸炎 4 例、水痘 3 例、コホート II で若年性特発性関節炎 13 例、貪食細胞性組織球症 6 例、発熱 4 例、肺炎、リンパ節炎及びリンパ節症各 3 例、であった。認められた重篤な有害事象のうちコホート I の 16 例 (貪食細胞性組織球症 3 例、皮下組織膿瘍 2 例、貪食細胞性組織球

¹⁹⁾ ①G2305 試験又は G2301 試験で Day 15 に Adapted ACR Pediatric 30 を達成し、Day 15 以降 Adapted ACR Pediatric 30 を維持できなかった、②G2301 試験でステロイド減量規定を達成せずパート II に移行しなかった、③G2301 試験のパート I 又はパート II で Adapted ACR Pediatric 30 以上を維持し、試験中止時に再燃が認められなかった、④G2301 試験のパート I で Adapted ACR Pediatric 30 を達成し維持しパート II で再燃が認められた、のいずれかを満たす被験者。

²⁰⁾ ILAR 基準で sJIA と診断され罹病期間が 2 カ月以上で、①活動性関節炎が 2 関節以上、②スクリーニング期間中及び治験薬初回投与前 1 週間以内に弛張熱 (体温が 38°C 超) が 1 日以上認められる、③CRP が 30 mg/L 超、④発疹、⑤漿膜炎、⑥リンパ節症、⑦肝脾腫大、①～⑦のうち 2 つ以上を満たす、2 歳以上 20 歳未満の患者。

²¹⁾ ①経口ステロイドを完全に離脱、②治験依頼者と治験担当医師の協議により決定、③経口ステロイド減量と本剤減量が同時に実施されない、のいずれかが満たされる場合。ただし、コホート II の被験者は初回投与から 6 カ月間は減量不可とされた。

²²⁾ 一定用量の MTX (最大 20 mg/m²/week)、経口プレドニゾン (1.0 mg/kg/day 以下又は 60 mg/day 以下のいずれか低い用量) 又は等価量の経口ステロイド及び NSAIDs (1 剤) は併用可能とされた。その他の cDMARDs 及び生物製剤は併用禁止とされた。

症/パルボウイルス感染、貪食細胞性組織球症/サイトメガロウイルス感染、貪食細胞性組織球症/若年性特発性関節炎/発熱/腹痛/発疹/リンパ節症/脾腫/肝腫大/肝機能検査異常/血清フェリチン増加/CRP 増加、若年性特発性関節炎、若年性特発性関節炎/胃腸炎、関節痛/肝炎、サイトメガロウイルス肝炎/肝炎/自己免疫性肝炎、サルモネラ菌性胃腸炎、細菌性肺炎、下気道感染、上矢状洞血栓症各 1 例)、及びコホートⅡの 14 例(貪食細胞性組織球症、若年性特発性関節炎、リンパ節炎/リンパ管炎/蜂巣炎、リンパ節症/リンパ節膿瘍/動静脈瘤部位合併症/頸部膿瘍/腹部リンパ節腫脹、トランスアミナーゼ上昇、中毒性肝炎、肝細胞損傷、発熱/胃腸炎/蕁麻疹、大腸炎/潰瘍性大腸炎、貧血/未分化大細胞型リンパ腫 [T 細胞及びヌル細胞型]、神経系障害/痙攣、せつ、帯状疱疹、薬効欠如各 1 例)については本剤との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、コホートⅠで 12.2% (18/147 例、貪食細胞性組織球症及び若年性特発性関節炎各 6 例、貪食細胞性組織球症/若年性特発性関節炎/肝炎、若年性特発性関節炎/心膜炎、肝炎、上矢状洞血栓症、リンパ節炎、肝腫大各 1 例)、コホートⅡで 11.4% (14/123 例、若年性特発性関節炎 4 例、貪食細胞性組織球症 3 例、多発性関節炎 2 例、肝細胞損傷、発熱/蕁麻疹、大腸炎、貧血/未分化大細胞型リンパ腫 [T 細胞及びヌル細胞型]、痙攣各 1 例)に認められた。

副作用は、コホートⅠで 38.8% (57/147 例)、コホートⅡで 35.8% (44/123 例)に認められた。

表 18 いずれかのコホートで3%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	コホート I (147 例)	コホート II (123 例)	事象名	コホート I (147 例)	コホート II (123 例)
鼻咽頭炎	47 (32.0)	32 (26.0)	蕁麻疹	7 (4.8)	8 (6.5)
発熱	43 (29.3)	29 (23.6)	便秘	7 (4.8)	5(4.1)
咳嗽	38 (25.9)	28 (22.8)	歯痛	7 (4.8)	4 (3.3)
関節痛	37 (25.2)	25 (20.3)	耳感染	7 (4.8)	4 (3.3)
上気道感染	36 (24.5)	24 (19.5)	水痘	7 (4.8)	3 (2.4)
口腔咽頭痛	36 (24.5)	17 (13.8)	副鼻腔炎	7 (4.8)	2 (1.6)
鼻炎	35 (23.8)	26 (21.1)	外耳炎	7 (4.8)	1 (0.8)
嘔吐	35 (23.8)	18 (14.6)	膿痂疹	7 (4.8)	1 (0.8)
若年性特発性関節炎	34 (23.1)	40 (32.5)	伝染性軟属腫	7 (4.8)	1 (0.8)
頭痛	30 (20.4)	24 (19.5)	ウイルス感染	6 (4.1)	11 (8.9)
下痢	30 (20.4)	16 (13.0)	リンパ節症	6 (4.1)	7 (5.7)
胃腸炎	28 (19.0)	21 (17.1)	白血球減少症	6 (4.1)	6 (4.9)
腹痛	22 (15.0)	22 (17.9)	末梢腫脹	6 (4.1)	4 (3.3)
四肢痛	19 (12.9)	12 (9.8)	AST 増加	6 (4.1)	4 (3.3)
上腹部痛	18 (12.2)	14 (11.4)	関節損傷	6 (4.1)	3 (2.4)
発疹	17 (11.6)	14 (11.4)	接触性皮膚炎	6 (4.1)	2 (1.6)
悪心	17 (11.6)	11 (8.9)	四肢損傷	6 (4.1)	1 (0.8)
咽頭炎	15 (10.2)	15 (12.2)	アフタ性口内炎	6 (4.1)	0
インフルエンザ	14 (9.5)	5 (4.1)	口唇炎	6 (4.1)	0
皮膚乳頭腫	14 (9.5)	4 (3.3)	肝腫大	6 (4.1)	0
湿疹	13 (8.8)	16 (13.0)	そう痒症	5 (3.4)	6 (4.9)
気管支炎	13 (8.8)	6 (4.9)	肺炎	5 (3.4)	4 (3.3)
背部痛	11 (7.5)	9 (7.3)	アレルギー性皮膚炎	5 (3.4)	4 (3.3)
転倒	11 (7.5)	7 (5.7)	節足動物咬傷アレルギー	5 (3.4)	3 (2.4)
中耳炎	11 (7.5)	7 (5.7)	肝酵素上昇	5 (3.4)	3 (2.4)
靭帯捻挫	11 (7.5)	5 (4.1)	レンサ球菌性咽頭炎	5 (3.4)	2 (1.6)
ウイルス性上気道感染	11 (7.5)	4 (3.3)	齲歯	5 (3.4)	2 (1.6)
口腔ヘルペス	11 (7.5)	1 (0.8)	アトピー性皮膚炎	5 (3.4)	2 (1.6)
挫傷	11 (7.5)	0	筋骨格痛	5 (3.4)	2 (1.6)
扁桃炎	10 (6.8)	7 (5.7)	季節性アレルギー	5 (3.4)	1 (0.8)
耳痛	10 (6.8)	7 (5.7)	血腫	5 (3.4)	1 (0.8)
貪食細胞性組織球症	10 (6.8)	6 (4.9)	脂肪肝	5 (3.4)	0
鼻出血	10 (6.8)	5 (4.1)	足部白癬	5 (3.4)	0
疲労	10 (6.8)	3 (2.4)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (3.4)	0
節足動物咬傷	9 (6.1)	12 (9.8)	回転性めまい	4 (2.7)	4 (3.3)
関節炎	9 (6.1)	7 (5.7)	浮動性めまい	4 (2.7)	4 (3.3)
筋肉痛	9 (6.1)	6 (4.9)	非心臓性胸痛	3 (2.0)	6 (4.9)
関節腫脹	9 (6.1)	5(4.1)	気管炎	3 (2.0)	5 (4.1)
頸部痛	8 (5.4)	7 (5.7)	発声障害	3 (2.0)	4 (3.3)
結膜炎	8 (5.4)	6 (4.9)	貧血	2 (1.4)	4 (3.3)
ALT 増加	8 (5.4)	5 (4.1)	胃炎	1 (0.7)	4 (3.3)
尿路感染	8 (5.4)	4 (3.3)	急性扁桃炎	0	6 (4.9)
気道感染	7 (4.8)	13 (10.6)	例数 (%)		

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、sJIA に対する本剤の開発計画について、以下のように説明している。

本邦において、sJIA は ILAR の JIA 分類基準（J Rheumatol 2004; 31: 390-2）により診断され、国内外で sJIA の病態及び診断基準に違いはない。初期治療としてステロイド及びNSAIDsが、難治例にはcDMARDs及び生物製剤が使用されており、推奨される薬剤の選択肢に違いはあるものの、sJIA に対する治療体系は国内外で大きな違いはない（若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015〔一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会、2015年〕、若年性特発性関節炎診療ハンドブック 2017〔一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会、2017年〕、Arthritis Care Res 2013; 65: 1551-63）。

また、これまでの臨床試験成績から本剤の薬物動態に日本人と外国人で明らかな民族差は認められておらず、既承認の CAPS、TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF に対する本剤の有効性及び安全性についても、日本人と外国人で明らかな差異は認められていない（平成 23 年 8 月 9 日付け及び平成 28 年 11 月 15 日付けイラリス皮下注用 150 mg 審査報告書参照）。さらに、本邦における sJIA の患者数は極めて少なく、またトシリズマブが sJIA に対して使用可能であることを考慮すると、対照群を設定して、本剤の有効性及び安全性を評価するための十分な症例数を組み入れた臨床試験を国内単独で実施することは困難である。

以上より、海外第Ⅲ相試験 G2301 試験のパート I（非盲検期）と同様の試験デザインで国内試験を計画・実施し、外国人 sJIA 患者を対象とした海外試験成績も活用して臨床データパッケージを構築し、日本人 sJIA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

申請者は、G2305 試験において、1 例ずつ被験者の割付けを開鍵する必要性及び試験途中で早期有効中止を目的とした中間解析の実施を新たに計画した経緯について、以下のように説明している。

G2305 試験が、20 歳未満の sJIA 患者を対象とした観察期間が 4 週間の単回投与試験であり、倫理的観点から、プラセボ群に割付けられた被験者の急激な病態悪化を避けるため、Day3 から Day15 までに治験実施計画書で定義した基準に該当した被験者は G2305 試験を中止する計画とした。また、G2305 試験を終了又は中止後に、G2301 試験又は G2301E1 試験へ移行し、本剤が提供される機会を与える計画とした。以上のとおり、被験者の安全性を確保し、G2301 試験又は G2301E1 試験以降の適格性を速やかに評価するため 1 例ごとに盲検解除する必要があると考えた。

また、試験途中で早期有効性中止を目的に新たに設定した中間解析は、被験者の組入れが想定よりも遅れていたこと、及び G2305 試験実施中に、本試験のプラセボ群に相当する臨床研究の成績（Clin Exp Rheumatol 2011; 29: 371）が公表され、事前の想定よりもプラセボ群における Adapted ACR Pediatric 30 を達成した被験者の割合が低いことが示唆されたことから、中間解析結果が良好な場合には G2305 試験を早期中止できる可能性が考えられたため、中間解析を計画した。

機構は、国内 sJIA 患者数は極めて少ないことから国内試験を G2301 試験のパート I と同様の試験デザインとした非盲検非対照試験として計画・実施したことは理解でき、国内試験と海外で実施されたプラセボ対照試験（G2305 試験及び G2301 試験）等の成績から、本剤の日本人 sJIA 患者における有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

なお、G2305 試験について、1 例ずつ被験者の割付けを開鍵したことにより、治験関係者の盲検下の被験者に対する割付の予見可能性が高まったと考える。主要評価項目である Adapted ACR Pediatric 30 改善率を構成する要素の中には主観的評価が含まれており、当該予見可能性の高まりが Adapted ACR Pediatric の評価に影響した可能性は否定できないと考える。しかし、G2305 試験の対象が 20 歳未満の患者であり、ステロイド等の併用薬の使用も制限があったことを踏まえると、本試験においては、当該鍵方法はやむを得ない方策であったと考える。また、G2305 試験において、試験途中で有効中止を目的とした中間解析の実施を新たに計画したことについては、事前に有効中止を目的とした中間解析は規定されておらず、また、G2305 試験では 1 例ずつ被験者の割付けを開鍵していたことも踏まえると、適切な対応ではなかったと考える。しかしながら、被験者の組み入れが当初の想定よりも遅延していたこと、また、G2305 試験の対象が 20 歳未満の患者であり、そのような被験者に対する治験薬の曝露は必要最小限に留めることも

重要であることから、新たに得られた外部情報に基づき、試験途中に有効中止を目的とした中間解析の実施を新たに計画したことについてはやむを得ない方策であったと考える。以上より、G2305 試験について、評価上の限界はあることを理解した上で、これらの試験結果に基づき有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、sJIA に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

- 疾患活動性の改善及び再燃の抑制について

sJIA は他の JIA の病型とは異なり、関節症状に加えて発熱、一過性紅斑、リンパ節腫脹、肝脾肥大、漿膜炎等の全身症状を呈するのが特徴であり、関節症状と全身症状に対する評価が必要である。そこで、関節型 JIA における疾患活動性の評価指標である ACR pediatric 反応基準に、発熱の有無を追加して評価する Adapted ACR pediatric 反応基準 (10. その他参照) を作成し、sJIA の疾患活動性を評価した。

G2305 試験では、主要評価項目である Day 15 における Adapted ACR Pediatric30 改善率について、本剤群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められた (表 11 参照)。また、国内外臨床試験における投与 4 週 (又は Day 29) 時の Adapted ACR pediatric 反応基準の改善率とその構成要素の変化量は、表 19 のとおりであり、いずれの試験においても本剤投与により疾患活動性の改善傾向が認められ、全身症状の兆候としての発熱を含めた各構成要素についても改善傾向が認められた。国内試験 (G1301 試験) について、同様の試験デザインで実施された G2301 試験パート I と同程度の有効性成績が認められた。

G2301 試験パート II では、主要評価項目である再燃までの期間について、本剤群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められた (表 15 参照)。また、本剤投与継続例では疾患活動性の改善が維持される傾向が認められ (図 4)、1 回以上再燃基準に合致した被験者の割合は、G1301 試験では投与 48 週時までで 15.8% (3/19 例)、G2301E1 試験のコホート II では試験期間中で 43.4% (53/122 例) であった。

表 19 投与 4 週（又は Day 29）時の Adapted ACR Pediatric 反応基準の改善率とその構成要素の変化量

試験名		国内試験		海外試験			
		G1301 試験	G2301 試験	G2301E1 試験 (コホート II)	G2305 試験		
投与群		本剤	本剤	本剤	本剤	プラセボ	
Adapted ACR Pediatric 30 改善率		94.7 (18/19)	88.8 (142/160)	86.0 (98/114)	81.4 (35/43)	9.8 (4/41)	
Adapted ACR Pediatric 50 改善率		94.7 (18/19)	83.1 (133/160)	78.9 (90/114)	79.1 (34/43)	4.9 (2/41)	
Adapted ACR Pediatric 70 改善率		94.7 (18/19)	68.8 (110/160)	60.5 (69/114)	67.4 (29/43)	2.4 (1/41)	
Adapted ACR Pediatric 90 改善率		84.2 (16/19)	46.3 (74/160)	45.6 (52/114)	46.5 (20/43)	2.4 (1/41)	
Adapted ACR Pediatric 100 改善率		47.4 (9/19)	30.6 (49/160)	32.5 (37/114)	32.6 (14/43)	2.4 (1/41)	
Adapted ACR Pediatric 反応基準の構成要素	活動性 関節炎 関節数	ベースライン	6.3±7.9 (19)	14.2±13.4 (161)	9.4±10.1 (117)	13.9±13.7 (38)	12.4±15.0 (7)
		Day 29/Week 4 ^{a)}	1.1±3.7 (19)	4.4±6.6 (161)	3.0±6.8 (117)	4.9±7.4 (38)	12.7±21.9 (7)
		変化量	-5.2±4.9 (19)	-9.9±9.6 (161)	-6.4±7.3 (117)	-9.1±10.5 (38)	0.3±8.2 (7)
	動作制限 関節数	ベースライン	4.4±4.7 (19)	14.1±14.2 (161)	8.5±10.1 (117)	12.8±13.7 (38)	12.6±15.8 (7)
		Day 29/Week 4 ^{a)}	0.5±1.4 (19)	6.1±10.5 (161)	3.8±7.9 (117)	5.6±8.8 (38)	11.7±22.0 (7)
		変化量	-3.9±4.0 (19)	-7.9±9.4 (161)	-4.8±6.1 (117)	-7.3±10.2 (38)	-0.9±10.0 (7)
	疾患活動性 全般評価 ^{a)}	ベースライン	67.5±26.9 (19)	66.3±18.9 (161)	53.9±21.3 (117)	63.9±19.4 (38)	59.0±20.2 (7)
		Day 29/Week 4 ^{a)}	7.3±13.1 (19)	16.3±19.1 (161)	12.0±15.6 (117)	19.1±23.0 (38)	38.3±32.1 (7)
		変化量	-60.2±32.3 (19)	-50.0±21.3 (161)	-41.9±21.2 (117)	-44.7±21.5 (38)	-20.7±20.5 (7)
	健康状態 全般評価 ^{a)}	ベースライン	79.5±22.8 (19)	61.3±26.0 (159)	49.4±27.0 (115)	64.4±23.7 (38)	60.1±31.7 (7)
		Day 29/Week 4 ^{a)}	15.1±25.9 (19)	19.6±23.2 (159)	19.7±24.0 (115)	16.5±23.2 (38)	52.4±39.1 (7)
		変化量	-64.4±40.8 (19)	-41.6±28.2 (159)	-29.7±31.8 (115)	-47.9±25.8 (38)	-7.7±17.4 (7)
	CHAQ	ベースライン	1.22±0.90 (19)	1.70±0.77 (160)	1.31±0.84 (114)	1.68±0.75 (38)	1.52±0.73 (7)
		Day 29/Week 4 ^{a)}	0.39±0.74 (19)	0.75±0.83 (160)	0.67±0.82 (114)	0.57±0.77 (38)	1.20±1.05 (7)
変化量		-0.83±0.78 (19)	-0.95±0.80 (160)	-0.63±0.76 (114)	-1.12±0.74 (38)	-0.32±0.94 (7)	
CRP ^{b)} (mg/L)	ベースライン	358±359 (19)	190±139 (161)	115±120 (117)	199±162 (39)	99.0±57.9 (7)	
	Day 29/Week 4 ^{a)}	15.1±52.8 (19)	45.9±65.6 (161)	21.7±42.1 (117)	43.8±60.4 (39)	87.2±52.9 (7)	
	変化量	-343±370 (19)	-144±139 (161)	-93.1±113 (117)	-155±135 (39)	-11.8±76.7 (7)	
発熱なし	ベースライン	0	9.0 (16/177)	42.6 (52/122)	2.3 (1/43)	4.9 (2/41)	
	Day 29/Week 4 ^{a)}	100 (19/19)	93.2 (150/161)	94.0 (109/116)	97.4 (38/39)	57.1 (4/7)	

% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数)

a) VAS (100 mm)、b) Standardized CRP、c) G1301 試験及び G2301E1 試験 (コホート II)

• ステロイドの減量について

G2301 試験のパート I c (パート I のうちステロイド漸減実施期間) で、Adapted ACR pediatric 50 を達成し、かつ発熱がない被験者では、ステロイドが減量された。また、G1301 試験 (投与 8 週以降) 及び G2301E1 試験 (投与 2 カ月以降) では、治験担当医師の判断でステロイドが減量された。G2301 試験のパート I c 並びに、G1301 試験及び G2301E1 試験の各時点におけるステロイド減量規定²³⁾を達成した被験者、さらにステロイドを離脱できた被験者の割合は表 20 のとおりであり、いずれの試験においても本剤投与によりステロイドの減量が可能となった被験者が一定数認められた。

表 20 各試験におけるステロイド減量規定を達成及びステロイドを離脱した被験者の割合

試験名 評価時点	国内試験		海外試験	
	G1301 試験 Week 48	G2301 試験 (パート I c)	G2301E1 試験	
			(コホート I) Week 96 ^{a)}	(コホート II) 最終評価時点
ステロイド減量達成率	81.3 (13/16)	62.0 (57/92)	50.0 (33/66)	57.7 (41/71)
うちステロイド離脱	31.3 (5/16)	45.7 (42/92)	30.3 (20/66)	33.8 (24/71)

% (例数)、a) 中止を含む

²³⁾ G1301 試験及び G2301 試験のステロイド減量規定は、脚注 13 及び表 13 に示す。G2301E1 試験では再燃なく Adapted ACR pediatric 30 を維持し、ベースラインのステロイドの用量から減量した場合とされた。

- 部分集団における有効性について

海外第Ⅲ相試験併合データ（G2305 試験、G2301 試験、G2301E1 試験、計 301 例）及び G1301 試験における主な背景因子別の部分集団の Adapted ACR pediatric 30 改善率は表 21 のとおりであった。低体重集団及び活動性関節炎関節数が 11 関節以上の集団では改善率がやや低くなる傾向が認められたが、本剤投与例における Adapted ACR pediatric 30 改善率について各層間で明確な違いがある部分集団は認められなかった。

表 21 背景因子別の部分集団における Adapted ACR Pediatric 30 改善率

背景因子		海外 3 試験併合			G1301 試験
		Day15	Day29	Day57	Week 8
年齢	2 歳以上 4 歳未満	71.4 (30/42)	64.3 (27/42)	71.4 (30/42)	100 (2/2)
	4 歳以上 6 歳未満	62.0 (31/50)	72.0 (36/50)	62.0 (31/50)	100 (1/1)
	6 歳以上 12 歳未満	78.2 (97/124)	82.3 (102/124)	83.1 (103/124)	100 (10/10)
	12 歳以上 20 歳未満	84.7 (72/85)	83.5 (71/85)	83.5 (71/85)	100 (6/6)
性別	男性	81.0 (102/126)	80.2 (101/126)	82.5 (104/126)	100 (6/6)
	女性	73.1 (128/175)	77.1 (135/175)	74.9 (131/175)	100 (13/13)
体重	25 kg 以下	71.6 (101/141)	74.5 (105/141)	71.6 (101/141)	100 (7/7)
	25 kg 超 50 kg 未満	75.0 (78/104)	78.8 (82/104)	81.7 (85/104)	100 (10/10)
	50 kg 超 75 kg 未満	88.4 (38/43)	88.4 (38/43)	83.7 (36/43)	100 (2/2)
	75 kg 超	100 (13/13)	84.6 (11/13)	100 (13/13)	—
罹病期間	6 カ月以下	67.3 (37/55)	70.9 (39/55)	70.9 (39/55)	100 (2/2)
	6 カ月超 4 年未満	77.3 (116/150)	78.0 (117/150)	77.3 (116/150)	100 (4/4)
	4 年以上	80.2 (77/96)	83.3 (80/96)	83.3 (80/96)	100 (13/13)
活動性関節炎 関節数	10 関節以下	82.5 (141/171)	83.0 (142/171)	86.5 (148/171)	100 (17/17)
	11 関節以上	68.5 (89/130)	72.3 (94/130)	66.9 (87/130)	100 (2/2)
トシリズマブ 前治療歴	なし	75.8 (197/260)	78.1 (203/260)	76.9 (200/260)	100 (4/4)
	効果不十分で中止	75.8 (25/33)	75.8 (25/33)	81.8 (27/33)	100 (13/13)
	その他の理由で中止	100 (8/8)	100 (8/8)	100 (8/8)	100 (2/2)
NSAIDs 前治療歴	なし	77.0 (77/100)	77.0 (77/100)	76.0 (76/100)	100 (9/9)
	あり	76.1 (153/201)	79.1 (159/201)	79.1 (159/201)	100 (10/10)
ベースライン 経口ステロイド 用量	なし	73.5 (75/102)	77.5 (79/102)	77.5 (79/102)	—
	0 超 0.4 mg/kg/day 以下	81.4 (96/118)	81.4 (96/118)	82.2 (97/118)	100 (14/14)
	0.4 mg/kg/day 超	72.8 (59/81)	75.3 (61/81)	72.8 (59/81)	100 (5/5)
併用薬	なし	77.6 (52/67)	79.1 (53/67)	80.6 (54/67)	—
	ステロイド	66.7 (56/84)	69.0 (58/84)	70.2 (59/84)	100 (10/10)
	MTX	65.7 (23/35)	74.3 (26/35)	71.4 (25/35)	—
	ステロイド+MTX	86.1 (99/115)	86.1 (99/115)	84.3 (97/115)	100 (9/9)

% (例数)

以上より、本剤投与により疾患活動性の改善、経口ステロイド使用量の減量及び再燃リスクの軽減が認められ、背景因子別のいずれの部分集団についても有効性は期待されることから、本剤の sJIA に対する有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

G2305 試験では、主要評価項目である Day 15 における Adapted ACR Pediatric30 改善率で、プラセボ群と本剤群の比較で統計学的に有意な差が認められ、また、G2301 試験では、主要評価項目である再燃までの期間で、プラセボ群と本剤群の比較で統計学的に有意な差が認められた。また、G2305 試験及び G2301 試験では、本剤投与により副次評価項目である Adapted ACR Pediatric 反応基準のいずれの構成要素についても改善傾向が認められ、経口ステロイドの減量も示唆された。国内試験（G1301 試験）は少数例（19 例）で実施された非盲検非対照試験であり、当該試験成績から日本人 sJIA 患者に対する本剤の有効性を

評価することには限界があるものの、同様の試験デザインで実施された G2301 試験パート I の有効性と大きな差異は認められていなかった。以上より、本剤の日本人 sJIA 患者に対する一定の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、sJIA 患者を対象とした国内試験（G1301 試験）及び海外試験 4 試験（A2203 試験、G2305 試験、G2301 試験及び G2301E1 試験）の併合データ、並びに TRAPS・MKD/HIDS・FMF 患者を対象とした N2301 試験、CAPS 患者を対象とした国内外臨床試験 5 試験（D2308 試験、D2304 試験、A2102 試験、D2306 試験及び D2201 試験）の併合データ及び製造販売後データに基づき、本剤の sJIA 患者における安全性について、以下のように説明している。

sJIA 患者を対象とした臨床試験及び既承認の他疾患を対象とした臨床試験における本剤の安全性の概要は表 22 のとおりであり、患者背景、本剤の用量、併用薬等が試験間で異なるため直接比較には限界があるものの、sJIA 患者で合併する頻度が高い MAS を除き、疾患間で明らかな違いは認められなかった（7.R.3.2 参照）。また、日本人 sJIA 患者で高い発現率が認められた感染症等の有害事象は、海外試験併合データで報告された事象と明らかな違いはなく、日本人 sJIA 患者と外国人 sJIA 患者の安全性成績の間に明らかな違いは認められなかった。

表 22 本剤の安全性の概要

対象疾患	sJIA		TRAPS・MKD/HIDS・FMF	CAPS
	G1301 試験 (19 例)	海外 4 試験併合 (324 例)	N2301 試験 ^{c)} (193 例)	国内外 5 試験併合 (194 例)
総曝露期間 (人・年)	15.5	693.6	135.8	289.3
治験薬投与期間 ^{a)} (日)	297.3 [41, 346]	781.4 [3, 2661]	257.0 [45, 391]	544.7 [29, 1884]
死亡	0	1 0.1	0	0
有害事象	152 983.0	5,736 826.9	1,210 890.9	1,985 686.1
重篤な有害事象	16 103.5	339 48.9	42 30.9	46 15.9
中止に至った 有害事象	2 12.9	69 10.0	8 5.9	7 2.4
副作用	28 181.1	602 86.8	218 160.5	245 84.7
感染症	42 271.6	1,627 234.7	297 218.7	563 194.6
重篤な感染症	5 32.3	84 12.1	10 7.4	20 6.9
日和見感染症 ^{b)}	0	5 0.72	0	0
好中球減少症	1 6.5	47 6.8	6 4.4	3 1.0
ショック・ アナフィラキシー	4 25.9	51 7.4	12 8.8	20 6.9
肝機能障害	8 51.7	115 16.6	13 9.6	9 3.1

上段：件数、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

a) 平均値 [最小値、最大値]、b) 感染症判定委員会での日和見感染と特定された事象、c) 投与 40 週までの成績

sJIA 患者を対象とした試験における本剤投与例の死亡は、試験期間中に 1 例（G2301 試験、肺高血圧症、本剤最終投与 22 日後）認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。当該事象は、貪食細胞性組織球症に合併して発現したものと考えられた。また、試験中止又は終了後の死亡は海外試験で 3 例（G2301 試験〔貪食細胞性組織球症/敗血症、本剤最終投与 202 日後〕、G2301E1 試験〔原疾患悪化、本剤最終投与 130 日後〕及び A2203 試験〔肺炎球菌性敗血症、本剤最終投与 843 日後〕各 1 例）に認められ、貪食細胞性組織球症/敗血症については治験薬との因果関係は否定されなかった。国内試験では死亡は認められなかった。

海外 4 試験併合データで発現率が高かった重篤な有害事象は、若年性特発性関節炎 9.9%（32 例）、貪食細胞性組織球症 6.8%（22 例）、発熱 4.0%（13 例）であった。G1301 試験で発現した重篤な有害事象の多くは、海外 4 試験併合データで認められた事象であり（7.2.1 参照）、当該試験のみで報告された重篤な有害事象は、副腎機能不全（2 例）であった。国内外臨床試験で認められた重篤な有害事象の多くは、sJIA の再燃若しくは悪化、又は MAS 関連事象であり、原疾患に伴って発現したものと考えられ、半数以上の事象が本剤投与中止を含む、薬物治療又はその他処置により消失した。

本剤投与時のリスクとして考えられる感染症の発現は G1301 試験 73.7%（14/19 例）、海外 4 試験併合データ 75.0%（243/324 例）に認められたが、主な事象は軽度又は中等度の感染症であり、重篤な感染症（G1301 試験〔4 例〕、海外 4 試験併合データ〔51 例〕）や投与中止に至った感染症（G1301 試験〔0 例〕、海外 4 試験併合データ〔2 例〕）が一部の被験者で認められた。日和見感染症は sJIA 患者対象の海外試験において 5 例に認められ、内訳はサイトメガロウイルス感染、トキソプラズマ症、サルモネラ菌性胃腸炎、帯状疱疹、大腸炎（各 1 例、いずれも重篤な有害事象）であり、トキソプラズマ症以外は治験薬との因果関係は否定されなかった。認められた事象のほとんどが薬物治療等の処置により消失し、投与中止に至った事象は大腸炎のみであった。

また、好中球数減少について、好中球数減少は G1301 試験では認められなかった。海外 4 試験併合データにおいても多くが CTCAE Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 は 27 例、Grade 4 は 2 例に認められたが、ほとんどが一過性で、正常値に回復した。重篤な感染症を伴う好中球減少は認められなかった。

肝機能障害の主な内容は、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇であり、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 4 の異常値及び薬剤性肝障害と疑われる異常値（ALT 又は AST > 3×ULN、かつ TBL > 2×ULN 及び ALP ≤ 2×ULN）が認められた被験者は、いずれも sJIA の再燃（原疾患の悪化）又は重篤な MAS を併発しており、既承認の疾患と同様に、薬剤性肝障害の可能性は示唆されなかった。

海外 4 試験併合データにおける年齢別の主な有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、年齢別部分集団間で有害事象の発現率に明らかな違いは認めなかった。

表 23 年齢別の有害事象発現状況（海外 4 試験併合データ）

	2 歳以上 4 歳未満 (42 例)	4 歳以上 6 歳未満 (55 例)	6 歳以上 12 歳未満 (136 例)	12 歳以上 20 歳未満 (91 例)	合計 (324 例)
有害事象	39 (92.9)	45 (81.8)	118 (86.8)	80 (87.9)	282 (87.0)
重篤な有害事象	20 (47.6)	23 (41.8)	38 (27.9)	34 (37.4)	115 (35.5)
中止に至った有害事象	5 (11.9)	6 (10.9)	15 (11.0)	16 (17.6)	42 (13.0)
副作用	13 (31.0)	19 (34.5)	52 (38.2)	44 (48.4)	128 (39.5)

例数 (%)

海外4試験併合データにおける併用療法別の全有害事象及び感染症の発現割合は、MTX非併用群 89.5% (154/172 例) 及び 73.3% (126/172 例)、MTX 併用群 84.2% (128/152 例) 及び 75.7% (115/152 例)、ステロイド非併用群 86.1% (99/115 例) 及び 73.9% (85/115 例)、ステロイド併用群 87.6% (183/209 例) 及び 74.6% (156/209 例) であり、いずれの群でも大きな差異を認めなかった。

定期的安全性最新報告 (PSUR、2016 年 1 月 1 日～2016 年 6 月 30 日) における感染症、日和見感染 (疑われる事象を含む) 及び好中球減少症の 100 人・年当たりの推定発現件数は 3.6、1.14 及び 0.27 であった。また、CAPS 患者を対象とした使用成績調査 (2016 年 12 月 31 日までに登録された 24 週時点のデータ固定例) における器官別大分類別の発現率順の副作用は「感染症および寄生虫症」19.1% (13/68 例)、「胃腸障害」及び「臨床検査」各 5.88% (4/68 例)、2 例以上発現した重篤な有害事象は気管支炎、肺炎及び好中球減少症各 2.9% (2/68 例、いずれの事象も転帰は軽快又は回復) であり、以上より製造販売後データから新たな安全性上のシグナルは認められなかった。

機構は、以下のように考える。

現時点で、既承認の疾患における安全性プロファイルと比較して、MAS の発現 (7.R.3.2 参照) を除き、sJIA 患者特有の新たな懸念は示唆されておらず、本剤に関する知識、並びに sJIA に対する治療の知識・経験を有する医師のもとで使用する旨の注意喚起を行う等、既承認の疾患と同様の安全対策を行う必要がある。なお、現時点での日本人 sJIA 患者における本剤の使用経験は極めて限られており、また、sJIA の治療では免疫抑制作用を有する経口ステロイドや免疫抑制剤との併用が想定され、これらによる安全性への影響は明らかではないことから、製造販売後の調査等において情報を集積した上で、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.3.2 MAS について

申請者は、本剤投与時における MAS の発現リスクについて、以下のように説明している。

貪食細胞性組織球症は、骨髄等において活性化された組織球が自己の血球を貪食する病態で、このうち自己免疫疾患に伴うものが MAS とされている。MAS では炎症性サイトカインの異常産生により、発熱・肝脾腫・血球減少・高フェリチン血症等が引き起こされ、しばしば重篤化し致死的な経過をたどることが知られている (日内会誌 2013; 102: 2639-2644)。感染症や原疾患の悪化等が契機となり発症すると考えられているが、発症機序の詳細は解明されていない。

sJIA 患者では 3.5～16.7%が MAS を合併すると報告されている (Arch Dis Child 2001; 85: 421-6、J Pediatr (Rio J) 2004; 80: 517-22、Minerva Pediatr 2011; 63: 459-66 等)。海外 4 試験併合データ (A2203 試験、G2305 試験、G2301 試験及び G2301E1 試験) において、有害事象として報告された MAS 関連事象の発現率は 8.0% (26/324 例) であり、sJIA 患者で報告されている MAS の発現率と大きな違いはなかった。2 例以上発現した MAS 関連事象は、貪食細胞性組織球症 (23 例 [27 件])、汎血球減少症 (2 例)、敗血症 (2 例) 及び敗血症性ショック (2 例) であった。貪食細胞性組織球症発現例の転帰は、死亡 2 例 (2 件)、未回復 8 例 (8 件) 以外は回復であり、また、発現後における治験薬の投与は、中止・終了 16 例 (16 件)、休薬 3 例 (3 件)、投与継続 6 例 (8 件) であった。

海外 4 試験において 72 件の MAS と疑われる事象が治験依頼者により設置された第三者の専門家で構

成する MAS 判定委員会で検討²⁴⁾され、probable MAS が 21 件、possible MAS が 10 件、unlikely MAS が 41 件とされた。probable MAS と判定された 21 件の内訳は本剤群 19 件、プラセボ群 2 件で、全て貪食細胞性組織球症として報告されたものであった。総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの probable MAS の発現率は本剤群 2.8 件（総曝露期間 668.6 人・年、発現件数 19 件）、プラセボ群 7.7 件（総曝露期間 26 人・年、発現件数 2 件）であり、比較には限界はあるものの、本剤群の発現率がプラセボ群を上回る傾向は認められなかった。

G1301 試験において、有害事象として報告された MAS 関連事象は貪食細胞性組織球症 1 例（5.3%）で、治験薬の投与は継続され、薬物治療が施行され、転帰は回復であった。当該事象と別の 2 例に発現した臨床検査値異常（フェリチン増加/トランスアミナーゼ上昇、白血球減少/トランスアミナーゼ上昇）について、MAS 判定委員会による検討が行われ、貪食細胞性組織球症は insufficient information、臨床検査値異常はいずれも unlikely MAS と判定された。国内のトシリズマブの特定使用成績調査をとりまとめた文献報告の MAS 発現率は 3.6～5.8%、6.4 件/100 人・年（J Rheumatol 2015; 42: 712-22、Ann Rheum Dis 2016; 75: 1654-60）であり、大きく異なる傾向は認められなかった。

以上より、本剤投与下での MAS 発現頻度は公表文献における報告の範囲内であったこと、本剤投与開始から MAS の発現日（中央値 [範囲]）は 359 [13, 1358] 日であり、本剤投与と発現時期に一定の傾向は認められていないこと、また、MAS 発現例において病勢のコントロールが得られた後、本剤の投与継続が可能であった症例も複数認められたことから、本剤投与により MAS 発現リスクが増加する可能性は低いと考えた。ただし、MAS は感染症や原疾患の悪化を契機として発症する可能性がある致死的な合併症であり、発現時には速やかに適切な治療を行うことが重要であることから、添付文書で注意喚起するとともに、sJIA における MAS の発現状況等について、製造販売後の調査等で情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の sJIA に対する投与経験は限られており、本剤投与時の MAS の発現リスクについて現時点では確定的な評価は困難である。しかしながら、海外試験において本剤投与例で MAS に関連する死亡が 2 例認められること、MAS は sJIA の重篤な合併症であり早期診断と迅速な治療が必要であることから、MAS が発現した場合には、本剤の休薬を考慮した上で、迅速かつ適切に MAS に対する治療を実施する旨の注意喚起を行う必要がある。また、現時点での日本人 sJIA 患者に対する本剤の使用経験は極めて限られていることから、製造販売後の調査等において本剤投与時の MAS の発現状況及びその経過等について詳細な情報収集を行い、医療現場へ適切に情報提供する必要がある。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

本邦では、日本リウマチ学会の「若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015」及び「若年性特発性関節炎診療ハンドブック 2017」に基づき sJIA の治療が行われており、多くの場合、初期の寛解導入でステ

²⁴⁾ 有害事象として報告された MAS 関連事象に加えて、外部の MAS 判定委員会により、事前に規定した MAS と疑われる事象について判定が行われた。判定は「probable MAS : 組織学的に確認された若しくは HLH ガイドラインの基準と合致し MAS と一致する臨床的特徴を有する、又は組織学的に確認されていない若しくは HLH ガイドラインの基準と合致しないが、MAS と一致する臨床的及び臨床検査値の特徴を有する」、「possible MAS : 臨床的、組織学的に確認されない又は HLH ガイドラインの基準と合致しないが、MAS と一致する臨床検査値の特徴を有する」、「unlikely MAS : MAS と一致する臨床的又は臨床検査値の特徴を有するが、MAS 以外の可能性を説明できる」、「insufficient information : 判定する上で情報が不十分」のいずれかとされた。

ロイドパルス療法、維持療法として経口ステロイド投与が行われている。初期治療のステロイド治療で寛解しない又は関節症状が持続する難治例に対して、トシリズマブが使用されている。

異なる試験間の比較であるため結果解釈には留意する必要があるものの、本剤と既承認の生物製剤であるトシリズマブの国内 MRA316JP 試験における投与 6 週時の JIA core set 30 改善率は、91% (51/56 例) で、両剤間で大きな違いはないと考える。また、両剤の安全性について、感染症に関する事象の発現率が高く、トシリズマブと比べて本剤で発現率はより高い傾向がみられたが、曝露期間が大きく異なるため厳密に結論することは困難と考える。

以上より、MAS の発現に関する検討 (7.R.3.2 参照) も踏まえると、本剤はトシリズマブと比較して有効性及び安全性に大きな違いはなく、ステロイドを中心とする抗炎症薬で十分な効果が認められない難治性 sJIA 患者に対しトシリズマブの投与が推奨されていることから、既存治療で効果不十分な sJIA 患者に対する新たな治療選択肢になると考える。

機構は、現時点で、得られている限られた本剤の有効性及び安全性のプロファイルを踏まえると、本剤は sJIA に対して使用される既承認の生物製剤であるトシリズマブと同様の臨床的位置付けとなるとの申請者の説明は理解でき、提出された資料、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」における検討から、本剤を既存治療で効果不十分な sJIA 患者に対する治療選択肢の一つと位置付けることは可能と判断した。

以上より本剤の効能・効果を、申請のとおり「既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎」と設定することは可能と考える。また、効能又は効果に関連する使用上の注意において、ステロイドによる適切な治療を行っても効果不十分な場合に投与する旨の注意喚起が必要と考える。

7.R.5 用法・用量について

機構は、国内外臨床試験では「6.4 曝露量—反応解析」のとおり、sJIA に対する本剤の用量として、本剤 4 mg/kg (最大 300 mg) の 4 週間隔投与が設定され、提出された資料、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」における検討から、当該用法・用量で sJIA 患者に対して一定の有効性が期待でき、安全性上の新たな懸念は認められていないと考える。したがって、本剤の sJIA に対する用法・用量を、申請のとおり「通常、カナキマブ (遺伝子組換え) として 1 回 4 mg/kg を、4 週毎に皮下投与する。1 回最高用量は 300 mg とする。」と設定することは可能と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。

既承認適応の患者と比較して、MAS の発現を除き、sJIA 患者において本剤の明らかな安全性プロファイルの差異は認められておらず、また、現時点では、本剤投与による MAS の発現リスクの顕著な上昇は示唆されていない。しかし、MAS は重大な転帰を辿る可能性のある事象であること、作用機序等から重篤な感染症等が発現する可能性があること、本剤の臨床試験における日本人 sJIA 患者の評価例数は極めて限られ、長期投与時の情報も得られていないことから、製造販売後には投与症例全例を対象とした製造販売後の調査を実施し、長期投与時を含む、使用実態下における sJIA 患者に対する本剤の安全性及び有効性について早期に情報収集し、適正使用に必要な措置を講ずる必要がある。また、本剤の投与に際して

は、sJIA の診断及び治療に精通した医師により個々の患者における本剤投与のベネフィット・リスクが慎重に判断され、適正使用が遵守されることが重要であることから、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与する等、既承認の効能・効果と同様の安全対策を実施することが適切である。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の sJIA に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は sJIA における治療の選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考え。安全性については、日本人 sJIA 患者の評価例数は極めて限られていること、重大な転帰を辿る可能性のある MAS の発現が想定されること、作用機序等から重篤な感染症等の発現が認められていることから、製造販売後には投与症例全例を対象とした製造販売後の調査等を実施し、使用実態下における sJIA 患者に対する本剤の安全性及び有効性について引き続き慎重に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
Adapted ACR Pediatric 反応基準	① 医師による疾患活動性の全般的評価 (0~100 mm VAS により評価) ② 保護者又は被験者 (適切な年齢) による被験者の健康状態の全般的評価 (CHAQ の 0~100 mm VAS により評価) ③ CHAQ を用いた Disability score ④ 活動性関節炎を認める関節数 ⑤ 動作制限を認める関節数 ⑥ CRP 値 (A2203 試験のみ ESR 値も追加) ⑦ 過去 1 週間に sJIA による発熱がない (体温 ≤ 38°C) VAS : visual analog scale CHAQ : Child Health Assessment Questionnaire (小児の健康評価に関する質問票)
Adapted ACR Pediatric 30、50、70、90、又は 100 改善	上記の基準①~⑥のうち、3 項目以上で 30%、50%、70%、90%以上又は 100%改善し、かつ過去 1 週間に sJIA による発熱がなく (基準⑦)、基準①~⑥のうち 30%を超えて悪化した項目が 1 項目以下である。
ステロイド 減量達成率	ステロイド減量規定を達成した被験者の割合 <ステロイド減量規定> ① 0.8 mg/kg/day 超のステロイド使用例 : 0.5 mg/kg/day 以下に減量 ② 0.5 mg/kg/day 以上 0.8 mg/kg/day 以下のステロイド使用例 : ベースラインと比較して 0.3 mg/kg/day 以上減量 ③ 0.2 mg/kg/day 以下のステロイド使用例 : ベースラインからの減量 ④ 0.2 mg/kg/day 以下に減量 (ベースラインの投与量を問わない)
再燃	以下の①又は②のいずれかに該当する場合、再燃とされた。 ① 2 日以上持続する 38°C を超える発熱の再発 (感染によるものを除く) ② Adapted ACR Pediatric 反応基準のうち「過去 1 週間に sJIA による発熱がない」を除く基準のうち 3 項目以上が 30%以上悪化かつ 30%以上改善した項目が 1 項目以下 (ただし、全般的評価を条件とする場合は 20 mm 以上の悪化、関節数を条件とする場合は 2 関節以上の悪化、CRP を条件とする場合は 30 mg/L 超)
疾患非活動性 (海外試験)	以下の①~⑤のいずれも満たす場合、疾患非活動性とされた。 ① 活動性関節炎を認める関節がない ② 発熱がない (体温 ≤ 38°C) ③ JIA に起因するリウマトイド疹、漿膜炎、脾腫大、肝腫大及び全身性リンパ節腫脹がない ④ CRP が正常 ⑤ 医師により疾患活動性の全般的評価で疾患活動性が示されない (VAS ≤ 10 mm)

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 5 月 7 日

申請品目

- [販 売 名] ①イラリス皮下注用 150 mg、②同皮下注射液 150 mg
[一 般 名] カナキヌマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] ①平成 29 年 10 月 25 日、②平成 30 年 4 月 10 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

なお、イラリス皮下注射液 150 mg は、既承認効能・効果に対する剤形追加に係る医薬品として 2018 年 2 月 9 日に承認されたことに伴い、2018 年 4 月 10 日に「既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎」の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が別途行われた。

1.1 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本剤はステロイドによる適切な治療を行っても効果不十分な患者に投与されることが適切である。
- MAS は生命に危険を及ぼす合併症であり、本剤投与に際して十分な注意喚起が必要である。
- 既承認の効能・効果を含め本剤の投与症例は限られていることから、本剤投与による HBV の再活性化を示す報告はないと思われるが、自己免疫疾患に対する免疫抑制療法において HBV の再活性化リスクを考慮した対応が推奨されている点には留意すべきと考える (B 型肝炎治療ガイドライン [第 3 版]、日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会)。
- 日本人 sJIA 患者における本剤の投与経験は極めて限られていることから、本剤投与時の MAS の発現状況及びその経過を含めた、長期投与時の安全性情報を早期に集積し、医療現場に適切に情報提供することが重要である。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、HBV の再活性化に関する注意喚起を明示するとともに、添付文書の効能又は効果に関連する使用上の注意の項において、以下の注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は、適切に対応する旨回答した。

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。
- 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表24に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表25に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表24 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 感染症（日和見感染を含む） 好中球減少 	<ul style="list-style-type: none"> ショック、アナフィラキシー 悪性腫瘍 肝機能障害 マクロファージ活性化症候群（既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎） 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下におけるクリオピリン関連周期性症候群での有効性 使用実態下における既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF受容体関連周期性症候群、高IgD症候群（メパロン酸キナーゼ欠損症）での有効性 		

表25 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査^{a)} 使用成績調査^{a)}（全例調査） 使用成績調査^{b)}（全例調査） 特定使用成績調査^{c)}（全例調査） 製造販売後臨床試験^{b)}（N2301試験） 製造販売後臨床試験^{b)}（N2301E2試験） 製造販売後臨床試験^{c)}（G1301試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供^{a)} 医療関係者向け資材（イラリスの使用指針）の作成と配布 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

a) クリオピリン関連周期性症候群に対する活動

b) 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF受容体関連周期性症候群、高IgD症候群（メパロン酸キナーゼ欠損症）に対する活動

c) 既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎に対する活動

申請者は、以下のとおり説明した。

表26のとおり、既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎患者に対して、本剤が投与された症例のデータが一定数（目標例数102例）集積されるまでの間は投与症例全例を対象に、観察期間を2年間とする特定使用成績調査を実施し、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。また、MASが発現した場合には、発現症例の詳細な経過等を収集し、得られた情報を速やかに医療現場に提供する。

表 26 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	全身型若年性特発性関節炎患者の使用実態下における本剤の長期安全性及び有効性に関する情報の収集及び評価
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎患者
観察期間	2年間
予定症例数	102例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：感染症（日和見感染を含む）、好中球減少、ショック・アナフィラキシー、悪性腫瘍、肝機能障害、マクロファージ活性化症候群 ・患者背景（年齢、身長・体重、疾患活動性、罹病期間、合併症、既往歴等） ・前治療歴 ・本剤の投与状況 ・併用薬剤／併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は10年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

以下のクリオピリン関連周期性症候群

- ・ 家族性寒冷自己炎症症候群
- ・ マックル・ウェルズ症候群
- ・ 新生児期発症多臓器系炎症性疾患

既存治療で効果不十分な家族性地中海熱

高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）

TNF 受容体関連周期性症候群

~~高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）~~

既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎

既存治療で効果不十分な下記疾患

家族性地中海熱

全身型若年性特発性関節炎

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[用法及び用量]

1. クリオピリン関連周期性症候群

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を 8 週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果（皮疹及び炎症症状の寛解）がみられない場合には適宜漸増するが、1回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 8 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 600 mg とする。
最高用量まで増量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を 4 週間まで短縮できる。
なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討すること。

3.2. 高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を、4 週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 6 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 450 mg とする。

2.3. ~~家族性地中海熱及び~~ TNF 受容体関連周期性症候群 及び 家族性地中海熱

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を、4 週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 4 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 300 mg とする。

4. 全身型若年性特発性関節炎

通常、カナキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 4 mg/kg を、4 週毎に皮下投与する。1 回最高用量は 300 mg とする。

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CAPS	Cryopyrin-associated periodic syndrome	クリオピリン関連周期性症候群
cDMARDs	Conventional disease modifying anti-rheumatic drugs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	—	クリアランス
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
F	—	絶対的バイオアベイラビリティ
FMF	Familial Mediterranean fever	家族性地中海熱
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス
HIDS	Hyper IgD syndrome	高IgD症候群
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
ILAR	International League of Associations for Rheumatology	国際リウマチ学会
(s)JIA	(Systemic) Juvenile idiopathic arthritis	(全身型) 若年性特発性関節炎
k _a	—	吸収速度定数
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値の代入
MAS	Macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MKD	Mevalonate kinase deficiency	メバロン酸キナーゼ欠損症
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
OC	Observed case	観察例
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
Q	—	血漿と組織液間のクリアランス
TBL	Total bilirubin	総ビリルビン
TRAPS	TNF receptor-associated periodic syndrome	TNF受容体関連周期性症候群
ULN	Upper limit normal	基準値上限
V1	—	中心/血清コンパートメント分布容積
V2	—	末梢/組織液コンパートメント分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
トシリズマブ	—	トシリズマブ (遺伝子組換え)
本剤	—	イラリス皮下注用 150 mg、 イラリス皮下注射液 150 mg
本薬	—	カナキヌマブ (遺伝子組換え)