

審議結果報告書

令和 7 年 3 月 4 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] イラリス皮下注射液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] 令和 6 年 5 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 2 月 27 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、薬事審議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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和7年2月13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] イラリス皮下注射液 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] 令和6年5月30日
[剤形・含量] 1バイアル中にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150.0 mg を含有する水性注射剤
[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：（R6 薬）第 610 号、令和6年6月19日付け医薬薬審
発 0619 第 1 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成人発症スチル病に対する有効性は期待でき、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、以下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。

[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

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

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

成人発症スチル病

（下線部追加）

[用法及び用量]

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。

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。

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。

全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病

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）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること

審査報告 (1)

令和 7 年 1 月 17 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] イラリス皮下注射液 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] 令和 6 年 5 月 30 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150.0 mg を含有する水性注射剤

[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

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

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

成人発症スチル病

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

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。

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、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。

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。

全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病

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	4
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	4
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	4
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	5
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	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	21
10. その他	22

[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

イラリス皮下注射液 150mg (本剤) の有効成分であるカナキヌマブ (遺伝子組換え) (本薬) は、Novartis 社 (スイス) が創製したヒト抗ヒトインターロイキン (IL) -1 β IgG1 モノクローナル抗体である。本邦において、本薬は、2011 年 9 月にクリオピリン関連周期性症候群 (CAPS) に係る効能・効果で凍結乾燥注射剤が承認されて以降、高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) (HIDS/MKD)、TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) 及び家族性地中海熱 (FMF) に係る効能・効果が追加承認され、2018 年 7 月には全身型若年性特発性関節炎 (sJIA) に係る効能・効果が追加承認されている。また、2018 年 2 月に水性注射剤である本剤が承認されている。

成人発症スチル病 (AOSD) は、16 歳以上に発症する、発熱、関節症状及び皮疹を主症状とした全身性炎症性疾患である。発症原因は不明であるものの、遺伝的要因を背景に、感染症等の因子が引き金となり、マクロファージ等の自然免疫系細胞が活性化し、IL-1、IL-6 等の炎症性サイトカインが異常産生されることが病態に関与していると考えられている (Nat Rev Rheumatol 2018; 14: 603-18)。一般に生命予後は良好であるものの、疾患活動性が高い状態にある患者ではマクロファージ活性化症候群 (MAS)、播種性血管内凝固症候群 (DIC) 等の重篤な合併症を生じる可能性があるため、持続的に疾患活動性を管理することが重要である (診療ガイドライン 2023)。また、臨床的な症候、遺伝的背景、異常産生がみられるサイトカイン等の特徴から、AOSD と、16 歳未満に発症する全身性炎症性疾患である sJIA は、発症年齢は異なるものの、同一の病態を有する疾患と考えられており (Ann Rheum Dis 2024; 83: 1614-27)、本邦においては、AOSD と、16 歳以上に持ち越した又は再発した sJIA とを合わせて、成人スチル病 (ASD) と総称される。AOSD は、指定難病 (平成 26 年厚生労働省告示第 393 号、告示番号 54) とされているが¹⁾、2023 年度までは ASD の名称で指定されていたことから、これまでに報告されている本邦の疫学情報は ASD として調査、研究されたものが多い。2010 年時点において、本邦における ASD の 95.2% が AOSD であり、ASD の発症年齢の平均値±標準偏差及び女性患者の割合は、それぞれ 46±19 歳及び 72.0% であったと報告されている (Mod Rheumatol 2015; 25: 393-400)。また、中等症以上の ASD 患者を対象とした 2023 年度の特定医療費 (指定難病) 受給者証保持者数は 4,705 人であった (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354> (最終確認日: 令和 7 年 1 月 17 日))。

AOSD に対する第一選択薬は、ステロイドとされており、症例ごとに疾患活動性、合併症の有無等により、ステロイドの用量、ステロイドパルス療法実施の要否等の治療方針が検討される。ただし、ステロイドの長期投与には副作用の懸念があることから、治療開始後は、疾患活動性を評価しながらステロイドの漸減が試みられる。ステロイド治療抵抗性の患者には、抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブ等が追加併用される (診療ガイドライン 2023)。

本剤は、AOSD と同一の病態を有する疾患と考えられている sJIA に対する有効性及び安全性が認められていることから、AOSD に対しても治療効果を期待して開発が進められた。本邦において、本剤の AOSD に対する臨床開発は、20 年 月 から開始され、今般、国内第Ⅲ相試験成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、本薬は、2024 年 6 月に「既存治療で効果不十分な成人発症スチル病」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: (R6 薬) 第 610 号)。また、2024 年 11 月現在、本剤は、AOSD に係る効能・効果で欧米を含む 5 つ以上の国又は地域で承認されている。

¹⁾ sJIA は、JIA の一病型として、別途指定難病とされている (平成 26 年厚生労働省告示第 393 号、告示番号 107)。

2. 品質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、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

血清中本薬濃度は ELISA（定量下限：100 又は 300 ng/mL）、血清中 ADA は電気化学発光免疫測定法（検出下限：60.0 ng/mL）によりそれぞれ測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、AOSD 患者を対象とした海外第Ⅱ相医師主導 GDE01T 試験（CTD 5.3.5.1-1）及び国内第Ⅲ相 G1302 試験（CTD 5.3.5.2-1）、母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-3）等の成績が提出された。なお、以下では、本剤の投与量は本薬としての量を記載する。

6.2.1 海外第Ⅱ相医師主導試験（CTD 5.3.5.1-1：GDE01T 試験＜2012 年 6 月～2018 年 5 月＞）

外国人 AOSD 患者を対象とした GDE01T 試験（7.1.1 項参照）において、本剤 4 mg/kg（最大 300 mg）Q4W で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 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 AOSD 患者に本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度（μg/mL）

4 週時	8 週時	12 週時	16 週時 ^{a)}	20 週時 ^{a)}	24 週時 ^{a)}
11.7±4.4 (17)	18.8±7.9 (16)	24.4±9.6 (15)	26.2±11.0 (12)	25.9±10.9 (12)	28.4±11.5 (10)

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与 12 週以降、プラセボから本剤に切り替えた患者のデータは含まれない。

6.2.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：G1302 試験＜2021 年 3 月～継続中（2021 年 12 月データカットオフ）＞）

日本人 AOSD 患者を対象とした G1302 試験（7.2.1 項参照）において、本剤 4 mg/kg（最大 300 mg）Q4W で反復皮下投与したときの血清中本薬濃度の推移は表 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 AOSD 患者に本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬濃度 (μg/mL)

3 日時	15 日時	4 週時 ^{a)}	12 週時 ^{a)}	24 週時 ^{a)}	36 週時 ^{a)}	48 週時 ^{a)}
12.7±8.1 (8)	17.7±5.5 (10)	11.8±4.1 (13)	25.5±12.6 (11)	38.0±22.0 (12)	39.6±21.7 (10)	40.8±22.0 (7)

平均値±標準偏差 (例数)

a) トラフ濃度

6.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-3)

AOSD 患者を対象とした国内外の臨床試験 (GDE01T 試験及び G1302 試験) 及び sJIA 患者を対象とした国内外の 6 試験²⁾から得られた血清中本薬濃度のデータ (合計 474 例、4,880 測定点 (うち AOSD 患者 36 例、264 測定点))、並びに sJIA 患者等のデータから構築された既存の母集団薬物動態モデル³⁾ (平成 30 年 5 月 7 日付け審査報告書「イラリス皮下注用 150 mg 他」参照) を用いて、母集団薬物動態解析が実施された (NONMEM version 7.3.0)。

本薬の AOSD 患者における薬物動態は既存のモデルにより記述され、AOSD 患者及び sJIA 患者に本剤 4 mg/kg (最大 300 mg) を Q4W 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の推定値は、表 3 のとおりであった。AOSD 患者と sJIA 患者及び日本人 AOSD 患者と外国人 AOSD 患者の薬物動態に明らかな違いは認められなかった。

表3 母集団薬物動態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

患者集団	分類	C _{min} (μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC _τ (μg·day/mL)
AOSD	日本人 (14 例)	24.0 [18.3-29.7]	38.5 [31.8-45.1]	910.7 [735.3-1,086.1]
	外国人 (26 例)	22.0 [18.5-25.5]	43.9 [38.5-49.2]	943.3 [818.5-1,068.0]
sJIA	全体 (441 例)	17.0 [16.1-17.8]	38.9 [37.6-40.2]	774.6 [744.0-805.2]
	0~11 歳 (319 例)	15.7 [14.8-16.6]	38.2 [36.7-39.7]	741.3 [708.3-774.4]
	12~15 歳 (86 例)	20.6 [18.2-23.0]	41.4 [38.0-44.8]	872.6 [791.1-954.0]
	16~20 歳 (36 例)	19.5 [16.3-22.8]	39.2 [34.0-44.3]	835.0 [718.2-951.8]

平均値 [95%信頼区間]

6.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の AOSD 患者に対する臨床使用において、臨床薬理の観点から新たな懸念は示されていないと判断した。

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 4 に示す 2 試験が提出された。

表4 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 (すべて皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
II	GDE01T	海外	活動性関節炎を有する AOSD 患者	①19 ②17	①本剤 4 mg/kg ^{a)} Q4W ^{b)} ②プラセボ Q4W ^{b)}	有効性・安全性 【投与 12 週時の DAS28-ESR > 1.2 改善達成率】
III	G1302	国内	既存治療で効果不十分な AOSD 患者	14	本剤 4 mg/kg ^{a)} Q4W	有効性・安全性 【投与 8 週時の adapted ACR30 達成率】

a) 投与 1 回当たりの最大用量は 300 mg とされた。

b) I 期の用法・用量。II 期以降の用法・用量は、I 期で割り付けられた群、投与 12 週時の治療反応等に応じて設定された (7.1.1 項参照)。

²⁾ A2203 試験、G1301 試験、G2301 試験、G2301E1 試験、G2305 試験及び G2306 試験

³⁾ sJIA 患者を対象とした国内外の 5 つの臨床試験 (A2203 試験、G1301 試験、G2301 試験、G2301E1 試験及び G2305 試験) 並びに健康成人、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 24 の臨床試験の血清中本薬濃度データ (1,730 例、17,701 測定点) を用いて構築された。1 次吸収過程を有する 2-コンパートメントモデルに、共変量として全身クリアランスに対して体重、アルブミン値、人種 (日本人/日本人以外) 及び疾患 (sJIA/気管支喘息/関節リウマチ/CAPS/乾癬/痛風性関節炎)、中心/血清コンパートメント分布容積及び末梢/組織液コンパートメント分布容積に対して体重及び人種 (日本人/日本人以外)、吸収速度定数に対して年齢及び原薬の種類並びにバイオアベイラビリティに対して原薬の種類が組み込まれたモデル。なお、共変量「疾患」について、AOSD は sJIA として取り扱うこととされた。

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外医師主導試験（CTD 5.3.5.1-1：GDE01T 試験＜2012 年 6 月～2018 年 5 月＞）

活動性関節炎を有する AOSD 患者（表 5）（目標症例数 68 例（各群 34 例）⁴⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がドイツの 14 施設で実施された。

表 5 主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞	
1.	18 歳以上 75 歳以下である
2.	Yamaguchi らによる AOSD の分類基準（定義は 10 項参照）を満たす
3.	スクリーニング時の DAS28-ESR が 3.2 以上である
4.	スクリーニング時及び本剤又はプラセボの投与開始時の圧痛関節数及び腫脹関節数がそれぞれ 4 つ以上ある
5.	本剤又はプラセボの投与開始時に以下の薬剤投与を受けている場合、投与開始前の以下の期間用量が一定である
➤	NSAIDs：2 週間
➤	ステロイド（プレドニゾロン換算で 10 mg/日以下）：1 週間
➤	cDMARDs：6 週間
6.	以下の bDMARDs の投与を、本剤又はプラセボの投与開始前の以下の期間内に受けていない
➤	anakinra：1 週間
➤	エタネルセプト：2 週間
➤	アダリムマブ、トシリズマブ（皮下投与）、セルトリズマブ ペゴル：1 カ月間
➤	インフリキシマブ、ゴリムマブ、アバタセプト（静脈内投与）、トシリズマブ（静脈内投与）：3 カ月間
➤	本薬：6 カ月間
➤	リツキシマブ：9 カ月間
＜主な除外基準＞	
1.	本薬の反復投与歴がある
2.	本剤又はプラセボの投与開始時に麻薬性鎮静薬（本試験で併用が許容される鎮痛剤（コデイン及びトラマドール）を除く）の投与がある
3.	本剤又はプラセボの投与開始前 1 週間にステロイド（プレドニゾロン換算で 10 mg/日超）の投与がある
4.	本剤又はプラセボの投与開始前 4 週間にステロイドの関節内投与又は静脈内投与がある
5.	IL-1 阻害薬（anakinra、rilonacept 等）投与下で MAS 発現歴がある

本試験は、中核期（Ⅰ期 12 週間及びⅡ期 12 週間の計 24 週間）及び継続期（96 週間）から構成され（図 1）、Ⅰ期の用法・用量は二重盲検下で本剤 4 mg/kg（最大 300 mg）又はプラセボを Q4W 皮下投与とされた。Ⅱ期では、投与 12 週時に DAS28-ESR > 1.2 改善を達成した患者は、Ⅰ期で割り付けられた群にかかわらず引き続き二重盲検下でⅠ期と同一用法・用量とされた。投与 12 週時に DAS28-ESR > 1.2 改善を達成しなかった患者は、Ⅰ期で割り付けられた群が本剤群であったときは、本剤投与を中止し、投与 28 週まで安全性情報のみ追跡することとされ、プラセボ群であったときは、非盲検下で本剤 4 mg/kg（最大 300 mg）を Q4W 皮下投与とされた。継続期には、AOSD の全身症状又は関節症状に対して本剤又はプラセボによる治療反応があったと考えられる患者が移行できることとされ、用法・用量は、非盲検下で本剤 4 mg/kg（最大 300 mg）を Q4W 皮下投与とされた。投与 28 週以降、連続した 2 来院時に、DAS28-ESR が 2.6 未満かつ Yamaguchi らによる AOSD の分類基準の大項目に該当しない場合、投与 1 回当たりの用量を 2 mg/kg（最大 150 mg）まで漸減可能とされた。また、疾患活動性が再上昇したときは、漸減前の用量である本剤 4 mg/kg（最大 300 mg）まで漸増可能とされた。なお、NSAIDs 又はステロイド（プレドニゾロン換算で 10 mg/日以下）を併用している場合は、それぞれ本剤又はプラセボの投与開始前 2 週間又は 1 週間は用量変更不可とし、投与開始以降は可能な限り用量を変更しないこととされた。

⁴⁾ 主要評価項目である投与 12 週時の DAS28-ESR > 1.2 改善達成率の期待値を本剤群 67%、プラセボ群 25%とし、各群 34 例のとき、有意水準片側 2.5%の下で、Fisher の直接確率検定による、本剤群とプラセボ群の対比較の検出力は、90%以上となる。

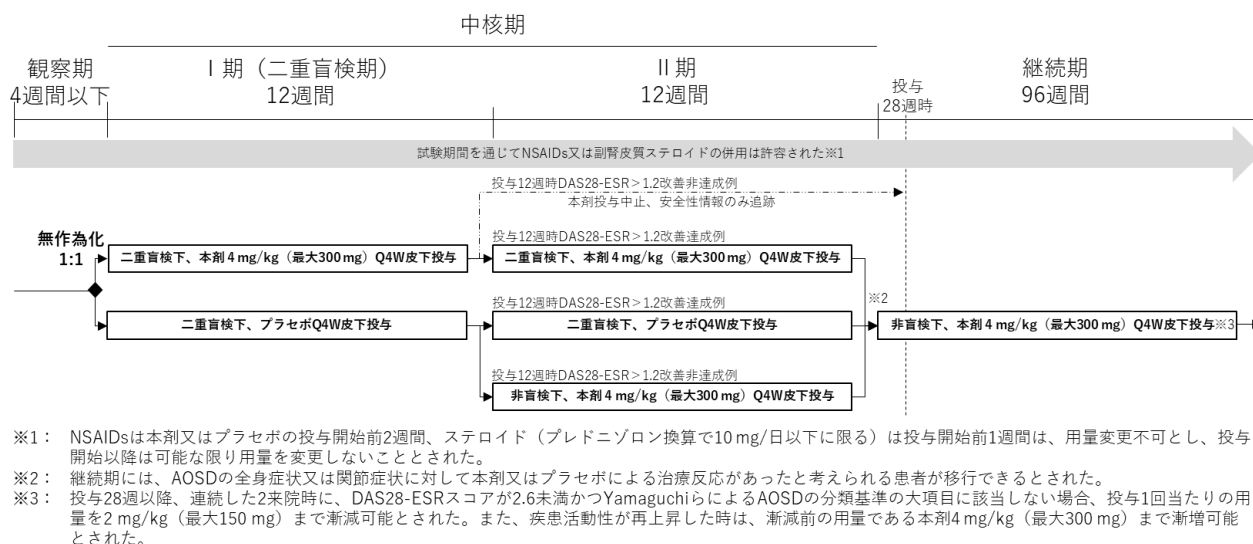


図1 GDE01T 試験デザイン

本試験は、実施施設の追加等の登録促進策の実施によっても患者の組入れが難航したことから、組入れが早期に中止された。

無作為化⁵⁾された36例（本剤群19例、プラセボ群17例）全例に治験薬が1回以上投与された。このうち、有害事象により治験薬の投与中止に至った後にAOSDの診断がWhipple病に変更された本剤群の1例を除いた35例（本剤群18例、プラセボ群17例）がFAS-Iとされ、FAS-Iが有効性解析対象集団とされた。また、治験薬を1回以上投与された36例がI期における安全性解析対象集団とされたが、このうちプラセボ群に割り付けられた2例は、投与4週時に本剤が誤投与されたことから、安全性解析対象集団では本剤群として取り扱われることとなり、I期における安全性解析対象集団の内訳は、本剤群21例、プラセボ群15例とされた。

I期における試験中止は、本剤群10.5%（2/19例）、プラセボ群17.6%（3/17例）に認められ、中止理由は、試験担当医師の判断（プラセボ群3例）及び有害事象（本剤群2例）であった。

また、I期における試験中止例5例に加え、I期を完了したがII期に移行しなかった8例（本剤群5例、プラセボ群3例（II期に移行しなかった理由は、投与12週時にDAS28-ESR>1.2改善非達成（本剤群5例）、試験担当医師の判断（プラセボ群2例）及びその他（プラセボ群1例））を除く23例（本剤/本剤群12例、プラセボ/本剤群7例、プラセボ/プラセボ群4例）がII期に移行し、全例で治験薬が1回以上投与され、II期における安全性解析対象集団とされた。I期において、プラセボ群に割り付けられたものの、本剤が誤投与された2例は、いずれも投与12週時にDAS28-ESR>1.2改善を達成したことからプラセボ/プラセボ群とされたが、II期における安全性解析対象集団においては本剤/本剤群として取り扱われることとなり、II期における安全性解析対象集団の内訳は、本剤/本剤群14例、プラセボ/本剤群7例、プラセボ/プラセボ群2例とされた。

II期において試験中止例は認められなかった。

継続期には7例が登録され、全例で本剤が1回以上投与され、継続期における安全性解析対象集団とされた。また、全例が継続期において試験中止に至った。

⁵⁾ bDMARDs 投与歴の有無及び試験実施施設が層別因子とされた。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の DAS28-ESR>1.2 改善達成率（定義は 10 項参照）は表 6 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 6 投与 12 週時の DAS28-ESR>1.2 改善達成率（FAS-I）

	本剤群	プラセボ群
DAS28-ESR>1.2 改善達成率	66.7 (12/18)	41.2 (7/17)
片側 p 値 ^{a)}	0.1202	—

%（例数）、試験中止又は欠測の場合は、DAS28-ESR>1.2 改善非達成とされた。

a) 有意水準片側 2.5%、Fisher の直接確率検定

有害事象は、I 期では本剤群 90.5%（19/21 例）、プラセボ群 66.7%（10/15 例）に、II 期では本剤／本剤群 100%（14/14 例）、プラセボ／本剤群（85.7%（6/7 例）、プラセボ／プラセボ群 100%（2/2 例）に、継続期では 100%（7/7 例）に認められ、主な有害事象は表 7 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、I 期では本剤群 14.3%（3/21 例（軟骨軟化症／膝蓋大腿関節痛症候群、肝毒性、脳虚血各 1 例））に認められ、このうち 2 例（肝毒性、脳虚血各 1 例）については本剤との因果関係が否定されなかった。また、II 期では、本剤／本剤群 7.1%（1/14 例（深部静脈血栓症））、プラセボ／本剤群 14.3%（1/7 例（筋緊張低下））、プラセボ／プラセボ群 50%（1/2 例（手骨折／骨折／医療機器除去））に認められ、このうちプラセボ／本剤群の 1 例（筋緊張低下）については本剤との因果関係が否定されなかった。継続期では 14.3%（1/7 例、急性胆嚢炎／胆嚢炎／上腹部痛）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、I 期では本剤群 14.3%（3/21 例）に認められ、II 期及び継続期では認められなかった。

副作用は、I 期では、本剤群 38.1%（8/21 例）、プラセボ群 6.7%（1/15 例）に、II 期では本剤／本剤群 35.7%（5/14 例）、プラセボ／本剤群 42.9%（3/7 例）、プラセボ／プラセボ群 0%（0/2 例）に、継続期では 57.1%（4/7 例）に認められた。

表 7 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	I 期		II 期			継続期
	本剤群 (21 例)	プラセボ群 (15 例)	本剤／本剤群 (14 例)	プラセボ／本剤 群 (7 例)	プラセボ／プラ セボ群 (2 例)	本剤投与例 (7 例)
スチル病	5 (23.8)	1 (6.7)	2 (14.3)	1 (14.3)	1 (50.0)	1 (14.3)
上咽頭炎	3 (14.3)	3 (20.0)	3 (21.4)	1 (14.3)	0	3 (42.9)
下痢	2 (9.5)	2 (13.3)	0	0	0	0
関節痛	2 (9.5)	1 (6.7)	2 (14.3)	1 (14.3)	0	0
悪心	2 (9.5)	1 (6.7)	1 (7.1)	1 (14.3)	0	0
眼瞼浮腫	2 (9.5)	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	2 (9.5)	0	0	0	0	0
頭痛	1 (4.8)	3 (20.0)	1 (7.1)	2 (28.6)	0	0
疲労	1 (4.8)	2 (13.3)	0	0	0	1 (14.3)
視力障害	1 (4.8)	2 (13.3)	0	0	0	0
そう痒症	1 (4.8)	0	0	2 (28.6)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (6.7)	2 (14.3)	0	0	3 (42.9)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	2 (14.3)	0	0	0
喘息	0	0	0	0	0	2 (28.6)

例数 (%)

MedDRA/J version 21.0

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内試験（CTD 5.3.5.2-1：G1302 試験＜2021年3月～継続中（2021年11月データカットオフ⁶⁾＞）

既存治療で効果不十分な日本人 AOSD 患者（表 8）（目標症例数 21 例⁷⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が国内 18 施設⁸⁾で実施された。

表 8 主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞	
1.	16 歳以上の日本人である
2.	16 歳以上で発症し、Yamaguchi らによる AOSD の分類基準（定義は 10 項参照）により診断された AOSD である
3.	本剤の投与開始時に以下のすべてを認める ➤ 直近 1 週間に 1 日以上 AOSD による発熱（体温 38℃超） ➤ 2 関節以上の活動性関節炎（圧痛又は腫脹） ➤ CRP 1.0 mg/dL 以上
4.	プレドニゾロン換算で 0.4 mg/kg/日以上ステロイドを 2 週間を超えて投与しても、AOSD に対する十分な効果が得られなかったことがある
＜主な除外基準＞	
1.	スクリーニング前 6 カ月間に活動性の MAS 又は DIC の既往がある又は発症が示唆される臨床的徴候がある
2.	患者の状態を著しく悪化させ、免疫調整療法を行うことが許容できないリスクになると治験責任（分担）医師が判断する代謝性疾患、腎疾患、肝疾患、感染症又は消化器疾患を基礎疾患として有する
3.	以下を除く DMARDs 又は免疫抑制剤を含む AOSD に対する併用療法を受けている ➤ 本剤の投与開始前 1 週間用量が一定な、プレドニゾロン換算で 10 mg/日以上 1.0 mg/kg/日（最大 60 mg/日）以下のステロイド ➤ 本剤の投与開始前 1 週間用量が一定な、1 種類の NSAID ➤ 本剤の投与開始前 4 週間用量が一定な、20 mg/m²/週以下の MTX
4.	以下の薬剤の投与を、本剤の投与開始前の以下の期間内に受けている ➤ anakinra：24 時間 ➤ rilonacept：1 週間 ➤ タクロリムス：2 週間 ➤ トシリズマブ、ジアフェニルスルホン、ミコフェノール酸 モフェチル：3 週間 ➤ エタネルセプト、レフルノミド（コレステラミンによる除去が行われている場合）、シクロスポリン、ステロイド（関節内、関節周囲又は筋肉内投与）：4 週間 ➤ アダリムマブ、免疫グロブリン（静脈内投与）：8 週間 ➤ アバタセプト：10 週間 ➤ インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴル、メルカプトプリン、アザチオプリン、シクロホスファミド、chlorambucil：12 週間 ➤ リツキシマブ：26 週間
5.	スクリーニング時に絶対好中球数 1500 /mm ³ 未満

本試験は、非盲検期（最短で 48 週間、それ以降も本邦において本剤の AOSD に係る効能・効果が承認され、臨床使用可能となるまで継続）のみで構成され、用法・用量は本剤 4 mg/kg（最大 300 mg）を Q4W 皮下投与とされた。ステロイドの併用は、プレドニゾロン換算で 10 mg/日以上 1.0 mg/kg/日（最大 60 mg/日）以下であれば許容され、併用する場合、投与 8 週までは一定用量で使用するものとされた。また、投与 8 週以降、AOSD の疾患活動性が安定していた場合は、事前に規定されたステロイド漸減手順⁹⁾を参考に治験責任（分担）医師の判断で漸減及び中止することが推奨された。なお、本剤の投与開始の 1 週間以上前からの一定用量の 1 種類の NSAID 又は投与開始の 4 週間以上前からの一定用量の MTX の併用は許容された。

本試験は、実施施設の追加等の登録促進策の実施によっても患者の組入れが難航したことから、治験

⁶⁾ 全例投与 48 週完遂時点

⁷⁾ GDE01T 試験成績を参考に、主要評価項目である投与 8 週時の adapted ACR30 達成率の本剤群の期待値を 70%、閾値有効率を 40%と設定したときに、閾値有効率に対する仮説検定において有意水準片側 2.5%の下、検出力 80%を確保するために必要な例数として、目標症例数を 21 例と設定した。

⁸⁾ 契約施設数。患者の登録は 9 施設から行われた。

⁹⁾ プレドニゾロン換算で 0.1 mg/kg/日超の場合は、0.1 mg/kg/日に達するまで 1 週間につき 0.1 mg/kg/日ずつ減量し、0.1 mg/kg/日の場合は、0.05 mg/kg/日に減量して 1 週間投与し、その後 0.05 mg/kg/日隔日投与（48 時間ごとの投与）を 2 週間実施した後に中止する。

依頼者の判断により組入れが早期に中止された。なお、治験依頼者により、組入れ中止の判断前に、事前規定のないデータカットオフ時点（20 年 月）で中間解析が実施され、当該中間解析が本試験の主たる解析とされた。

当該中間解析では、本剤が 1 回以上投与され投与 28 週に到達又は試験を中止していた 11 例が FAS-P とされ、FAS-P が本試験の有効性の主たる解析対象集団とされた。当該中間解析の後、組入れ中止が判断され、組入れ中止までに登録され、本剤が 1 回以上投与された 14 例全例が安全性解析対象集団及び FAS-S とされた。当該 14 例においては、全例投与 28 週完遂データカットオフ時点（20 年 月）及び全例投与 48 週完遂データカットオフ時点（20 年 月）にそれぞれ中間解析が行われた。

事前規定のないデータカットオフ時点（20 年 月）までに試験中止が 2 例認められ、中止理由は、いずれも効果不十分であった。その後の試験中止は、全例投与 28 週完遂データカットオフ時点（20 年 月）までにさらに 1 例（中止理由は、治験責任（分担）医師の判断）、全例投与 48 週完遂データカットオフ時点（20 年 月）までにさらに 2 例（中止理由は、治療効果不十分及び患者の判断各 1 例）認められた。

FAS-P における有効性の主要評価項目である投与 8 週時の adapted ACR30 達成率（定義は 10 項参照）は表 9 のとおりであり、事前に規定した閾値有効率である 40%に対する統計学的な有意差は認められなかった。

表 9 投与 8 週時の adapted ACR30 達成率（FAS-P）

	本剤群
adapted ACR30 達成率 [95%信頼区間]	54.5 (6/11) [20.6-88.5]
片側 p 値 ^{a)}	0.249

%（例数）

投与 8 週までにステロイドの増量若しくはステロイドの静脈内投与が行われた場合又は投与 8 週時の adapted ACR が欠測の場合は、adapted ACR30 非達成とされた。投与 8 週までに本剤の投与中止が行われた場合でも、投与 8 週時の adapted ACR30 の評価が得られた患者は、得られた adapted ACR30 評価を解析に含めた。

a) 有意水準片側 2.5%、閾値有効率 40%に対する正規近似による割合の検定

全例投与 48 週完遂データカットオフ時点（20 年 月）までの有害事象は、14 例全例に認められ、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、42.9%（6/14 例（小腸炎、腸出血、肺炎／スチル病、蜂巣炎／骨髓炎／COVID-19 肺炎／腰部脊柱管狭窄症、発疹／肝機能異常、COVID-19／スチル病各 1 例））に認められ、このうち、3 例（肺炎、蜂巣炎／骨髓炎／COVID-19 肺炎、COVID-19 各 1 例）については本剤との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、14.3%（2/14 例）に認められた。

副作用は、50.0%（7/14 例）に認められた。

表 10 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団、全例投与 48 週完遂データカットオフ時点）

事象名	本剤群（14 例）	事象名	本剤群（14 例）	事象名	本剤群（14 例）
上咽頭炎	6 (42.9)	蕁麻疹	3 (21.4)	薬疹	2 (14.3)
齲歯	4 (28.6)	腹痛	2 (14.3)	ドライアイ	2 (14.3)
悪心	4 (28.6)	ざ瘡	2 (14.3)	頭痛	2 (14.3)
スチル病	4 (28.6)	蜂巣炎	2 (14.3)	帯状疱疹	2 (14.3)
肝機能異常	3 (21.4)	結膜炎	2 (14.3)	倦怠感	2 (14.3)
末梢性浮腫	3 (21.4)	咳嗽	2 (14.3)	口内炎	2 (14.3)
そう痒症	3 (21.4)	下痢	2 (14.3)	尿路感染	2 (14.3)
発疹	3 (21.4)	浮動性めまい	2 (14.3)	例数 (%)	MedDRA/J version 26.1

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

申請者は、本剤の AOSD に係る開発方針について、以下のように説明している。

本邦における開発計画策定時、欧米において既に本剤の AOSD に係る効能・効果は承認されていたことから国際共同試験の実施は困難であった。また、AOSD は希少疾患であること、本邦において AOSD 治療薬としてトシリズマブが承認されていたこと等の理由から、国内単独のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験の実施は困難と考えた。

一方、以下の理由から、本邦における臨床試験を非盲検非対照試験として実施し、当該試験成績を、既に得られていた活動性関節炎を有する AOSD 患者を対象とした海外第Ⅱ相医師主導 GDE01T 試験成績及び sJIA 患者を対象とした国内外 6 試験¹⁰⁾の併合解析（sJIA 併合解析）結果により補足することで、本剤の AOSD 患者に対する有効性及び安全性を説明することは可能と考え、非盲検非対照試験として国内第Ⅲ相 G1302 試験を計画した。

- AOSD の疾患概念、診断、主たる治療方法等に国内外で大きな差異は認められなかったこと（診療ガイドライン 2017、Ther Clin Risk Manag 2014; 11: 33-43）。
- AOSD は、本邦において本剤の適応として承認されていた sJIA と同一の病態を有する疾患と考えられていたこと（Mod Rheumatol 2018; 28: 736-57、Semin Arthritis Rheum 2017; 47: 295-302）。
- GDE01T 試験で得られた血清中本薬濃度データ等から、本剤の薬物動態は AOSD 患者と sJIA 患者で大きな違いはないと考えられたこと、及び sJIA 等の既承認の疾患において、本剤の薬物動態に明らかな国内外差は認められていない（平成 30 年 5 月 7 日付け審査報告書「イラリス皮下注用 150 mg 他」）ことを踏まえると、AOSD 患者においても本剤の薬物動態に大きな国内外差はない可能性が高いと考えられたこと。
- G1302 試験の主要評価項目に用いる評価指標を、GDE01T 試験及び sJIA 併合解析に含まれる各試験において評価された ACR 又は adapted ACR pediatric 構成要素等を用いて事後的に算出することが可能な adapted ACR（後述）とすることで、非盲検非対照試験である G1302 試験成績と GDE01T 試験成績及び sJIA 併合解析結果とを比較し考察することが可能と考えたこと。

申請者は、G1302 試験における各設定の根拠等について、以下のように説明している。

● 対象患者について

診療ガイドライン 2017 において、AOSD に対する第一選択薬であるステロイドで効果不十分な患者の治療選択肢として、抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブが挙げられており、本剤もトシリズマブと同じ位置付けになると考えた。ステロイド治療で効果不十分な AOSD 患者を試験対象とするための選択基準設定に当たり、診療ガイドライン 2017 にはステロイドの標準的な用量及び投与期間が示されていないことから、用量は厚生労働省による AOSD の重症度分類におけるステロイド治療抵抗性の基準¹¹⁾を参考に「プレドニゾロン換算で 0.4 mg/kg/日以上」とし、投与期間は AOSD 患者を対象としたトシリズマブの臨床試験の選択基準¹²⁾を参考に「2 週間超」とした。

¹⁰⁾ A2203 試験、G1301 試験、G2301 試験、G2301E1 試験、G2305 試験及び G2306 試験（有効性に係る解析では、A2203 試験を除く）

¹¹⁾ <https://www.nanbyou.or.jp/entry/282>（最終確認日：令和 7 年 1 月 17 日）

¹²⁾ 平成 31 年 4 月 10 日付け審査報告書「アクテムラ点滴静注用 80 mg 他」

● 主要評価項目及び仮説検定の閾値有効率について

AOSD に係る確立した有効性評価指標は存在しない。GDE01T 試験の主要評価項目の評価指標とされた DAS28-ESR は主に関節症状を評価する指標であるが、AOSD の疾患活動性の評価では sJIA と同様に関節症状に加え全身症状も評価することが重要であると考えた。また、G1302 試験成績は、GDE01T 試験成績及び sJIA 併合解析結果と比較考察可能なものとする必要があった。そのため、本剤の sJIA に係る開発に際し sJIA の関節症状及び全身症状を評価するために作成した adapted ACR pediatric¹³⁾を基に、小児において自己申告による痛みの評価が年齢の影響を受けやすいことから組み込まれている「動作制限がみられる関節数」の除外等を行うことで、AOSD の関節症状及び全身症状を評価可能であり、GDE01T 試験成績及び sJIA 併合解析結果から事後的に算出可能な指標である adapted ACR を作成した。

本試験の主要評価項目は、sJIA 患者を対象とした国内第Ⅲ相 G1301 試験において主要評価項目とされた投与 8 週時に adapted ACR pediatric30 改善を達成した患者の割合を参考に、投与 8 週時の adapted ACR30 達成率（定義は 10 項参照）とした。なお、GDE01T 試験の本剤群の成績から事後的に算出した adapted ACR30 達成率は、投与 8 週時に最大となることを確認している（7.R.2 項参照）。

仮説検定の閾値有効率については、GDE01T 試験のプラセボ群の成績から事後的に算出した投与 8 週時及び 12 週時の adapted ACR30 達成率がそれぞれ 45.5%（5/11 例）及び 28.6%（4/14 例）であったことを踏まえ、プラセボによる投与 8 週時の adapted ACR30 達成率の期待値を約 35%とし、40%と設定した。

● 用法・用量について

以下の点等から、sJIA の承認用法・用量である本剤 4 mg/kg（最大 300 mg）Q4W 皮下投与とした。

- GDE01T 試験において、本剤 4 mg/kg（最大 300 mg）Q4W 皮下投与により、事後的に算出した adapted ACR30 達成率（7.R.2 項参照）のほか、DAS28-ESR > 1.2 改善達成率（7.1.1 項参照）等の複数の有効性評価項目でプラセボ群と比較し改善傾向が認められ、AOSD 患者に特有の安全性上の懸念も認められなかったこと。
- 上述のとおり、本剤の薬物動態は AOSD 患者と sJIA 患者とで類似しており、また、AOSD 患者における大きな国内外差はない可能性が高いと考えられたこと。

また、申請者は、G1302 試験開始から、本製造販売承認事項一部変更承認申請までの経緯を以下のよう

に説明している。

G1302 試験開始後、新型コロナウイルス感染症の流行、AOSD 患者を対象とした他剤の臨床試験との患者組入れの競合及び本試験のスクリーニング脱落割合が想定よりも高かったことにより、患者の組入れが予定どおりに進まなかった。組入れ促進策として、登録期間延長及び試験実施施設の追加を行ったものの、組入れはその後も難航したことから、事前規定のないデータカットオフ時点（2020 年 12 月）で中間解析を実施の上、患者の組入れを中止した。G1302 試験は早期に中止したものの、当初計画した臨床データパッケージにより、本剤の日本人 AOSD 患者に対する有効性及び安全性を議論することは可能と考えたことから、今般、AOSD に係る効能・効果及び用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

¹³⁾ ACR による JIA の評価指標 ACR pediatric（Arthritis Rheum 1997; 40: 1202-9）に、発熱の有無を追加した指標（平成 30 年 5 月 7 日付 け審査報告書「イラリス皮下注用 150 mg 他」）

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相 G1302 試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ず、海外 GDE01T 試験成績及び sJIA 併合解析結果によって補足することで臨床データパッケージを構築するとの開発計画時の方針は理解可能である。一方で、G1302 試験の設定については以下のように考える。

- 主要評価項目とされた adapted ACR30 達成率の評価には主観的要素が含まれ、非盲検下では本剤に対する期待感等から結果にバイアスが生じる可能性が否定できない。
- 閾値有効率（40%）について、GDE01T 試験成績から事後的に算出したプラセボ群における投与 8 週時の adapted ACR30 達成率（45.5%（5/11 例））のみを用いて設定すべきであり、投与 12 週時の値（28.6%（4/14 例））を加味すべきでなかった。

また、G1302 試験において、目標症例数に達することなく、事前規定されていない中間解析が実施され、登録が中止されたことは、本試験成績の解釈を困難にするものであり、適切ではなかった。一方、AOSD は希少疾患であり、G1302 試験の組入れ状況に鑑みると日本人 AOSD 患者を対象とした更なる臨床試験の実施は困難と考えられること、AOSD は、有効性及び安全性が認められたとして本邦において本剤の適応として承認されている sJIA と同一の病態を有する疾患と考えられていること等を踏まえ、本審査では、本剤の AOSD に対する有効性及び安全性について、G1302 試験の主たる解析結果に加え、G1302 試験に登録中止までに組み入れられた患者の成績並びに GDE01T 試験成績及び sJIA 併合解析結果を含めて総合的に評価することにした。

7.R.2 有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相 G1302 試験の主たる解析の結果について、以下のように説明している。

既存治療で効果不十分な日本人 AOSD 患者を対象とした G1302 試験の主要評価項目である投与 8 週時の adapted ACR30 達成率は表 9 のとおりであり、事前に規定した閾値有効率 40%に対する統計学的な有意差は認められなかった。しかしながら、当該結果が得られた要因に関する以下の考察を踏まえ、本剤の有効性を否定するものではないと考える。

- G1302 試験の閾値有効率は、海外第Ⅱ相医師主導 GDE01T 試験のプラセボ群の成績から事後的に算出した投与 8 週時及び 12 週時の adapted ACR30 達成率を踏まえて設定したものの、当該設定を検討した際は G1302 試験の主要 estimand の条件（ステロイドを投与 8 週以前に増量した場合若しくはステロイドを静脈内投与した場合、又は欠測の場合はノンレスポnderとみなす）を考慮していなかった。そこで、同条件下で GDE01T 試験の adapted ACR30 の事後解析を行った結果、プラセボ群での投与 8 週時及び 12 週時の adapted ACR30 達成率はそれぞれ 23.5%（4/17 例）及び 17.6%（3/17 例）と同条件を考慮しなかった場合と比較してやや低くなり、G1302 試験計画時の期待値である 35%を下回った。そのため、G1302 試験計画策定において、プラセボによる投与 8 週時の adapted ACR30 達成率の期待値を、本来仮定すべき値よりも高く設定していたと考えられた。G1302 試験の FAS-P における投与 8 週時の adapted ACR30 達成率 54.5%（6/11 例）は、プラセボ群の期待値を 23.5%としたとき、これを大きく上回った。

なお、事前規定されていない中間解析を実施していなければ、FAS-S が主たる解析対象集団となる予定であった。FAS-S における投与 8 週時の adapted ACR30 達成率は表 11 のとおりであり、事前規定されていない中間解析を実施したことにより主たる解析対象集団となった FAS-P における結果（表 9）と同様であった。そのため、以降では、より症例数の多い FAS-S の結果に基づき評価を行うこととした。

表 11 投与 8 週時の adapted ACR30 達成率（G1302 試験、FAS-S）

	本剤群
adapted ACR30 達成率 [95%信頼区間]	50.0 (7/14) [20.2-79.8]

%（例数）

投与 8 週までにステロイドの増量若しくはステロイドの静脈内投与が行われた場合又は投与 8 週時の adapted ACR が欠測の場合は、adapted ACR30 非達成とされた。投与 8 週までに本剤の投与中止が行われた場合でも、投与 8 週時の adapted ACR30 の評価が得られた患者は、得られた adapted ACR30 評価を解析に含めた。

申請者は、AOSD 患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

● adapted ACR 達成率及び adapted ACR の各構成要素の変化量の推移について

G1302 試験における adapted ACR30/70/100 達成率の推移、並びに GDE01T 試験及び sJIA 併合解析に含まれる各試験において評価された ACR 又は adapted ACR pediatric 構成要素等を用いて事後的に算出した、adapted ACR30/70/90 達成率（算出方法は 10 項参照）の推移は、表 12 のとおりであった。

GDE01T 試験のほとんどの評価時点において、本剤群の adapted ACR30/70/100 達成率は、プラセボ群を上回った。G1302 試験においても、本剤投与による adapted ACR の改善傾向が認められ、この改善傾向は投与 48 週まで維持された。G1302 試験における adapted ACR30/70/100 達成率は、GDE01T 試験のプラセボ群より高く、sJIA 併合解析の年齢区分別（2 歳以上 12 歳未満／12 歳以上 16 歳未満／16 歳以上）の各集団の結果と同程度であった。

表 12 adapted ACR 達成率の推移（OC）

		G1302 試験 (FAS-S)	GDE01T 試験 (FAS-I)		sJIA 併合解析		
					16 歳以上	12 歳以上 16 歳未満	2 歳以上 12 歳未満
		本剤群	本剤群	プラセボ群	本剤投与例	本剤投与例	本剤投与例
adapted ACR30 達成率	投与 4 週時 ^{a)}	78.6 (11/14)	66.7 (10/15) ^{d)}	58.3 (7/12) ^{d)}	82.4 (28/34)	78.0 (64/82)	73.5 (222/302)
	投与 8 週時 ^{b)}	64.3 (9/14)	81.3 (13/16) ^{d)}	45.5 (5/11) ^{d)}	82.4 (28/34)	74.4 (61/82)	69.5 (210/302)
	投与 12 週時 ^{c)}	78.6 (11/14)	64.7 (11/17)	28.6 (4/14)	87.0 (20/23)	64.8 (35/54)	65.9 (147/223)
	投与 28 週時	75.0 (9/12)			—	—	—
	投与 48 週時	81.8 (9/11)			—	—	—
adapted ACR70 達成率	投与 4 週時 ^{a)}	64.3 (9/14)	15.4 (2/13) ^{d)}	15.4 (2/13) ^{d)}	61.8 (21/34)	54.9 (45/82)	55.0 (166/302)
	投与 8 週時 ^{b)}	57.1 (8/14)	47.1 (8/17) ^{d)}	23.1 (3/13) ^{d)}	61.8 (21/34)	54.9 (45/82)	58.6 (177/302)
	投与 12 週時 ^{c)}	64.3 (9/14)	41.2 (7/17)	14.3 (2/14)	69.6 (16/23)	57.4 (31/54)	57.4 (128/223)
	投与 28 週時	58.3 (7/12)			—	—	—
	投与 48 週時	72.7 (8/11)			—	—	—
adapted ACR100 達成率	投与 4 週時 ^{a)}	14.3 (2/14)	5.6 (1/18) ^{d)}	0 (0/14) ^{d)}	17.6 (6/34)	17.1 (14/82)	18.9 (57/302)
	投与 8 週時 ^{b)}	21.4 (3/14)	6.3 (1/16) ^{d)}	8.3 (1/12) ^{d)}	17.6 (6/34)	28.0 (23/82)	25.5 (77/302)
	投与 12 週時 ^{c)}	21.4 (3/14)	11.8 (2/17)	7.1 (1/14)	21.7 (5/23)	29.6 (16/54)	25.1 (56/223)
	投与 28 週時	33.3 (4/12)			—	—	—
	投与 48 週時	36.4 (4/11)			—	—	—

%（例数）、—：未算出

a) sJIA 併合解析では投与 29 日目、b) sJIA 併合解析では投与 57 日目、c) sJIA 併合解析では投与 85 日目、d) 身体機能障害指数は評価されていなかったことから、adapted ACR30/70/100 達成率算出に当たり身体機能障害指数は欠測と取り扱われた。

また、adapted ACR の各構成要素の結果は、表 13 のとおりであり、いずれの試験又は解析においても、本剤投与により、すべての adapted ACR の構成要素で改善傾向が認められた。

表 13 adapted ACR の各構成要素の結果 (OC)

		G1302 試験 (FAS-S)	GDE01T 試験 (FAS-I)		sJIA 併合解析			
					16 歳以上	12 歳以上 16 歳未満	2 歳以上 12 歳未満	
			本剤群	本剤群	プラセボ群	本剤投与例	本剤投与例	本剤投与例
活動性関節 炎がみられ る関節数	投与開始時		13.5±16.3 (14)	10.2±5.0 (18)	12.4±12.1 (17)	14.3±15.4 (34)	13.2±12.7 (82)	11.7±12.6 (302)
	投与開始 時からの 変化量	投与 4 週時 ^{a)}	−7.4±5.5 (14)	−3.9±6.1 (18)	−6.7±10.4 (14)	−9.5±9.3 (33)	−9.3±9.0 (79)	−7.0±8.9 (276)
		投与 8 週時 ^{b)}	−6.9±7.1 (14)	−6.3±4.0 (18)	−6.7±10.2 (13)	−9.0±8.4 (31)	−9.9±10.4 (75)	−7.3±8.9 (254)
		投与 12 週時 ^{c)}	−7.6±6.6 (14)	−4.7±4.9 (17)	4.3±5.8 (14)	−12.8±10.9 (21)	−11.2±13.0 (43)	−7.4±8.8 (175)
		投与 28 週時	−6.9±6.9 (12)			—	—	—
		投与 48 週時	−7.1±7.6 (11)			—	—	—
医師による 疾患活動性 の全般評価	投与開始時		68.4±9.2 (14)	55.0±15.0 (18)	60.0±21.2 (17)	63.7±18.0 (34)	60.0±20.8 (82)	59.2±21.3 (301)
	投与開始 時からの 変化量	投与 4 週時 ^{a)}	−52.7±14.9 (14)	−24.4±20.4 (18)	−23.6±23.4 (14)	−48.1±19.5 (33)	−47.4±22.3 (79)	−44.6±23.2(275)
		投与 8 週時 ^{b)}	−52.8±15.6 (14)	−27.8±23.4 (18)	−24.6±25.0 (13)	−53.7±21.2 (31)	−47.3±22.1 (74)	−47.7±23.5 (254)
		投与 12 週時 ^{c)}	−52.6±23.8 (14)	−25.9±24.8 (17)	−17.9±26.1 (14)	−60.0±18.5 (21)	−55.7±21.2 (43)	−49.5±22.2 (175)
		投与 28 週時	−51.0±19.9 (12)			—	—	—
		投与 48 週時	−55.5±15.0 (11)			—	—	—
患者による 疾患活動性 の全般評価	投与開始時		69.9±22.6 (14)	68.9±24.7 (18)	65.3±25.0 (17)	57.1±28.5 (34)	52.9±27.8 (81)	54.5±28.5 (298)
	投与開始 時からの 変化量	投与 4 週時 ^{a)}	−33.4±27.6 (14)	−31.1±32.5 (18)	−14.3±19.5 (14)	−43.4±30.6 (32)	−31.4±31.7 (76)	−35.7±33.2 (272)
		投与 8 週時 ^{b)}	−29.6±30.2 (14)	−41.8±34.1 (17)	−15.4±27.6 (13)	−40.7±34.7 (31)	−31.4±31.5 (72)	−39.7±33.3 (249)
		投与 12 週時 ^{c)}	−35.8±30.6 (14)	−31.8±30.9 (17)	−18.6±22.8 (14)	−49.6±35.2 (21)	−37.3±32.1 (42)	−41.4±32.1 (169)
		投与 28 週時	−40.3±26.5 (12)			—	—	—
		投与 48 週時	−41.0±25.9 (11)			—	—	—
身体機能障 害指数	投与開始時		1.23±0.81 (14)	1.31±0.64 (18)	1.29±0.81 (17)	1.51±0.78 (34)	1.41±0.91 (81)	1.46±0.80 (298)
	投与開始 時からの 変化量	投与 4 週時 ^{a)}	−0.57±0.63 (14)	—	—	−0.99±0.80 (32)	−0.77±0.80 (76)	−0.76±0.79 (271)
		投与 8 週時 ^{b)}	−0.63±0.65 (14)	—	—	−1.00±0.83 (31)	−0.91±0.85 (72)	−0.89±0.76 (247)
		投与 12 週時 ^{c)}	−0.68±0.72 (14)	−0.60±0.65 (17)	−0.32±0.75 (14)	−1.16±0.84 (21)	−1.01±0.93 (42)	−0.93±0.75 (169)
		投与 28 週時	−0.71±0.73 (12)			—	—	—
		投与 48 週時	−0.80±0.72 (11)			—	—	—
CRP ^{d)} (mg/dL)	投与開始時		39.9±32.6 (14)	5.7±5.9 (18)	6.7±7.2 (17)	18.2±18.7 (33)	18.5±17.3 (82)	16.7±16.5 (302)
	投与開始 時からの 変化量	投与 4 週時 ^{a)}	−36.0±33.3 (14)	−4.1±6.0 (17)	−2.3±5.1 (14)	−15.8±19.3 (31)	−15.2±15.8 (78)	−12.8±16.3 (275)
		投与 8 週時 ^{b)}	−35.9±33.6 (14)	−4.3±5.6 (18)	−2.9±4.8 (13)	−18.4±19.8 (28)	−14.4±14.6 (73)	−13.1±16.4 (245)
		投与 12 週時 ^{c)}	−31.5±33.1 (14)	−3.6±5.6 (17)	−2.9±5.7 (14)	−19.0±19.7 (28)	−14.8±15.3 (68)	−13.2±16.1 (243)
		投与 28 週時	−27.1±27.5 (12)			—	—	—
		投与 48 週時	−31.5±26.8 (11)			—	—	—
発熱	投与開始時		100 (14/14)	50.0 (9/18)	47.1 (8/17)	82.4 (28/34)	74.4 (61/82)	76.8 (232/302)
	投与 4 週時 ^{a)}	14.3 (2/14)	27.8 (5/18)	14.3 (2/14)	5.9 (2/34)	3.7 (3/82)	7.0 (21/302)	
	投与 8 週時 ^{b)}	14.3 (2/14)	16.7 (3/18)	15.4 (2/13)	0 (0/34)	1.2 (1/82)	3.3 (10/302)	
	投与 12 週時 ^{c)}	7.1 (1/14)	17.6 (3/17)	21.4 (3/14)	0 (0/34)	1.2 (1/82)	2.6 (8/302)	
	投与 28 週時	0 (0/12)			—	—	—	
	投与 48 週時	0 (0/11)			—	—	—	

平均値±標準偏差又は% (例数)、—：未評価又は未算出

a) sJIA 併合解析では投与 29 日目、b) sJIA 併合解析では投与 57 日目、c) sJIA 併合解析では投与 85 日目、d) G1302 試験及び sJIA 併合解析の結果については、正常範囲が 0.0 mg/dL から 1.0 mg/dL となるように標準化された CRP

● ステロイドの減量について

G1302 試験に組み入れられた 14 例全例にステロイドが併用されており、投与 8 週以降はステロイドの減量が推奨された。ステロイド減量基準（定義は 10 項参照）を達成した患者の割合及びステロイドを離脱した患者の割合は表 14 のとおりであり、一定数の患者においてステロイド減量及びステロイド離脱が認められた。この結果は、本剤の sJIA の効能追加に係る審査において評価された、ステロイドの減量が推奨された試験における、ステロイド減量基準を達成した患者の割合及びステロイドを離脱した患者の割合¹⁴⁾と大きな違いはなかった。なお、GDE01T 試験では、ステロイド用量は維持する計画とされており、ステロイド減量効果は検討されていない。

表 14 ステロイド減量基準を達成した又はステロイドを離脱した患者の割合（G1302 試験、FAS-S、OC）

	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 28 週時	投与 36 週時	投与 48 週時
ステロイド減量基準達成	21.4 (3/14)	53.8 (7/13)	58.3 (7/12)	63.6 (7/11)	54.5 (6/11)
ステロイド離脱	0 (0/14)	0 (0/13)	0 (0/12)	9.1 (1/11)	36.4 (4/11)

% (例数)

● SFS 及び SFS の各構成要素の推移について

G1302 試験では、全身症状に関する評価指標である SFS が有効性評価項目に設定されていた。SFS 及びその構成要素（定義は 10 項参照）の推移は表 15 のとおりであり、本剤投与により改善傾向が認められ、投与 48 週まで維持された。なお、GDE01T 試験及び sJIA 併合解析に含まれる各臨床試験において、SFS は評価されていない。

表 15 SFS 及び SFS の各構成要素の推移（G1302 試験、FAS-S、OC）

		投与開始時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 28 週時	投与 48 週時
SFS の構成要素	SFS	4.4±1.6 (14)	0.9±1.2 (14)	0.9±0.9 (14)	0.9±1.1 (14)	0.8±1.6 (13)	0.3±0.7 (12)	0.5±0.8 (11)
	発熱	50.0 (7/14)	14.3 (2/14)	0 (0/14)	7.1 (1/14)	7.7 (1/13)	8.3 (1/12)	0 (0/11)
	皮疹	28.6 (4/14)	0 (0/14)	0 (0/14)	7.1 (1/14)	0 (0/13)	0 (0/12)	9.1 (1/11)
	漿膜炎	0 (0/14)	0 (0/14)	7.1 (1/14)	0 (0/14)	0 (0/13)	0 (0/12)	0 (0/11)
	リンパ節腫脹	28.6 (4/14)	0 (0/14)	0 (0/14)	0 (0/14)	7.7 (1/13)	0 (0/12)	0 (0/11)
	肝脾腫	35.7 (5/14)	21.4 (3/14)	21.4 (3/14)	14.3 (2/14)	23.1 (3/13)	16.7 (2/12)	27.3 (3/11)
	ESR	100 (14/14)	7.1 (1/14)	14.3 (2/14)	7.1 (1/14)	7.7 (1/13)	0 (0/12)	0 (0/11)
	CRP	100 (14/14)	7.1 (1/14)	7.1 (1/14)	14.3 (2/14)	7.7 (1/13)	8.3 (1/12)	0 (0/11)
	白血球数	35.7 (5/14)	0 (0/14)	7.1 (1/14)	0 (0/14)	7.7 (1/13)	0 (0/12)	18.2 (2/11)
	ヘモグロビン値	57.1 (8/14)	35.7 (5/14)	28.6 (4/14)	35.7 (5/14)	15.4 (2/13)	0 (0/12)	0 (0/11)
	血小板数	7.1 (1/14)	0 (0/14)	0 (0/14)	0 (0/14)	0 (0/13)	0 (0/12)	0 (0/11)

平均値±標準偏差（例数）又は%（例数）

¹⁴⁾ sJIA の効能追加に係る審査において評価された、ステロイドの減量が推奨された試験に登録され、本剤の投与開始時にステロイドが投与されていた患者のうち、ステロイド減量基準を達成した患者の割合及びステロイドを離脱した患者の割合は以下のとおりであった（平成 30 年 5 月 7 日付け審査報告書「イラリス皮下注用 150 mg 他」）。なお、いずれの試験も G1302 試験と同様に投与 8 週以降にステロイドの減量が行われ、ステロイド漸減手順（脚注 9 参照）及びステロイド減量基準（10 項参照）も同一であった。

	国内非盲検非対照試験	海外試験	海外非盲検非対照試験	海外非盲検非対照試験
試験名等	G1301 試験	G2301 試験	G2301E1 試験コホート I ^{a)}	G2301E1 試験コホート II ^{b)}
評価時点	投与 48 週時	パート I c) 終了時	投与 96 週時	最終評価時 ^{d)}
ステロイド減量基準達成	81.3 (13/16)	62.0 (57/92)	50.0 (33/66)	57.7 (41/71)
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) G2301 試験等で本剤の投与歴のある患者が登録されたコホート、b) 本剤の投与歴のない患者が登録されたコホート、c) 投与 8 週以降、非盲検下での最大 20 週間のステロイド漸減パート、d) 特定の観察期間は設定されていなかった。

● 部分集団における有効性について

G1302 試験における主要評価項目（投与 8 週時の adapted ACR30 達成率）の患者背景別の部分集団解析結果は表 16 のとおりであった。体重 75 kg 超及びトシリズマブ投与歴のある集団では有効性が低い傾向が見られたが、以下の考察から、これらの集団における本剤の有効性を否定するものではなく、本剤の有効性が明らかに期待できない患者集団は見いだされていないと考える。

- 投与 8 週時に adapted ACR30 を達成しなかった体重 75 kg 超の 2 例において、投与 4 週時及び投与 12 週時の血清中本薬濃度は、他の体重区分の患者集団と比較し低い傾向を示した¹⁵⁾。この明確な原因は不明であるものの、GDE01T 試験の本剤群及び sJIA 併合解析の体重 75 kg 超の集団における投与 8 週時¹⁶⁾の adapted ACR30 達成率はそれぞれ 80.0%（4/5 例）及び 100%（12/12 例）であり、体重 75 kg 超の集団での有効性も期待できると考える。
- トシリズマブ投与歴ありの集団で、投与 8 週時の adapted ACR30 は達成率が低い傾向を示した明確な原因は不明であるものの、GDE01T 試験の本剤群及び sJIA 併合解析のトシリズマブ投与歴ありの集団における投与 8 週時¹⁶⁾の adapted ACR30 達成率はそれぞれ 100%（3/3 例）及び 87.3%（62/71 例）であり、トシリズマブ投与歴ありの集団での有効性も期待できると考える。

表 16 患者背景別の有効性の主要評価項目（投与 8 週時の adapted ACR30 達成率）の成績（G1302 試験、FAS-S）

全体集団		50.0 (7/14)
年齢	65 歳未満	55.6 (5/9)
	65 歳以上	40.0 (2/5)
性別	女性	40.0 (4/10)
	男性	75.0 (3/4)
体重	50 kg 以下	40.0 (2/5)
	50 kg 超 75 kg 以下	71.4 (5/7)
	75 kg 超	0 (0/2)
トシリズマブ投与歴	なし	85.7 (6/7)
	あり	14.3 (1/7)

%（例数）

投与 8 週までにステロイドの増量若しくはステロイドの静脈内投与が行われた場合又は投与 8 週時の adapted ACR が欠測の場合は、adapted ACR30 非達成とされた。投与 8 週までに本剤の投与中止が行われた場合でも、投与 8 週時の adapted ACR30 の評価が得られた患者は、得られた adapted ACR30 評価を解析に含めた。

以上より、本剤投与による、AOSD の関節症状及び全身症状の改善傾向並びにステロイドの減量傾向が一貫して示されていることから、ステロイドによる既存治療で効果不十分な AOSD 患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

G1302 試験の主たる解析では、主要評価項目である投与 8 週時の adapted ACR30 達成率において、事前規定された閾値有効率 40%に対する統計学的な有意差は認められなかった。そのため、当該成績から本剤の有効性が示されたと判断することはできない。一方、G1302 試験計画策定時に仮定したプラセボ群の期待値が高過ぎた可能性があるとの申請者の説明は、事後的な検討に基づくものであるという限界

¹⁵⁾ G1302 試験における体重区分別の投与 4 週時及び投与 12 週時の血清中本薬濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）は以下のとおりであった。

	体重 50 kg 以下	体重 50 kg 超 75 kg 以下	体重 75 kg 超
投与 4 週時	10.0 $\pm$ 4.5 (5)	14.2 $\pm$ 3.5 (6)	7.9, 10.8 (2)
投与 12 週時	24.2 $\pm$ 17.6 (4)	31.0 $\pm$ 7.3 (5)	9.8, 19.2 (2)

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）、2 例の場合は個別値

¹⁶⁾ sJIA 併合解析では投与 57 日目

はあるものの、試験成績を解釈するための考察としては一定程度理解可能である。また、本剤は AOSD と同一の病態を有する疾患と考えられている sJIA に対する治療効果が認められており、sJIA に係る効能・効果で既に承認されている。これらに加えて、以下の成績から、既存治療で効果不十分な AOSD に対する本剤の有効性は一定程度期待できると判断した。

- G1302 試験において、本剤投与により adapted ACR の改善傾向及びその投与 48 週までの維持が認められた。また、GDE01T 試験において、事後的に算出したものではあるものの、adapted ACR30/70/100 達成率はプラセボ群と比較し本剤群で高い値を示した。加えて、患者背景が試験間で異なる等の理由から比較には限界があるが、G1302 試験における adapted ACR30/70/100 達成率は GDE01T 試験のプラセボ群より高く、sJIA 併合解析結果と同程度であった。
- G1302 試験において、投与 48 週までにステロイドの離脱に至った患者も一定数存在し、当該割合は sJIA の臨床試験で認められた割合と大きな違いはなかった。
- G1302 試験において、SFS の改善傾向が認められた。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の AOSD 患者における安全性について、AOSD 患者を対象とした国内第Ⅲ相 G1302 試験及び海外第Ⅱ相医師主導 GDE01T 試験、sJIA 患者を対象とした国内外 6 試験の併合解析¹⁰⁾ (sJIA 併合解析)、HIDS/MKD、TRAPS 及び FMF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相 N2301 試験、並びに CAPS 患者を対象とした国内外 5 試験 (D2308 試験、D2304 試験、A2102 試験、D2306 試験及び D2201 試験) の併合解析の結果に基づき、以下のように説明している。

各集団における本剤の安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、以下の検討も踏まえ、AOSD 患者において本剤の新たな安全性上の懸念は示されておらず、既承認の効能・効果で実施している安全対策を継続することにより、AOSD 患者における本剤のリスクは管理可能と考える。

- 安全性の概要について、日本人 AOSD 患者を対象とした G1302 試験における重篤な有害事象の発現率は、他疾患患者を対象とした試験又はその併合解析における本剤投与例より高い傾向を示したが、本剤との因果関係が否定されなかった事象はいずれも感染症であった。G1302 試験における重篤な感染症の発現率は、他の集団よりも高い傾向であったものの、報告された 5 事象中 2 事象は新型コロナウイルス感染症に関連する事象であり (7.2.1 項参照)、新型コロナウイルス感染症の流行による影響が考えられた。なお、重篤な感染症は添付文書の重大な副作用の項で注意喚起を行っている既知の副作用である。
- 肝機能障害について、AOSD 患者を対象とした臨床試験、特に GDE01T 試験の本剤群における発現率は、他の集団よりも高い傾向を示し、本剤との因果関係が否定されない重篤な肝毒性も 1 例報告された。しかしながら、上述の重篤症例を含め本剤との因果関係が否定されない肝機能障害が認められた症例で報告された症候は、主に AST、ALT 等の肝逸脱酵素の上昇であり、ビリルビン値の上昇、プロトロンビン時間の延長等の重篤な肝機能障害を示唆する事象は報告されていないことから、既に添付文書のその他の副作用の項で注意喚起している「AST・ALT 上昇」を超えた注意喚起は不要と考える。

- ・ ショック・アナフィラキシーについて、G1302 試験で 1 例報告されたが、直近の本剤投与から 21 日後に動物による引っかき傷と同時に発現した非重篤な事象であり、当該事象発現以降の本剤投与時には発現しなかったことから、本剤との因果関係が否定されている。
- ・ G1302 試験で MAS の定義（10 項参照）に含まれる謾妄が 1 例報告されたが、非重篤な事象であり、血球減少、肝機能異常、フェリチンの著明高値等の徴候が伴っていなかったため、申請者は MAS ではないと判断した。なお、治験責任（分担）医師により本剤との因果関係も否定されている。

なお、最新の定期的安全性最新報告（PSUR）（2021 年 7 月 1 日～2024 年 6 月 30 日）では、sJIA 患者を対象とした使用成績調査を含む製造販売後の医薬品安全性監視活動において、本剤の新たな安全性上の懸念は認められていない。

表 17 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象疾患	AOSD					sJIA	HIDS/MKD TRAPS FMF	CAPS
試験名	G1302 試験 ^{a)}	GDE01T 試験中核期			国内外 2 試験併合	国内外 6 試験併合 ^{b)}	N2301 試験 ^{c)}	国内外 5 試験併合 ^{d)}
投与群／例	本剤投与例 (14 例)	本剤群 (21 例)	プラセボ群 (15 例)	本剤投与例 (28 例)	本剤投与例 (42 例)	本剤投与例 (445 例)	本剤投与例 (193 例)	本剤投与例 (194 例)
総曝露期間 (人・年)	22.4	12.1	5.3	15.6	38.0	1,076.9	135.8	289.3
治験薬投与期間 ^{e)} (日)	584.9 [84-1,009]	209.7 [29-338]	129.6 [6-292]	203.8 [29-338]	330.8 [29-1,009]	883.9 [3-3,703]	257.0 [45-391]	544.7 [29-1,884]
有害事象	153 682.4	98 812.8	33 620.0	119 761.7	272 715.0	8,301 770.9	1,210 890.9	1,985 686.1
死亡	0	0	0	0	0	1 0.1	0	0
重篤な有害事象	13 58.0	5 41.5	3 56.4	6 38.4	19 49.9	425 39.5	42 30.9	46 15.9
投与中止に至った 有害事象	2 8.9	3 24.9	0	3 19.2	5 13.1	89 8.3	8 5.9	7 2.4
副作用	19 84.7	24 199.0	2 37.6	27 172.8	46 120.9	877 81.4	218 160.5	245 84.7
感染症	31 138.3	16 132.7	9 169.1	19 121.6	50 131.4	2,402 223.1	297 218.7	563 194.6
重篤な感染症	5 22.3	0	0	0	5 13.1	109 10.1	10 7.4	20 6.9
日和見感染症	0	0	0	0	0	17 1.6	1 0.7	1 0.3
好中球減少	1 4.5	0	0	0	1 2.6	77 7.2	6 4.4	3 1.0
ショック・ アナフィラキシー	1 4.5	0	0	0	1 2.6	0	0	0
悪性腫瘍	0	0	0	0	0	2 0.2	0	0
肝機能障害	4 17.8	6 49.8	0	6 38.4	10 26.3	184 17.1	13 9.6	9 3.1
MAS	1 4.5	0	0	0	1 2.6	49 4.6	—	—
薬剤性過敏症症候群 ^{g)}	0	0	0	0	0	44 4.3	6 4.5	1 0.3

上段：件数、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数、—：未集計

MedDRA/J version 26.1

a) 全例 48 週完遂データカットオフ（20 年 月）

b) A2203 試験、G2305 試験、G2301 試験、G2301E1 試験、G2306 試験及び G1301 試験

c) 全例投与中断・投与低減期（投与 281 日目まで）完遂データカットオフ（2016 年 2 月）

d) D2308 試験、D2304 試験、A2102 試験、D2306 試験及び D2201 試験

e) 上段：平均値、下段：[最小値－最大値]

f) SMQ に設定されたアルゴリズムで定義されていることから、件数が算出できないため、「上段：例数、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数」を示す

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、患者背景等が試験間で異なるため比較には限界があるものの、本剤を AOSD 患者に投与した際の安全性プロファイルについて、既承認の他疾患における安全性プロファイルと比較して明らかに異なる傾向は示されていないと判断した。既知の副作用の発現に留意し、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師のもとで使用する旨の注意喚起を行う等、既承認の効能・効果で実施されている安全対策を継続することで、本剤の AOSD 患者における安全性は許容可能である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考える。

提出された資料並びに 7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、ステロイドによっても十分な効果が得られず、疾患活動性が残存する AOSD 患者に対する本剤の有効性は一定程度期待でき、安全性は許容可能と判断した。本剤投与により疾患活動性の低減及びステロイドの減量が期待されることから、本剤を既存治療で効果不十分な AOSD 患者に対する治療選択肢の一つと位置付け、効能・効果を申請のとおり「既存治療で効果不十分な成人発症スチル病」と設定することは可能である。

また、既承認の sJIA と同様に、本剤の投与対象はステロイドによる適切な治療を行っても、効果不十分な患者であること、並びに AOSD にも合併する MAS について、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及び本剤投与中に MAS が発現した場合は本剤の休薬を考慮した上で迅速かつ適切な治療を実施する必要があることを、添付文書の効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

提出された資料並びに 7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、AOSD 患者に対して本剤 4 mg/kg（最大 300 mg）Q4W 皮下投与したときの有効性は一定程度期待でき、安全性は許容可能であることから、AOSD に対する本剤の用法・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。また、既承認の sJIA 等と同様に、体重及び臨床症状を踏まえた患者毎の投与量設定の必要性及び他の生物製剤の併用を避ける旨を、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の AOSD 患者を対象とした臨床試験において、AOSD 患者に特有の安全性上の懸念は示されていないこと（7.R.3 項参照）及び現時点までに sJIA を含む既承認適応に係る製造販売後の使用実態から安全性上の新たな懸念は示されていないことから、製造販売後においては、通常の医薬品安全性

監視活動を実施し、得られた情報に基づき、追加の医薬品安全性監視活動の必要性を継続的に検討していくことが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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適合性書面調査を実施した。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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 5.3.5.2-1 において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験責任医師が内容を確認していない一部データを用いて総括報告書を作成していた。

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）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、本品目の既存治療で効果不十分な AOSD に対する有効性は期待でき、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。本品目は既存治療で効果不十分な AOSD における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

Yamaguchi らによる AOSD の分類基準 (J Rheumatol 1992; 19: 424-30) は、以下のとおりである。

以下の大項目を 2 つ以上満たし、かつ大項目と小項目を合わせて 5 つ以上に該当し、かつ除外項目に該当しないもの。	
<大項目>	
1.	1 週間以上持続する 39℃以上の発熱
2.	2 週間以上持続する関節痛
3.	定型的皮疹 (通常発熱に一致して出現、消退する非そう痒性のサーモンピンク色の紅斑又は丘疹)
4.	10,000/mm ³ 以上の白血球増加かつ好中球割合が 80%以上
<小項目>	
1.	咽頭痛
2.	リンパ節腫脹又は脾腫
3.	肝機能異常 (薬剤性等他の要因によるものを除く)
4.	リウマトイド因子及び抗核抗体陰性
<除外項目>	
1.	感染症 (特に敗血症、伝染性単核球症)
2.	悪性腫瘍 (特に悪性リンパ腫)
3.	膠原病 (特に関節外症状を伴う結節性多動脈炎及びリウマトイド血管炎)

G1302 試験における adapted ACR の構成要素、GDE01T 試験及び sJIA 併合解析における事後的な adapted ACR 算出に用いた評価項目、並びに adapted ACR30/70/100 達成及び adapted ACR30/70/100 達成率の定義は、以下のとおりである。

	G1302 試験	GDE01T 試験	sJIA 併合解析
基準	adapted ACR の構成要素	事後的な adapted ACR 算出に用いた評価項目	
①	活動性関節炎がみられる関節数 (68 関節の圧痛及び 66 関節の腫脹評価の結果、いずれかがある関節数)	活動性関節炎がみられる関節数 (68 関節の圧痛及び 66 関節の腫脹評価の結果、いずれかがある関節数)	活動性関節炎がみられる関節数 (sJIA 併合解析に含まれる各試験における圧痛及び腫脹関節評価結果 ^{a)} のうち、G1302 試験及び GDE01T 試験で評価された関節 (左記の 68 又は 66 関節) において、圧痛又は腫脹のいずれかがある関節数)
②	医師による疾患活動性の全般評価 (0~100 mm VAS で評価)	医師による疾患活動性の全般評価 (0~10 NRS による評価結果に、10 を乗じて 0~100 mm VAS の範囲に合わせた数値)	医師による疾患活動性の全般評価 (0~100 mm VAS で評価)
③	患者による疾患活動性の全般評価 (0~100 mm VAS で評価)	患者による疾患活動性の全般評価 (0~10 NRS による評価結果に、10 を乗じて 0~100 mm VAS の範囲に合わせた数値)	保護者又は患者による疾患活動性の全般評価 (0~100 mm VAS で評価)
④	身体機能障害指数 (患者が HAQ-DI で評価)	身体機能障害指数 (患者が HAQ-DI で評価)	身体機能障害指数 (保護者又は患者が小児用 HAQ-DI で評価)
⑤	CRP (mg/dL)	CRP (mg/dL)	CRP (mg/dL)
⑥	発熱 (過去 1 週間の弛張熱 (口腔温、直腸温又は腋窩温が 38℃超) の有無)	発熱 (過去 1 週間の発熱 (具体的な定義はなし) の有無)	発熱 (過去 1 週間の弛張熱 (口腔温又は直腸温が 38℃超) の有無)

adapted ACR30/70/100 達成は、基準①~⑤のうち、3 項目以上が、投与開始時からそれぞれ 30%以上、70%以上又は 100%改善し、かつ基準⑥に当たらず、かつ基準①~⑤のうち投与開始時から 30%超悪化した項目が 1 項目以下の場合と定義された。

adapted ACR30/70/100 達成率は、adapted ACR30/70/100 を達成した患者の割合と定義された。

a) G2305 試験、G2301 試験及び G2301E1 試験では圧痛及び腫脹をそれぞれ 75 及び 73 関節で評価し、G1301 試験及び G2306 試験ではそれぞれ 78 及び 76 関節で評価した。

臨床試験における adapted ACR 以外の有効性評価方法及び評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義																	
DAS28-ESR	28 関節を評価したときの圧痛関節数（範囲：0～28）及び腫脹関節数（範囲：0～28）、ESR（mm/時）、並びに患者による疾患活動性の全般評価（PtGA：0～10 NRS）を用い、以下の計算式から算出される、関節リウマチの疾患活動性の評価スコア（スコアが高いほど疾患活動性が高い）。 $\text{DAS28-ESR} = 0.56\sqrt{\text{圧痛関節数}} + 0.28\sqrt{\text{腫脹関節数}} + 0.7\ln(\text{ESR}) + 0.14(\text{PtGA})$																	
DAS28-ESR>1.2 改善達成率	DAS28-ESR が投与開始時から 1.2 超改善した患者の割合																	
SFS	5 つの臨床症状（発熱、皮疹、漿膜炎、リンパ節腫脹、肝脾腫）及び 5 つの臨床検査（ESR、CRP、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数）の評価で構成される。以下の定義に基づき、1（所見あり）又は 0（所見なし）で評価し、これを合計したスコア（範囲：0～10）。 【1（所見あり）の定義】 ＜臨床症状＞																	
	<table><tr><td>発熱</td><td>前回の来院以降、37.5℃を超える体温が連続 5 日間以上にわたり 1 日 1 回以上認められる</td></tr><tr><td>皮疹</td><td>来院時に発熱があり、体幹又はその他の部位に典型的なサーモンピンク色の皮疹が認められる</td></tr><tr><td>漿膜炎</td><td>来院時に漿膜炎が認められる</td></tr><tr><td>リンパ節腫脹</td><td>来院時に部位を問わず 1.5 cm を超えるリンパ節腫脹が認められる</td></tr><tr><td>肝脾腫</td><td>来院時に肝腫大又は脾腫が認められる</td></tr></table>	発熱	前回の来院以降、37.5℃を超える体温が連続 5 日間以上にわたり 1 日 1 回以上認められる	皮疹	来院時に発熱があり、体幹又はその他の部位に典型的なサーモンピンク色の皮疹が認められる	漿膜炎	来院時に漿膜炎が認められる	リンパ節腫脹	来院時に部位を問わず 1.5 cm を超えるリンパ節腫脹が認められる	肝脾腫	来院時に肝腫大又は脾腫が認められる							
	発熱	前回の来院以降、37.5℃を超える体温が連続 5 日間以上にわたり 1 日 1 回以上認められる																
	皮疹	来院時に発熱があり、体幹又はその他の部位に典型的なサーモンピンク色の皮疹が認められる																
	漿膜炎	来院時に漿膜炎が認められる																
	リンパ節腫脹	来院時に部位を問わず 1.5 cm を超えるリンパ節腫脹が認められる																
	肝脾腫	来院時に肝腫大又は脾腫が認められる																
＜臨床検査＞																		
<table><tr><td></td><td>ESR</td><td>CRP</td><td>白血球数</td><td>ヘモグロビン値</td><td>血小板数</td></tr><tr><td>投与開始時</td><td>20 mm/時以上</td><td>1.0 mg/dL 以上</td><td>12 × 10⁹ /L 以上</td><td>11 g/dL 以下</td><td>400 × 10⁹ /L 以上</td></tr><tr><td>他の評価時</td><td>投与開始時の 70%超</td><td>投与開始時の 70%超</td><td>投与開始時の 80%超</td><td>投与開始時の 120%未満</td><td>投与開始時の 80%超</td></tr></table>		ESR	CRP	白血球数	ヘモグロビン値	血小板数	投与開始時	20 mm/時以上	1.0 mg/dL 以上	12 × 10 ⁹ /L 以上	11 g/dL 以下	400 × 10 ⁹ /L 以上	他の評価時	投与開始時の 70%超	投与開始時の 70%超	投与開始時の 80%超	投与開始時の 120%未満	投与開始時の 80%超
	ESR	CRP	白血球数	ヘモグロビン値	血小板数													
投与開始時	20 mm/時以上	1.0 mg/dL 以上	12 × 10 ⁹ /L 以上	11 g/dL 以下	400 × 10 ⁹ /L 以上													
他の評価時	投与開始時の 70%超	投与開始時の 70%超	投与開始時の 80%超	投与開始時の 120%未満	投与開始時の 80%超													
ステロイド減量基準	少なくとも adapted ACR30 を達成し、かつ、以下のいずれかを満たす場合に、達成とされた。 ① 投与開始時のステロイドの用量がプレドニゾン換算で 0.8 mg/kg/日超の患者は、0.5 mg/kg/日以下まで減量できた場合 ② 投与開始時のステロイドの用量がプレドニゾン換算で 0.5 mg/kg/日以上 0.8 mg/kg/日以下の患者は、投与開始時から 0.3 mg/kg/日以上減量できた場合 ③ 投与開始時のステロイドの用量に関わらず、プレドニゾン換算で 0.2 mg/kg/日以下まで減量できた場合 ④ 投与開始時のステロイドの用量がプレドニゾン換算で 0.2 mg/kg/日以下の患者は、その量に関わらず減量できた場合																	

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義（MedDRA/J version 26.1）
感染症	感染症および寄生虫症（SOC）
重篤な感染症	上記の定義による感染症のうち、重篤な有害事象
日和見感染症	日和見感染（SMQ、狭域）、放線菌検査陽性、異型肺炎、カンジダ感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、サイトメガロウイルス検査陽性、エプスタイン・バーウイルス感染、帯状疱疹再燃、非確定的結核菌検査、潜伏結核、マイコバクテリウム検査陽性、結核菌群検査陽性、パルボウイルス B19 感染、ツベルクリン反応陽性（以上、PT）
好中球減少	造血障害による白血球減少症（SMQ、広域）
ショック・アナフィラキシー	アナフィラキシー反応（SMQ、狭域）
悪性腫瘍	悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ）
肝機能障害	「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」（以上、SMQ、広域）、肝臓に関連する凝固および出血障害（SMQ）、抱合ビリルビン、尿中ビリルビン、ビリルビン尿、血中ビリルビン、便中ウロビリノーゲン、便中ウロビリノーゲン異常、便中ウロビリノーゲン増加、尿中ウロビリノーゲン（以上、PT）

MAS	腹部敗血症、アシネトバクター性菌血症、再生不良性貧血、脱力発作、菌血症、細菌性敗血症、細菌性毒血症、バクテロイデス性菌血症、二血球減少症、骨髓機能不全、間代性痙攣、昏睡、アシドーシス性昏睡、昏睡性水疱、肝性昏睡、昏睡尺度、昏睡尺度異常、尿毒症性昏睡、錯乱状態、小児痙攣、局在性痙攣、死亡、譫妄、熱性譫妄、医療機器関連敗血症、失見当識、播種性血管内凝固、エンドトキシン血症、エンドトキシンショック、てんかん、てんかん精神病、有熱性骨髄無形成、熱性痙攣、フィブリン異常、認知障害発作、前頭葉てんかん、全血球数減少、真菌血症、真菌性敗血症、全般起始非運動発作、全身性強直性間代性発作、血球貪食性リンパ組織球症、凝固低下状態、低フィブリノゲン血症、低血糖性痙攣、特発性全般てんかん、点頭てんかん、若年性ミオクロニーてんかん、ミオクロニーてんかん、好中球減少性敗血症、触知可能紫斑病、汎血球減少症、汎骨髄障害、部分発作、二次性全般化を伴う部分発作、骨盤内敗血症、小発作てんかん、処置後敗血症、外傷後てんかん、発作後精神病、肺敗血症、脳紫斑、電撃性紫斑病、痙攣発作、敗血症、敗血症症候群、敗血症性塞栓、敗血症性脳症、敗血症性壊死、敗血症性静脈炎、敗血疹、敗血症性ショック、突然死、てんかんにおける原因不明の突然死、化膿性血栓静脈炎、尿路性敗血症、ウイルス血症、膿創（以上、PT）
薬剤性過敏症症候群	好酸球増加および全身症状を伴う薬物反応症候群（SMQ、アルゴリズム）

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 2 月 12 日

申請品目

[販 売 名] イラリス皮下注射液 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] 令和 6 年 5 月 30 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。

1.1 有効性、臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した有効性、臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出された。

- 本申請に際し提出された試験成績及び当該成績に基づく評価について、以下の懸念点が存在することを明確にしておく必要がある。
 - G1302 試験では、事前規定にない中間解析が実施され、当該解析が主たる解析とされているが、このような解析は一般的でない。
 - G1302 試験の主たる解析では、主要評価項目である投与 8 週時の adapted ACR30 達成率において事前規定された閾値有効率に対する統計学的な有意差を認めておらず、この結果は重視する必要がある。また、成績を評価する者の主観を排除するために事前規定がある。閾値有効率が高すぎた可能性があるとの申請者の考察は事後的なものに過ぎず、かなりの偏りが入っているものとして見るべきである。加えて、投与 8 週時の adapted ACR30 達成率について、計画策定時の期待値は 70%（脚注 7 参照）とされていたが、実際に得られた結果は 54.5%（表 9）と期待された有効性が示されていないことも重要であり、当該値（54.5%）と閾値有効率 40%の差について議論すべきと考える。
 - G1302 試験と GDE01T 試験及び sJIA 併合解析における有効性の比較について、試験間で患者背景が異なり、また事後的な解析結果に基づくものであることから、結果を論じることは難しい。
- 上述のとおり G1302 試験成績及び当該成績に基づく評価について懸念点はあるものの、以下の点を踏まえると、既存治療で効果不十分な AOSD 患者に対する本剤の有効性は一定程度期待できるとの機構の判断は理解可能であり、臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断も妥当である。

なお、既存治療で効果不十分な AOSD 患者に対する、トシリズマブ以外の治療選択肢は臨床的に必要とされている。

- AOSD は、有効性及び安全性が認められたとして本邦において本剤の適応として承認されている sJIA と同一の病態を有する疾患と考えられており、欧米では sJIA に加えて AOSD の効能・効果でも既に承認されている。
- G1302 試験計画策定時に仮定したプラセボ群における主要評価項目の期待値は、主要 estimand の条件(ステロイドを投与 8 週以前に増量した場合若しくはステロイドを静脈内投与した場合、又は欠測の場合はノンレスポnderとみなす)を考慮せず、ステロイドの増量や静脈内投与による改善を含めてプラセボによる adapted ACR30 達成とみなすことを前提に設定されていることから、臨床的な視点からは、当該期待値が高すぎた可能性は容易に考え得る。
- ステロイドによる治療で効果不十分な AOSD 患者を対象とした G1302 試験において、ステロイド離脱に至った患者が一定数存在する。試験間の比較となり解釈には限界があるものの、その割合が sJIA の臨床試験成績と同程度であったことは、臨床的には評価してよいと考える。
- 上記のとおり、本剤の AOSD に対する有効性は十分な臨床試験成績に基づき確立されたものではないことから、その旨を添付文書や資材を用いて医療従事者に対する的確に情報提供し、十分に理解した上で使用される必要がある。また、通常の安全性監視活動において、本剤の AOSD に対する有効性に関する公表文献等の情報について、情報収集及び評価を慎重に行う必要がある。
- 本剤が AOSD に係る効能・効果で承認された場合、本剤とトシリズマブとの使い分けが必要となることから、今後得られる製造販売後の情報(本剤の sJIA 患者を対象とした特定使用成績調査結果を含む)により、それらの使い分けに係る検討が進むことを望む。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

本剤の AOSD に対する有効性について、G1302 試験の主たる解析における主要評価項目の結果(表 9)を含めて再度検討した。主要評価項目について事前に規定された閾値有効率に対する仮説検定において統計学的な有意差は認められなかった。一方で、主要評価項目の点推定値は当該閾値よりも高い結果であった。なお、当該結果は、事前規定されていない解析に基づくものであること、及び当初の目標症例数に満たない少数例での結果であり、推定値の推定精度が低いことには留意する必要がある。

G1302 試験では、本剤投与による adapted ACR の改善傾向及びその投与 48 週までの維持、一定数の患者でのステロイドからの離脱、並びに全身症状に係る SFS の改善傾向が認められており、上述の主要評価項目を含めた当該試験成績において、本剤の有効性を否定する結果は得られていない。本剤は AOSD と同一の病態を有する疾患と考えられている sJIA に対する治療効果が認められており、sJIA に係る効能・効果で既に承認されていることも踏まえると、既存治療で効果不十分な AOSD に対する本剤の有効性は一定程度期待できると判断した。

また、機構は、本剤の AOSD に対する有効性は十分な臨床試験成績に基づき確立されたものでないことについて、G1302 試験の主たる解析の実施経緯及び主要評価項目の結果を含め、添付文書、資材等を用いて医療従事者に適切に情報提供すること、並びに通常の安全性監視活動において、本剤の AOSD に対する有効性に関する情報の収集及び評価を慎重に行うことを申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.2 安全性、用法・用量、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、審査報告（1）に記載した安全性、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

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 18 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 19 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 18 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
・ 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 ・ MAS（既存治療で効果不十分な sJIA、既存治療で効果不十分な AOSD） ・ 薬剤性過敏症症候群	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における既存治療で効果不十分な FMF、TRAPS、HIDS/MKD での有効性		

（下線部：今回追加）

表 19 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 使用成績調査（既存治療で効果不十分な FMF、TRAPS、HIDS/MKD） ・ 特定使用成績調査（既存治療で効果不十分な sJIA）	・ 使用成績調査（既存治療で効果不十分な FMF、TRAPS、HIDS/MKD）	・ 医療従事者向け資材（イラリスの使用指針）の作成と配布（既存治療で効果不十分な FMF、TRAPS、HIDS/MKD、既存治療で効果不十分な sJIA、既存治療で効果不十分な AOSD） ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

（下線部：今回追加）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。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

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

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

成人発症スチル病

(申請時から変更なし)

[用法及び用量]

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。

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。

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。

全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病

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。

(申請時から変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AOSD	Adult onset still's disease	成人発症スチル病
ASD	Adult still's disease	成人スチル病
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _τ	Area under the plasma concentration-time curve for a dosing interval	投与間隔間の血漿中濃度－時間曲線下面積
bDMARD	Biologic DMARD	生物学的 DMARD
CAPS	Cryopyrin-associated periodic syndrome	クリオピリン関連周期性症候群
cDMARD	Conventional DMARD	従来型 DMARD
C _{max}	Maximum plasma drug concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum plasma drug concentration	最低血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
DAS28-ESR	Disease activity score 28-ESR	－
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
DMARD	Disease modifying anti rheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FMF	Familial mediterranean fever	家族性地中海熱
HAQ-DI	Health assessment questionnaire-disability index	健康評価質問票を用いた機能障害指数
HIDS/MKD	Hyper IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency	高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
MAS	Macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MedDRA (/J)	Medical dictionary for regulatory activities (Japanese version)	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集 (日本語版)
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NRS	Numeric rating scale	数値的評価スケール
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
OC	Observed case	観察例
PT	Preferred terms	基本語
Q4W	Quaque 4 weeks	4 週間間隔
SFS	Systemic feature score	－
sJIA	Systemic JIA	全身型 JIA
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TRAPS	TNF receptor-associated periodic syndrome	TNF 受容体関連周期性症候群

VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
診療ガイドライン 2017（又は2023）	—	成人スチル病診療ガイドライン 2017年版（又はその〔2023年 Update〕）、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業自己免疫疾患に関する調査研究班 編集
ステロイド	Adrenocorticosteroid	副腎皮質ステロイド
本剤	—	イラリス皮下注射液 150 mg
本剤／本剤群	—	I 期で本剤投与後、II 期においても本剤を投与した集団
プラセボ／本剤群	—	I 期でプラセボ投与後、II 期においては本剤を投与した集団
プラセボ／プラセボ群	—	I 期でプラセボ投与後、II 期においてもプラセボを投与した集団
本薬	—	カナキヌマブ

※ 生物製剤の一般的名称については、「（遺伝子組換え）」を省略して記載した。

※※臨床試験名は、試験名に含まれる本薬の治験成分記号（ACZ885）より後の名称のみ記載した。