目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 7
略号一覧 9
用語の定義一覧 12
1 製品開発の根拠 13
1.1 目標適応症及び開発の根拠 13
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 13
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 15
1.2 臨床開発計画 16
1.2.1 臨床開発計画の概略 17
1.2.2 試験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 19
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 21
2 生物薬剤学に関する概括評価 21
3 臨床薬理に関する概括評価 21
3.1 薬物動態 21
3.1.1 G1302 試験 21
3.1.2 GDE01T 試験 21
3.1.3 母集団 PK 解析 22
3.2 薬力学 23
3.3 曝露量-反応関係 23
3.4 免疫原性 27
4 有効性の概括評価 28
4.1 有効性評価の計画 28
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 28
4.1.2 有効性の評価方法 31
4.1.3 解析対象集団 38
4.1.4 統計解析方法 39
4.2 用法・用量設定の根拠 42
4.2.1 G1302 試験 42
4.2.2 GDE01T 試験 42
4.3 目標適応症に対する有効性 42
4.3.1 被験者の内訳，人口統計学的特性及びその他の特性 42
4.3.2 有効性の結果 50
4.4 特別な患者集団での有効性 79
4.4.1 G1302 試験 79

4.4.2 GDE01T 試験 83
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 85
4.5.1 G1302 試験 85
4.5.2 GDE01T 試験 85
4.6 G1302 試験及び GDE01T 試験成績の比較 86
4.7 G1302 試験及び SJIA 患者（16 歳以上）成績の比較 87
4.8 公表文献 88
4.8.1 最新のエキスパートコンセンサス 88
4.8.2 カナキヌマブに関する公表文献 89
4.9 有効性の結論 95
5 安全性の概括評価 98
5.1 安全性評価の計画 98
5.1.1 安全性の評価方法 98
5.1.2 全般的な曝露状況 101
5.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 104
5.2 有害事象 105
5.2.1 比較的よくみられる有害事象 105
5.2.2 副作用 111
5.2.3 用量，投与期間，又はその他の因子との関係 112
5.2.4 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 113
5.2.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 120
5.3 安全性に関する他の観察項目 124
5.3.1 血液学的検査 124
5.3.2 血液生化学的検査及び尿検査 126
5.3.3 バイタルサイン，身体的所見，安全性に関する他の観察項目 130
5.4 特別な患者集団での安全性 131
5.4.1 内因性要因 131
5.4.2 外因性要因 132
5.5 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 133
5.6 長期投与時の安全性 134
5.7 安全性に関するその他の事項 135
5.7.1 薬物相互作用 135
5.7.2 過量投与 135
5.7.3 乱用を誘発する可能性 135
5.7.4 離脱症状及び反跳現象 136
5.7.5 妊娠，出産，及び授乳 136
5.7.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 136

5.8 安全性の結論 136
6 ベネフィットとリスクに関する結論 138
6.1 治療の背景 138
6.2 ベネフィット 138
6.2.1 疾患活動性・炎症所見・臨床症状（関節症状及び全身症状）に対する改善効果 139
6.2.2 ステロイドの減量効果 141
6.2.3 生物学的製剤の治療歴の有無別の有効性 142
6.3 リスク 142
6.4 ベネフィット・リスク評価 144
6.4.1 推奨する使用法 144
6.4.2 総合的なベネフィットとリスク 145
7 参考資料 146
7.1 参考文献 146

表 一 覧

Table 1-1 Yamaguchi らの AOSD の分類基準 14
Table 1-2 臨床データパッケージ 19
Table 1-3 主要評価項目達成基準 20
Table 3-1 総 IL-1beta 濃度の記述統計量（G1302 試験，GDE01T 試験） 23
Table 4-1 有効性の併合解析（SJIA 併合解析） 31
Table 4-2 有効性評価項目の一覧（G1302 試験，GDE01T 試験，及び SJIA 併合解析） 31
Table 4-3 Adapted ACR 算出に用いたコンポーネント（G1302 試験，GDE01T 試験，及び SJIA 併合解析） 33
Table 4-4 Adapted ACR コンポーネントの評価方法（G1302 試験） 34
Table 4-5 DAS28-CRP 及び DAS28-ESR の疾患活動性の定義（G1302 試験及び GDE01T 試験） 35
Table 4-6 SFS における臨床症状及び臨床検査，並びに所見ありの定義（G1302 試験） 36
Table 4-7 ステロイド漸減ガイドライン 37
Table 4-8 解析対象集団の定義（G1302 試験，GDE01T 試験，及び SJIA 併合解析） 38
Table 4-9 主要 estimand の構成要素（G1302 試験） 39
Table 4-10 副次 estimand の構成要素（G1302 試験） 40
Table 4-11 被験者の内訳（G1302 試験，SAF） 43
Table 4-12 被験者の内訳（GDE01T 試験，RAN） 44

Table 4-13 解析対象集団（GDE01T 試験，RAN） 45
Table 4-14 人口統計学的特性及びその他の特性（G1302 試験，FAS-P / FAS-S / SAF） 46
Table 4-15 人口統計学的特性及びその他の特性（GDE01T 試験，FAS-I） 47
Table 4-16 年齢区分別の人口統計学的特性及びその他の特性（SJIA 併合データ，FAS） 49
Table 4-17 Week 8 の Adapted ACR30 達成率（G1302 試験，FAS-P） 51
Table 4-18 Adapted ACR 達成率の推移（GDE01T 試験パート I，FAS-I，追加解析） 54
Table 4-19 Adapted ACR 達成率の推移（SJIA 併合データ，FAS） 55
Table 4-20 各 Adapted ACR コンポーネントスコアの推移（G1302 試験，FAS-P） 57
Table 4-21 各 ACR コンポーネントの共分散分析（GDE01T 試験パート I，FAS-I，Week 12） 58
Table 4-22 DAS28-CRP スコアの推移（G1302 試験，FAS-P） 60
Table 4-23 DAS28-CRP による疾患活動性の推移（G1302 試験，FAS-P） 60
Table 4-24 EULAR 基準による DAS28-CRP 改善率の推移（G1302 試験，FAS-P） 61
Table 4-25 Week12 の DAS28-ESR 改善率（GDE01T 試験パート I，FAS-I） 62
Table 4-26 EULAR 基準による DAS28-ESR 改善率の推移（GDE01T 試験パート I，FAS-I） 64
Table 4-27 炎症マーカーの推移（CRP 及びフェリチン）（G1302 試験，FAS-P） 67
Table 4-28 炎症マーカーの推移（ESR）（G1302 試験，SAF） 68
Table 4-29 Week 12 の炎症マーカーの共分散分析（GDE01T 試験パート I，FAS-I） 68
Table 4-30 炎症マーカーの推移（GDE01T 試験パート I，FAS-I） 69
Table 4-31 CRP の推移（SJIA 併合データ，FAS） 70
Table 4-32 活動性関節炎数，圧痛関節数，及び腫脹関節数のベースラインから推移（G1302 試験，FAS-P） 70
Table 4-33 SFS 及び各 SFS コンポーネントの推移（G1302 試験，FAS-P） 72
Table 4-34 AOSD による発熱が認められなかった被験者の割合（G1302 試験，FAS-P） 73
Table 4-35 AOSD による発熱が認められなかった被験者の割合（GDE01T 試験パート I，FAS-I） 73
Table 4-36 SJIA による発熱が認められなかった被験者の割合（SJIA 併合データ，FAS） 74
Table 4-37 皮疹が認められた被験者の割合（G1302 試験，FAS-P） 74
Table 4-38 Week 28 のステロイド減量達成率（G1302 試験，FAS-P） 75
Table 4-39 ステロイドの減量達成率の推移（G1302 試験，FAS-P） 75
Table 4-40 ステロイドの 1 日投与量の推移（G1302 試験，FAS-P） 76
Table 4-41 EQ-VAS スコア及び EQ-5D-5L の推移（G1302 試験，FAS-S） 76

Table 4-42 SF-36 の身体的・精神的サマリースコアの推移（G1302 試験，FAS-S） 77
Table 4-43 Week 12 の SF-36 の共分散分析（GDE01T パート I，FAS-I） 78
Table 4-44 IL-6 及び IL-18 の推移（G1302 試験，FAS-S） 79
Table 4-45 部分集団別の Adapted ACR 達成率，ステロイド減量達成率（G1302 試験，FAS-S） 80
Table 4-46 トシリズマブの治療歴有無別の Adapted ACR30 達成率，ステロイド減量達成率の推移（G1302 試験，FAS-P） 81
Table 4-47 被験者ごとの主要な有効性結果_トシリズマブの治療歴無（G1302 試験，FAS-S） 82
Table 4-48 被験者ごとの主要な有効性結果_トシリズマブの治療歴有（G1302 試験，FAS-S） 83
Table 4-49 生物学的製剤治療歴有無別の臨床的改善基準を達成した被験者の割合（GDE01T 試験パート I，FAS-I，Week 12） 84
Table 4-50 患者背景及びカナキヌマブの反応性 90
Table 4-51 最新のシステマティックレビューで新たに抽出された報告の概略一覧 91
Table 4-52 生物学的製剤の治療歴の有無別のカナキヌマブの有効性 93
Table 4-53 ASD に対してカナキヌマブを使用した国内症例一覧 94
Table 5-1 本書で提示した注目すべき有害事象 99
Table 5-2 安全性の解析対象集団（G1302 試験，GDE01T 試験，及び SJIA 併合データ） 100
Table 5-3 治験薬投与期間（G1302 試験，SAF） 101
Table 5-4 治験薬投与期間（GDE01T 試験 Core，SAF-I） 103
Table 5-5 治験薬投与期間（SJIA 併合データ，SAF） 103
Table 5-6 人口統計学的特性及びその他の特性（SJIA 併合データ，SAF） 105
Table 5-7 PT 別の有害事象発現割合（2 名以上）（G1302 試験，SAF） 106
Table 5-8 曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数（2 名以上）（G1302 試験，SAF） 107
Table 5-9 PT 別の有害事象発現割合（いずれかの群で 2 名以上）（GDE01T 試験パート I，SAF-I） 108
Table 5-10 曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上）（GDE01T 試験 Core，SAF-I） 109
Table 5-11 PT 別の有害事象発現割合（いずれかの年齢区分で 10%以上）（SJIA 併合データ，SAF） 110
Table 5-12 投与期間別の有害事象発現割合（G1302 試験，SAF） 112
Table 5-13 重篤な有害事象一覧（G1302 試験，SAF） 114
Table 5-14 重篤な有害事象一覧（GDE01T 試験パート I，SAF-I） 116
Table 5-15 重篤な有害事象一覧（GDE01T 試験パート II/LTE，SAF-I） 117

Table 5-16 重篤な有害事象（いずれかの年齢区分で 2%以上）（SJIA 併合データ，SAF） 118
Table 5-17 投与中止に至った有害事象発現割合（いずれかの年齢区分で 2%以上）（SJIA 併合データ，SAF） 120
Table 5-18 注目すべき有害事象発現割合（G1302 試験，SAF） 121
Table 5-19 注目すべき有害事象発現割合（GDE01T 試験 Core，SAF-I） 122
Table 5-20 注目すべき有害事象発現割合（SJIA 併合データ，SAF） 124
Table 5-21 臨床的に注目すべき血液学的検査値異常の基準に該当した被験者の割合（G1302 試験，SAF） 125
Table 5-22 臨床的に注目すべき血液学的検査値異常の基準に該当した被験者の割合（SJIA 併合データ，SAF） 126
Table 5-23 臨床的に注目すべき血液生化学的検査値及び尿検査値異常の基準に該当した被験者の割合（G1302 試験，SAF） 127
Table 5-24 臨床的に注目すべき血液生化学的検査値異常の基準に該当した被験者の割合（SJIA 併合データ，SAF） 129
Table 5-25 年齢別，性別，体重別の有害事象発現割合（いずれかの部分集団で 2 名以上）（G1302 試験，SAF） 131
Table 5-26 トシリズマブの治療歴有無別の有害事象発現割合（いずれかの部分集団で 2 名以上）（G1302 試験，SAF） 133
Table 5-27 Week 28 及び Week 48 の中間解析での有害事象の概要（G1302 試験，SAF） 135

図 一 覧

Figure 3-1 年齢で層別化した SJIA 患者及び AOSD 患者におけるカナキヌマブ曝露量の推定値 22
Figure 3-2 Week 8 及び Week 12 の DAS28-CRP ベースラインからの変化とカナキヌマブ濃度の推定値（三分位曝露範囲）の関係 24
Figure 3-3 Week 8 及び Week 12 の CRP 濃度とカナキヌマブ濃度の推定値（三分位曝露範囲）との関係 24
Figure 3-4 Week 8 及び Week 12 の Adapted ACR 達成率（LOM を問わない）とカナキヌマブ濃度の推定値（三分位曝露範囲）との関係 25
Figure 3-5 Week 8 及び Week 12 の活動性関節数（LOM を問わないベースラインからの変化率）とカナキヌマブ濃度の推定値（三分位曝露範囲）との関係 25
Figure 3-6 Week 12 の DAS28-CRP スコアと GDE01T 試験パート I に参加した患者（FAS I）の体重（kg）別のカナキヌマブ濃度 26
Figure 3-7 DAS28-CRP のベースラインからの変化量と Week 8 及び Week 12 のカナキヌマブ濃度の推定値の Emax モデル 27
Figure 4-1 試験デザイン（GDE01T 試験） 30

Figure 4-2 Adapted ACR 達成率の推移（G1302 試験，FAS-P） 51
Figure 4-3 DAS28-ESR スコアの推移（GDE01T 試験パート I，FAS-I） 63
Figure 4-4 DAS28-ESR による疾患活動性の推移（GDE01T 試験パート I，FAS-I） 64
Figure 4-5 年齢区分別の EULAR 基準による DAS28-CRP 改善率の推移（SJIA 併合データ，FAS） 66

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AIDA	AutoInflammatory Disease Alliance	—
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase (glutamic pyruvate transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
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 (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve or area under the curve	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積若しくは曲線下面積
AUCss	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve or area under the curve at steady state	定常状態における血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積若しくは曲線下面積
BL	baseline	ベースライン
BMI	body mass index	体格指数
BW	body weight	体重
CAPS	cryopyrin-associated periodic syndrome	クリオピリン関連周期性症候群
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire	小児期健康評価質問票
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
Cmaxss	maximal drug plasma (serum/blood) concentration at steady state	定常状態における最高血漿（血清／血液）中薬物濃度
Cminss	minimum drug plasma (serum/blood) concentration at steady state	定常状態における最低血漿（血清／血液）中薬物濃度
CP	chronic phase	慢性期
CRF	case report form	症例報告書
CRP	c-reactive protein	C 反応性蛋白
CSF	Colony-stimulating factor	コロニー刺激因子
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
CYP450	cytochrome P450	チトクローム P450
DAS	disease activity score	疾患活動性スコア
DI	Disability Index	—
DMARD	disease modifying anti-rheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
DRESS	drug rush with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
EB	Epstein-Barr	—
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	人工肺とポンプを用いた体外循環による治療
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Emax	maximum effect	最大効果
EQ-5D-5L	EuroQol-5 dimensions 5-level	—
ER	emergency room	救急（外来）室
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EU	European Union	欧州連合
EULAR	European alliance of associations for rheumatology	欧州リウマチ学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FAS-P	full analysis set-primary	最大の解析対象集団（主解析）
FAS-S	full analysis set-secondary	最大の解析対象集団（補助的解析）
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FMF	familial Mediterranean fever	家族性地中海熱
GC	glucocorticoid	副腎皮質ステロイド
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire - disease index	—
HDA	high disease activity	高疾患活動性
HIDS	hyper IgD syndrome	高 IgD 症候群
IA	interim analysis	中間解析
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	interleukin	インターロイキン
IR	infrared spectrometry	赤外分光法
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit normal	基準値下限
LOCF	last observation carried forward	—
LOM	Limitation of motion	—
LS	least squares	最小二乗
LTE	long term extension	—
MAS	macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MCS	mental component summary	精神的サマリースコア
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MKD	mevalonate kinase deficiency	メバロン酸キナーゼ欠損症
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NRS	numeric rating scale	—
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
PCS	Physical Component Summary	身体的サマリースコア
PtGA	Patient's Global Assessment of Disease Activity	被験者による疾患活動性の全般評価
PhGA	Physician's Global Assessment of Disease Activity	医師による疾患活動性の全般評価
PD	progressive disease	進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PRES	Paediatric Rheumatology European Society	小児リウマチ欧州協会
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses	—
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PSD	—	血漿と組織液間のカナキヌマブのクリアランス
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
RA	renin-angiotensin	レニン-アンジオテンシン
RAN	randomized population	ランダム化された対象集団
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SCE	Summary of Clinical Efficacy	臨床的有効性
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SF	Short Form	—
SFS	systemic feature score	—
SJIA	systemic-onset juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
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
ULN	upper limit normal	基準値上限
VA	visual acuity	視力
VAS	Visual Analogue Scale	ビジュアルアナログスケール
Vss	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積
WBC	white blood cell counts (leukocyte counts)	白血球数

用語の定義一覧

用語	定義
成人発症スチル病（AOSD）	成人期（16 歳以上）に初めて発症する，小児のスチル病［現在の全身型若年性特発性関節炎（SJIA）］と似た症状を呈する炎症性疾患
成人スチル病（ASD）	SJIA が成人期（16 歳以上）まで遷延した又は成人期に再発した患者及び 16 歳以上で初めて発症した AOSD の総称

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

本申請医薬品であるカナキヌマブは，全身型若年性特発性関節炎（SJIA）に対する適応を 2018 年 7 月に取得済みである（1.2 項）。今般，SJIA と同一疾患と考えられており，成人期（16 歳以上）に初めて発症する成人発症スチル病（AOSD）の有効性及び安全性が臨床試験成績から確認されたことから，AOSD を効能・効果とする一部変更申請を行う。

なお，本書で引用した論文は AOSD 及び成人スチル病（ASD）としての報告を含んでおり，疾患名は可能な限り原著に忠実に記載した。

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

AOSD は，成人期（16 歳以上）に初めて発症する，小児のスチル病（現在の SJIA）と似た症状を呈する炎症性疾患である。AOSD 及び SJIA が成人期（16 歳以上）まで遷延した又は成人期に再発した患者（以下，SJIA 成人移行例）を総称して，ASD と呼ぶ。AOSD は国内で難病指定されている希少疾患である。

AOSD は高熱，関節炎，及び皮疹等を特徴とする全身性炎症性疾患であり（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 2023），AOSD の病名は 1971 年に Eric Bywaters らが小児のスチル病（現在の SJIA）とよく似た臨床像を呈する成人 14 名を AOSD の呼称とともに報告したことに由来する（Bywaters 1971）。自己免疫疾患に関する調査研究班が実施した全国疫学調査によると，国内 ASD 患者数は 4,760 名，有病率は人口 10 万人あたり 3.7 名と推定されており，平均発症年齢 ± 標準偏差は 46 ± 19 歳（中央値 46 歳），男女比は 1：2.6 である。また，ASD 患者の 4.8%が SJIA の成人移行例，95.2%が AOSD であることから（Asanuma et al. 2015），国内 AOSD 患者数は約 4,500 名と推定される。一方，外国では ASD という疾患分類はなく，AOSD と SJIA をスチル病と総称している。AOSD 及び SJIA の遺伝的背景，臨床所見，検査所見，経過，治療反応性には共通点が多く（Jamilloux et al. 2015），サイトカインプロファイル及び遺伝子発現プロファイルにも類似性が認められる（Inoue et al. 2016，Nirmala et al. 2015）。このような背景から，欧州リウマチ学会（EULAR）では AOSD と SJIA は同一疾患とみなすべきと提言している（Fautrel et al. 2023）。

AOSD の発症原因は不明であるが，遺伝的要因を背景として感染症等の環境因子が引き金となってマクロファージ等の自然免疫系細胞が活性化し，それに伴いサイトカインが過剰産生されることが主たる病態と考えられている（Feist et al. 2018）。インターロイキン 1β（IL-1β）及び IL-18 は病態形成の中心となるサイトカインであり，自然免疫系細胞の活性化を介して炎症性サイトカイン［IL-6，IL-8，IL-17，腫瘍壊死因子（TNF）-α 等］の過剰産生や IL-1β 及び IL-18 自身のさらなる産生促進を引き起こすことにより多様な症状を呈する。

AOSD の主な症状は高熱（90%以上），関節痛（80%以上），及び皮疹（60%以上）であり，他にも咽頭痛，リンパ節腫脹，肝脾腫，高度の炎症所見［白血球（特に好中球）増多，ESR 亢進，

CRP 高値］，肝機能異常，及び高フェリチン血症等がみられる（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 2023）。しかし，AOSD には非典型的な臨床像が多く，疾患特異的な血清学的マーカーも明らかではないため，AOSD の診断は基本的には除外診断である。診断基準は Yamaguchi らの分類基準（感度 96.2%，特異度 92.1%）が国際的に頻用されており，国内外で一致している（Yamaguchi et al. 1992）。また，SJIA は「2 週間以上続く発熱（そのうち 3 日間は連続）を必須症状とし，一過性紅斑，全身性リンパ節腫張，肝脾腫，又は漿膜炎といった全身症状を伴う関節炎」と定義されており（Petty et al. 2004），Yamaguchi らの分類基準（Table 1-1）とも共通点が多く，除外診断が基本となる点で AOSD と SJIA の診断基準は概ね一致している。

Table 1-1　　Yamaguchi らの AOSD の分類基準

大項目	1) 発熱（39°C 以上，1 週間以上） 2) 関節痛（2 週間以上） 3) 定型的皮疹 4) 白血球増加（10,000 / mm³ 以上）及び好中球増加（80%以上）
小項目	1) 咽頭痛 2) リンパ節腫脹あるいは脾腫 3) 肝機能異常 4) リウマトイド因子陰性及び抗核抗体陰性
除外項目	1) 感染症 2) 悪性腫瘍 3) 膠原病
判定	合計 5 項目以上（大項目中 2 項目以上含む）ただし，除外項目は除く

AOSD の生命予後は一般的に良好であるが，活動期や再燃時には予後不良な重篤な合併症（MAS，播種性血管内皮凝固症候群，及び急性呼吸窮迫症候群等）を併発する場合がある。MAS は高サイトカイン血症によるマクロファージの異常活性化により血球貪食をきたす病態であり，発熱，肝脾腫，汎血球減少，肝機能障害，高フェリチン血症，血球貪食像等の臨床像を呈する。MAS は AOSD の 10%～15%に合併し（Asanuma et al. 2015，Qin et al. 2022），SJIA を対象とした調査では発症の契機は疾患活動性の増悪が 52%，感染症が 34%と報告されている（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 2023）。このため，疾患活動性を制御し，持続的にコントロールすることが AOSD の長期予後を改善する上で重要となる。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

1.1.2.1 目標適応症の治療法及び課題

AOSD は世界的にみても比較的まれな疾患であり，病態及び経過が多様であることから，これまでにランダム化比較試験で効果を証明した治療法はなく国際的な治療ガイドラインはないが，専門医の経験に基づくエキスパートコンセンサスが各国から提言されている（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 2023，Jamilloux et al. 2014）。AOSD の治療方針は国内外で概ね一致しており，SJIA の治療方針とも大きな違いはない。

AOSD の第一選択薬は副腎皮質ステロイド（以下，ステロイド）であり，ほとんどの患者では単球・マクロファージの活性化の抑制を目的としたステロイドの全身投与が行われる。ステロイドは中等量投与（プレドニン換算で 0.5 mg/kg/日程度）で有効な患者が多いが，高度の臓器障害（肝障害，間質性肺疾患，MAS，及び反応性血球貪食症候群等）を伴う場合や疾患活動性が高い重症患者では大量投与（プレドニン換算で 1 mg/kg/日程度）若しくはステロイドパルス療法が行われる（三村 2018，Jamilloux et al. 2014）。疾患活動性が制御［臨床症状（関節及び全身症状）の改善及び炎症所見の正常化］できればステロイドを徐々に減量するが，減量中又は一定用量での維持療法中に再燃する患者も少なくない。このため，ステロイドによる治療が長期に及ぶことが多く，感染症の増加，骨粗鬆症，大腿骨頭壊死等のステロイドによる副作用の懸念がある（Oray et al. 2016，van Staa et al. 2002）。

減量に難渋する場合や再燃を繰り返す等のステロイド治療抵抗性の患者では，疾患活動性／臨床症状の改善及びステロイドの減量を目的としてメトトレキサート（MTX）の併用が強く推奨されている。しかし，MTX は国内では AOSD に対する保険適用がなく，また特有の副作用（消化器症状，肝障害等）が知られていることから，使用にあたっては注意を払う必要がある。MTX が禁忌若しくは MTX 併用でも十分な治療効果が得られない場合はシクロスポリン等の免疫抑制薬の併用投与が有用な場合があるが，エビデンスレベルが低く，国内では保険適用がない。

ステロイド治療抵抗性や MTX 治療抵抗性の患者に対しては生物学的製剤の使用が考慮される。成人スチル病診療ガイドラインでは，IL-1 阻害薬，IL-6 阻害薬，TNF 阻害薬等の生物学的製剤が治療抵抗性 AOSD に有用であることが提案されているが（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 2023），国内で AOSD に対して保険適用のある生物学的製剤は IL-6 阻害薬のトシリズマブのみである。トシリズマブは国内で広く臨床使用されているものの，ステロイド治療抵抗性 AOSD 患者を対象とした国内医師主導試験の成績では主要評価項目である 4 週時の ACR50 達成率は 61.5%であり，十分な治療効果が得られない患者が少なからず存在する（亀田 2020）。また，トシリズマブ投与後に MAS を発症したとの報告が複数あること（Tsuchida et al. 2017，Kobayashi et al. 2011）に加え，最近のメタアナリシスの報告ではトシリズマブ投与後の MAS 発現割合が IL-1 阻害薬のアナキンラに比べて有意に高い（Adachi et al. 2023）との報告もあることから，MAS 発現に関連する安全性の懸念もある。さらに，トシリ

ズマブは 2 週間隔の点滴静注を必要とし，定期的な通院による患者への負担も懸念される（栗原 2016）。

一方，IL-1β は AOSD の病態形成の中心となるサイトカインであり（Feist et al. 2018），ドイツでは発症初期に活動性が高い AOSD に対しては IL-1 阻害薬が第一選択薬として使用可能とされている（Vordenbäumen et al. 2023）。イタリアでは，診断時に予後不良因子を有する AOSD に対し，ステロイドだけで効果不十分な場合に IL-1 阻害薬の早期使用が考慮され，IL-1 阻害薬で十分な治療効果が得られない又は IL-1 阻害薬で不耐容の関節症状を伴う場合は IL-6 阻害薬への切替えが考慮される（Giacomelli et al. 2023）。また，オランダでも，IL-1 阻害薬はステロイド未治療例を含めた AOSD 治療の初期段階における有効な治療法とされている（Leavis et al. 2023）。2023 年の EULAR では，SJIA 及び AOSD の診断，並びにマネジメントに関する推奨がまとめられ，治療目標（drug-free remission）を達成するための中間目標（ステロイドの低用量使用や不使用での臨床的な非活動性の達成等）とともに，ステロイドの長期使用を避けるべきことや診断確定後は IL-1 又は IL-6 阻害薬による治療を早期に，かつ優先的に開始すること等が提言されている。さらに，治療目標として，疾患活動性／臨床症状を改善し，持続的にコントロールすることが提案されている（Fautrel et al. 2023）。

以上のように，1）ステロイドの長期使用による副作用の問題，2）唯一の既承認薬であるトシリズマブでも十分な治療効果が得られない患者が存在することに加え，投与後の MAS 発症の懸念があること，3）ステロイドや MTX に治療抵抗性の AOSD に対して国内で使用可能な生物学的製剤はトシリズマブのみであり，外国で第一選択薬として臨床使用可能な IL-1 阻害薬が国内では未承認であること等，AOSD 治療におけるアンメットメディカルニーズはいまだ高く，これら治療上の課題を解決し得る新たな治療選択肢が実地医療の場で強く求められている。

1.1.2.2 申請医薬品の薬理学的特性

カナキヌマブは，免疫グロブリン G（IgG1/κ）アイソタイプの高親和性ヒト抗ヒトインターロイキン-1β（IL-1β）モノクローナル抗体であり，IL-1β に起因する炎症性疾患の治療薬として販売され，現在も開発中である。カナキヌマブは，ヒト IL-1β に特異的に結合することにより，IL-1β と IL-1 受容体（IL-1R）との相互作用を阻害し，IL-1β による遺伝子発現及び炎症性メディエーターの産生を抑制する。

1.2 臨床開発計画

カナキヌマブ（販売名イラリス，治験成分記号 ACZ885）は，クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）の適応で 2009 年 6 月に米国，2009 年 10 月に EU，2011 年 9 月に日本で承認された。さらに，家族性地中海熱（FMF），TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS），高 IgD 症候群／メバロン酸キナーゼ欠損症（HIDS/MKD）の適応で 2016 年 9 月に米国，同 12 月に日本，2017 年 2 月

に EU で承認された。SJIA の適応は 2013 年 5 月に米国，2013 年 8 月に EU，2018 年 7 月に日本で承認されている。

1.2.1 臨床開発計画の概略

1.2.1.1 外国での臨床開発計画

カナキヌマブのスチル病（AOSD 及び 2 歳以上の SJIA を含む）に対する適応拡大は日本に先立ち EU 及び米国で実施された。EU では，主に SJIA 併合データ（成人移行例を含む）の解析結果及び文献報告を基に臨床データパッケージを構築し，2016 年 8 月にスチル病の適応で承認を取得した。

米国では，[redacted]でのスチル病への適応拡大について 20[redacted]年に FDA と協議した。その結果，[redacted]が推奨された。GDE01T 試験はドイツの医療機関で 2012 年 6 月から実施され，活動性関節炎を有する AOSD 患者（18 歳以上 75 歳以下）を対象にカナキヌマブの有効性及び安全性を評価する，第 II 相，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検試験である。GDE01T 試験は AOSD が希少疾患のため被験者の組入れが難航し，68 名の目標被験者数を達成する前に被験者登録を終了した。最終的に 36 名の患者が ACZ885 群（19 名）又はプラセボ群（17 名）にランダム化され，それぞれカナキヌマブ 4 mg/kg（1 回最高用量 300 mg）又はプラセボを 4 週間ごとに皮下投与したときの有効性及び安全性が評価された。20[redacted]年[redacted]月に GDE01T 試験の総括報告書が作成された後，米国では 20[redacted]年[redacted]月にスチル病に対する適応拡大について再度 FDA と協議した。協議結果を踏まえ，[redacted]を基に 2019 年 12 月に適応拡大の申請を行い，翌年 6 月にスチル病の適応で承認を取得した。カナキヌマブは 2023 年 10 月時点で，世界 77 ヵ国で承認を取得している。

1.2.1.2 国内での臨床開発計画

カナキヌマブは国内で 2018 年 7 月に SJIA の適応を取得しており，SJIA 成人移行例については臨床使用可能である。また，米国では 2019 年 12 月には GDE01T 試験結果及び SJIA 併合データに基づいてスチル病への適応拡大を目的とした承認申請が行われた。この状況を受け，国内での AOSD の適応取得を目的とした追加の臨床試験として，ステロイドで効果不十分な日本人 AOSD 患者を対象にカナキヌマブの有効性及び安全性を評価する G1302 試験を計画した。

G1302 試験の実施にあたっては，医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，受付番号：[redacted]）を行い，試験デザイン及び臨床データパッケージについて受け入れ可能との見解が得られ，2021 年 3 月より試験を開始した。しかしながら，

COVID-19 感染拡大の影響や AOSD 患者を対象とした複数の他剤臨床試験との被験者組入れの競合，並びに想定よりもスクリーニング脱落率が高かった（30%程度→50%超）ことにより，被験者の組入れが難航した。そこで，登録期間の延長（1 年間から 2 年間に延長），実施施設の追加（12 施設から 18 施設に変更）等の方策を講じたが，変更後の登録期間内に目標被験者数 21 名の集積は見込めないと判断した。このような状況から，目標被験者数到達前の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点でデータカットオフし，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]も踏まえて，14 名に投与された時点で登録を中止することとした。G1302 試験の Week 28 の中間解析（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ）の結果，カナキヌマブは既存治療で効果不十分な日本人 AOSD 患者の疾患活動性及び臨床症状（関節症状，全身症状）を迅速かつ持続的に改善するとともにステロイド減量を可能とすることが確認された。また，日本人 AOSD 患者に対してカナキヌマブは良好な安全性プロファイルを示すことが確認された。

日本人でのカナキヌマブの有効性を評価する上で，先に述べた米国での承認申請データパッケージに含めた GDE01T 試験成績及び SJIA 併合データの利用を検討した。GDE01T 試験は，G1302 試験と比較して各国での承認状況の違いにより既存治療の種類に一部違いが認められたものの，両試験の主な選択基準・除外基準に大きな違いはなく（2.7.3-Table 6-2），いずれも疾患活動性が中程度以上で，かつ治験参加時点で疾患活動性が認められている AOSD 患者を対象としていた。両試験のその他の試験計画（有効性評価項目等）には，試験デザインや主要評価項目に違いがあるものの，両試験に共通する有効性評価項目が多く，AOSD の主な臨床症状である全身症状，関節症状，及び炎症所見を総合的に評価する点は同じである（Table 4-2）。また，両試験に組み入れられた被験者の背景は，DAS28-CRP や炎症所見（CRP，フェリチン）から G1302 試験で疾患活動性がやや高い傾向がみられたものの，全体として大きな違いはなかった。さらに，カナキヌマブの PK が疾患によらず日本人と非日本人で差がないこと（3 項），両試験で認められた有効性及び安全性の結果（4.6 項及び 5.8 項）にも大きな違いは見られなかったことも踏まえ，GDE01T 試験を日本人 AOSD 患者に対してカナキヌマブが有効かつ安全であることを支持する結果として利用することは可能であると考えた（1.13.2-2-[redacted]相談記録 照会事項回答書 3）。

SJIA 併合データについては，SJIA は AOSD と同一疾患と考えられ（1.1.1 項），両疾患の治療法に大きな違いがなく（1.1.2.1 項），治療反応性が類似している。また，SJIA 患者におけるカナキヌマブの PK プロファイル，有効性及び安全性について人種差は認められておらず（SJIA 申請時資料），かつカナキヌマブの PK プロファイルは AOSD 患者と SJIA 患者で類似している（Dunger-Baldauf et al. 2022）。さらに，SJIA 併合データの年齢別部分集団解析の結果から，カナキヌマブは 16 歳以上の SJIA 成人移行例に対しても有効かつ安全であり，G1302 試験と同様の結果が示された（4.7 項及び 5.8 項）。以上の結果を踏まえ，SJIA 併合データ（特に 16 歳以上の SJIA 成人移行例の結果）を日本人 AOSD 患者に対してカナキヌマブが有効かつ安全であることを支持する結果として利用することは可能であると考えた（1.13.2-2-[redacted]相談記録 照会事項回答書 4）。

臨床データパッケージについては，[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，受付番号：[redacted]）結果も踏まえ，Table 1-2 に示す G1302 試験，GDE01T 試験，及び本剤の SJIA 患者を対象とした併合データの臨床データ，並びに公表文献も含めた総合的な評価により，「既存治療で効果不十分な成人発症スチル病」の適応で承認申請を行うこととした。このうち，G1302 試験は現在も継続中であり，Week 48 までの中間報告書を 20[redacted]年[redacted]月に提出した。

なお，カナキヌマブは，2024 年 6 月に「既存治療で効果不十分な成人発症スチル病」を予定される効能又は効果として，希少疾病用医薬品の指定を受けた。

Table 1-2 臨床データパッケージ

地域	試験番号	相 試験デザイン	対象患者 被験者数 （目標/登録）	用法・用量	投与期間	評価項目	資料区分
国内	G1302	第 III 相 単群 非盲検	ステロイドで効果不十分な AOSD 患者 21/14 名	カナキヌマブ 4 mg/kg，4 週ごと（最高用量 300 mg/日）	48 週以上	有効性 安全性 PK/PD	評価
外国	GDE01T	第 II 相 プラセボ対照 二重盲検 医師主導試験	既存治療で効果不十分かつ活動性関節炎を有する AOSD 患者 Core 期：68/36 名 LTE 期：35/7 名	Core 期：カナキヌマブ 4 mg/kg，4 週ごと（最高用量 300 mg/日）又はプラセボ LTE 期：カナキヌマブ 4 mg/kg，4 週ごと（最高用量 300 mg/日）	2.5 年（完了） Core 期：24 週， LTE 期：2 年	有効性 安全性 PK/PD	評価
国内外	— 併合データ*	—	SJIA 有効性評価対象：418 名（うち日本人 19 名） 安全性評価対象：445 名（うち日本人 19 名）	カナキヌマブ 4 mg/kg，4 週ごと（A2203 試験では用法・用量が異なる）	—	有効性 安全性	—

G1302 試験は本承認申請時点で進行中である。本申請資料ではすべての被験者が 28 週及び 48 週の投与を完了するか，あるいは投与を中止するかのいずれか早い方までのデータを提示した（28 週のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，48 週のデータカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

*SJIA を対象とした国内外の G2305，G2301，G2301E1，G2306，G1301，A2203 試験のデータを併合した（A2203 試験は安全性併合解析のみに含まれる）。

1.2.2 試験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

以下に，評価資料である G1302 試験の試験デザイン，主要評価項目，目標被験者数の設定根拠を示す。なお，用法・用量及び投与期間の設定根拠は 4.2 項に示した。

試験デザイン

G1302 試験の計画時点でステロイド治療抵抗性の AOSD に対してトシリズマブが臨床使用可能であった。しかし，AOSD は極めてまれな疾患であり，かつステロイドに治療抵抗性を示す患者の割合は 42%～45%程度との報告（Gerfaud-Valentin et al. 2014）を踏まえると，トシリズマブを対照薬とする大規模な検証試験を実施することは困難であった。また，ステロイドで効果不十分な

AOSD患者は経過中に増悪や再燃を繰り返し，致死的で重篤な合併症（主にMAS）を併発するリスクがあることから，倫理的な観点も考慮し，プラセボを対照とする二重盲検試験の実施も困難と考えた。

以上のことから，G1302試験では単群の非盲検試験デザインを採用した。

主要評価項目

AOSDは関節炎のほか，高熱，一過性皮疹，リンパ節腫脹，肝脾腫等の全身症状を呈する疾患であることから，関節症状と全身症状が治療上重要な指標となる。しかしながら，G1302試験の計画時点でAOSDの関節症状及び全身症状に対して確立された評価指標はなく，先行実施されたGDE01T試験及びトシリズマブの国内医師主導試験では，DAS28-ESRやACR core set等の関節評価主体の評価指標が主要評価項目として設定されていた。一方，SJIAに対するカナキヌマブの過去の臨床試験で使用されたAdapted ACR Pediatric基準では，医師／被験者による全般評価，患者報告アウトカム，関節評価，CRP値，及び発熱の有無が含まれており，関節症状に加え，全身症状も包括的に評価し得る指標であった。このため，G1302試験ではSJIAの国内臨床試験（G1301試験）の評価指標（Adapted ACR pediatric 30）を参考に主要評価項目を設定した。両試験の主要評価項目達成基準をTable 1-3に示す。なお，Adapted ACR Pediatric 30達成基準に含まれる「動作制限がみられる関節数」は小児に特有な項目であるため，成人を対象とするG1302試験では当該項目を基準から除外した6項目をAdapted ACR達成基準の構成要素とした。

Table 1-3　主要評価項目達成基準

Adapted ACR 30達成基準（G1302試験）	Adapted ACR pediatric 30達成基準（G1301試験）
以下の基準1～5のうち3項目以上がベースラインから30%以上改善，かつ過去1週間以内に弛張熱がなく（体温38°C以下，基準6），基準1～5のうち30%以上の悪化が1項目以下	以下の基準1～6のうち3項目以上がベースラインから30%以上改善，かつ過去1週間以内に弛張熱がなく（体温38°C以下，基準7），基準1～6のうち30%以上の悪化が1項目以下
1. 医師による疾患活動性の全般評価	1. 医師による疾患活動性の全般評価
2. 被験者による疾患活動性の全般評価	2. 被験者又は保護者による疾患活動性の全般評価
3. 健康評価質問票（HAQ）によるDisability index	3. 小児の健康評価質問票（CHAQ）によるDisability index
4. 活動性関節炎がみられる関節数（68関節で疼痛／圧痛，66関節で腫脹を評価する）	4. 活動性関節炎がみられる関節数
5. CRP（mg/L）	5. 動作制限がみられる関節数
6. 過去1週間に弛張熱がない	6. CRP（mg/L）
	7. 過去1週間に弛張熱がない

目標被験者数

目標被験者数は，GDE01T試験データを参考にG1302試験でのWeek 8のAdapted ACR 30達成率を70%程度と仮定し，Adapted ACR 30達成率が40%以上であることを片側有意水準2.5%，検出力80%で示すことができる被験者数として21名と設定した。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請にあたり新たな生物薬剤学に関する試験は実施していない。国内ではカナキヌマブの注射液をバイアルに充填した製剤であるイラリス®皮下注射液 150 mg が市販されている。なお，日本人 AOSD 患者を対象とした国内第 III 相試験である G1302 試験，及びドイツで AOSD 患者を対象に実施された医師主導試験である GDE01T 試験ではいずれも市販製剤を使用した。

3 臨床薬理に関する概括評価

本申請にあたり新たな臨床薬理に関する試験は実施していない。

G1302 試験及び GDE01T 試験で，カナキヌマブを皮下投与したときの薬物動態学並びに薬力学を以下に示す。

3.1 薬物動態

3.1.1 G1302 試験

日本人 AOSD 患者にカナキヌマブ 4 mg/kg を 4 週間隔で皮下投与した。カナキヌマブの投与 1 回あたりの最高用量は 300 mg とした。2 回の中間解析（Week 28 及び Week 48）を実施し，本申請では Week 28（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）及び Week 48（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）までのデータを評価した。

Day 3，Day 15，Week 4，12，24，36，及び 48 にカナキヌマブ（PK）及び IL-1β（PD）濃度測定用の血清試料を採取した。Day 3，Day 15，Week 4，12，24，36 及び 48 における血清中カナキヌマブの濃度（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ，12.7 ± 8.14（n = 8），17.7 ± 5.49（n = 10），11.8 ± 4.14（n = 13），25.5 ± 12.6（n = 11），38.0 ± 22.0（n = 12），39.6 ± 21.7（n = 10），及び 40.8 ± 22.0 µg/mL（n = 7）であった。

3.1.2 GDE01T 試験

非日本人 AOSD 患者にカナキヌマブ 4 mg/kg を 4 週間隔で皮下投与した。カナキヌマブの投与 1 回あたりの最高用量は 300 mg とした。

Week 4，8，12，16，20 及び 24 にカナキヌマブ（PK）及び IL-1β（PD）濃度測定用の血清試料を採取した。Week 4，8，12，16，20 及び 24 における血清中カナキヌマブのトラフ濃度（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ，11.7 ± 4.41（n = 17），18.8 ± 7.93（n = 16），24.4 ± 9.58（n = 15），

26.2 ± 11.0（n = 12），25.9 ± 10.9（n = 12），及び 28.4 ± 11.5 µg/mL（n = 10）であった。トラフ値は G1302 試験の結果と類似していた。なお，カナキヌマブの薬物動態パラメータ及び曝露量は SJIA 患者と類似していた（3.1.3 項）。

3.1.3 母集団 PK 解析

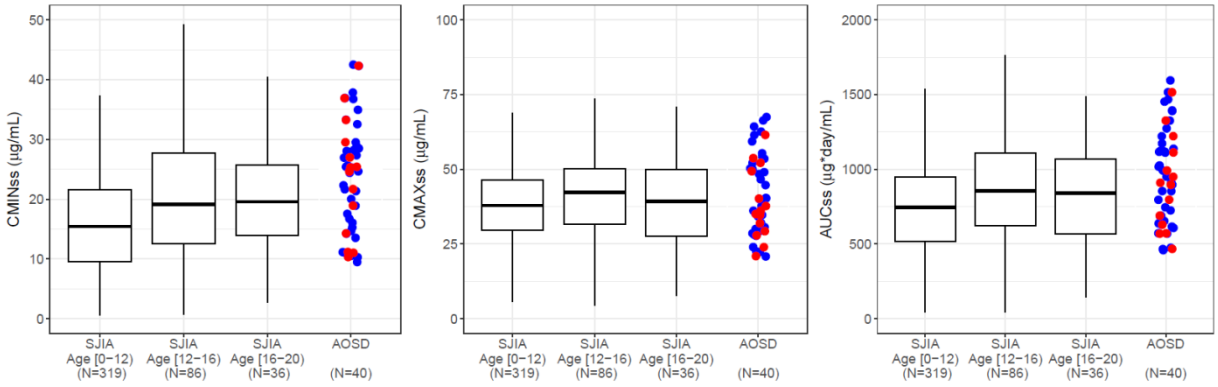
SJIA 患者の母集団解析モデルを用いて，G1302 試験（日本人 AOSD 患者，Week 28，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ）及び GDE01T 試験（非日本人 AOSD 患者）から得られた血清中カナキヌマブ濃度から PK パラメータのシミュレーションを行った（5.3.3.5-2-PPK-AOSD-Japanese）。

3.1.3.1 AOSD 患者のデータを用いた母集団 PK 解析

SJIA 患者の母集団 PK モデルにより，日本人及び非日本人の AOSD 患者における PK パラメータを推定した（5.3.3.5-2-PPK-AOSD-Japanese）。

SJIA 患者（Cminss，Cmaxss，AUCss）及び AOSD 患者における定常状態での曝露量の個々の推定値を Figure 3-1 に示す。曝露量の分布は日本人及び非日本人で重複しており，SJIA 患者と AOSD 患者の薬物動態は同様であった。また，日本人（平均体重 57.2 kg）及び非日本人（平均体重 74.1 kg）の CL 並びに Vss の母集団 PK モデルからの推定値の平均値はそれぞれ 0.199 L/day 並びに 6.18 L，及び 0.218 L/day 並びに 7.14 L であり，同様であった。

Figure 3-1 年齢で層別化した SJIA 患者及び AOSD 患者におけるカナキヌマブ曝露量の推定値



Source：PPK-AOSD-Japanese Figure 5-2

箱ひげ図：日本人及び非日本人 SJIA 患者の曝露量の推定値

- （赤）：日本人 AOSD 患者の曝露量の推定値（N = 14）
- （青）：非日本人 AOSD 患者の曝露量の推定値（N = 26）

箱の下限と上限は曝露量の 25%及び 75%パーセンタイルを，太線は中央値を，ひげの下限は 25%値－（四分位範囲の 1.5 倍）を下回らない範囲での最小値，ひげの上限は 75%値+（四分位範囲の 1.5 倍）を超えない範囲での最大値を示す。

3.2 薬力学

カナキヌマブはヒト IL-1β に結合することでその生物活性を中和し，結果としてカナキヌマブ-IL-1β 複合体が生成する。この複合体の消失は遊離型 IL-1β に比べて緩徐であるため，カナキヌマブが IL-1β に結合すると総 IL-1β 濃度（遊離型 IL-1β とカナキヌマブ-IL-1β 複合体の和）が上昇する。日本人及び非日本人患者にカナキヌマブを投与したいずれの試験でも総 IL-1β 濃度の大きな上昇が認められた。G1302 試験及び GDE01T 試験でカナキヌマブを皮下投与したときの総 IL-1β 濃度は，日本人及び非日本人 AOSD 患者で類似した挙動を示した（Table 3-1）。

Table 3-1 総 IL-1beta 濃度の記述統計量（G1302 試験，GDE01T 試験）

	血清中総 IL-1β 濃度 (pg/mL)					
	日本人 AOSD 患者 (G1302 試験)			非日本人 AOSD 患者 (GDE01T 試験)		
	n	Mean	(SD)	n	Mean	(SD)
ベースライン	14	0.254	0.449	NA	NA	NA
Week 4	11	75.0	74.5	16	52.7	61.9
Week 12	9	31.1	25.5	13	53.7	45.6
Week 24	10	53.2	48.7	10	85.2	104
Week 36	9	58.7	39.8	NA	NA	NA
Week 48	6	37.1	14.3	NA	NA	NA

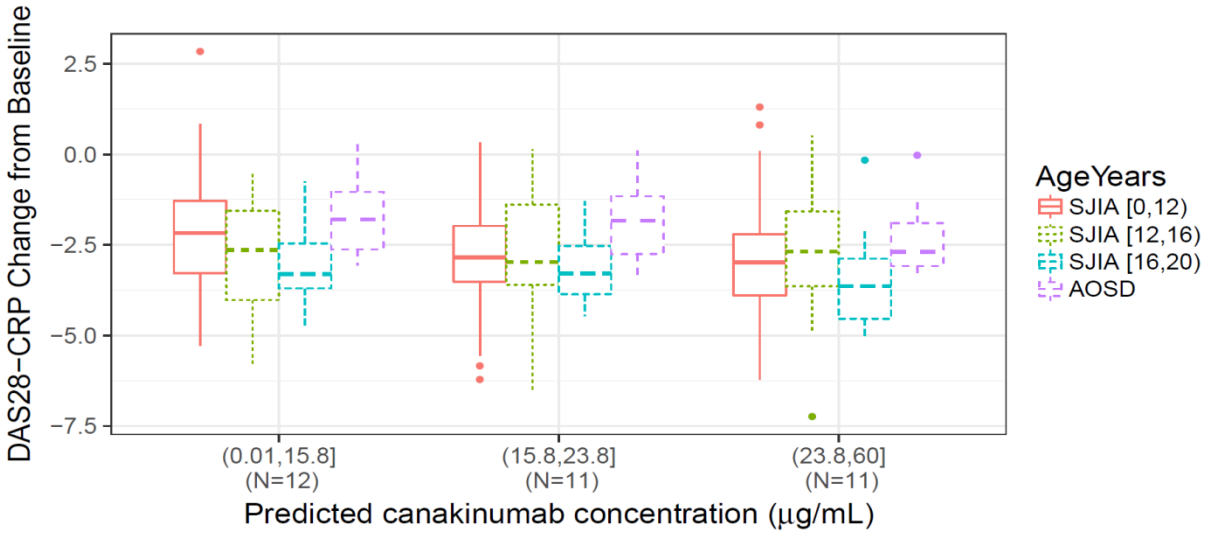
Source：G1302 試験 W48-Table 14.2-14.1，GDE01T 試験-Table 14.2-5.3，Table 14.2-5.4
NA：該当なし

3.3 曝露量-反応関係

GDE01T 試験で非日本人 AOSD 患者にカナキヌマブを皮下投与したときの曝露量-反応解析について以下に示す。

DAS28-CRP（Figure 3-2），CRP（Figure 3-3），Adapted ACR30 達成率［Limitation of Motion（LOM）を問わない，Figure 3-4］，及び活動性関節数（LOM を問わない，Figure 3-5）について検討した結果，概ね各年齢群の SJIA 患者と AOSD 患者で挙動は類似していた。

Figure 3-2 Week 8 及び Week 12 の DAS28-CRP ベースラインからの変化とカナキヌマブ濃度の推定値（三分位曝露範囲）の関係

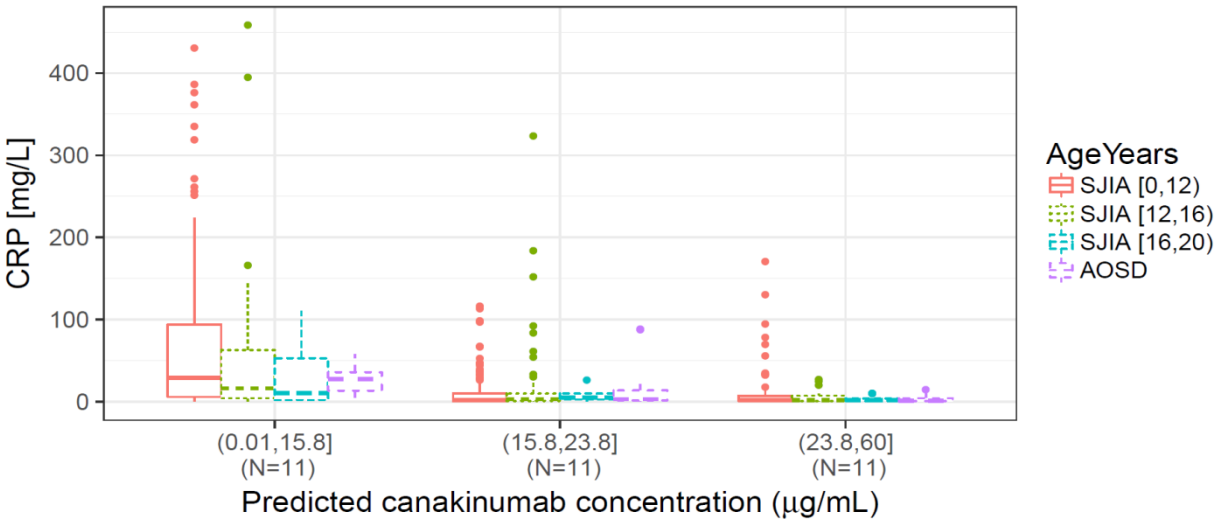


Source：PPK-AOSD-Figure 5-8

箱の下限と上限は曝露量の 25%及び 75%パーセンタイルを，太線は中央値を，ひげの下限は 25%値－（四分位範囲の 1.5 倍）を下回らない範囲での最小値，ひげの上限は 75%値+（四分位範囲の 1.5 倍）を超えない範囲での最大値，点は外れ値を示す。

N：各濃度における AOSD 患者数

Figure 3-3 Week 8 及び Week 12 の CRP 濃度とカナキヌマブ濃度の推定値（三分位曝露範囲）との関係

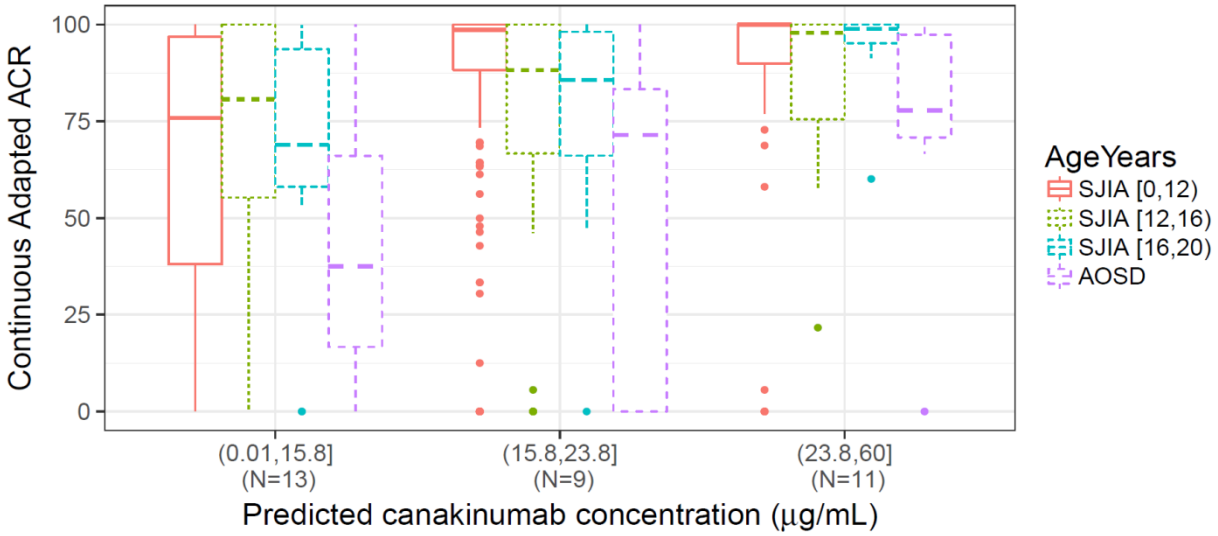


Source：PPK-AOSD-Figure 5-10

箱の下限と上限は曝露量の 25%及び 75%パーセンタイルを，太線は中央値を，ひげの下限は 25%値－（四分位範囲の 1.5 倍）を下回らない範囲での最小値，ひげの上限は 75%値+（四分位範囲の 1.5 倍）を超えない範囲での最大値，点は外れ値を示す。

N：各濃度における AOSD 患者数

Figure 3-4 Week 8 及び Week 12 の Adapted ACR 達成率（LOM を問わない）とカナキヌマブ濃度の推定値（三分位曝露範囲）との関係

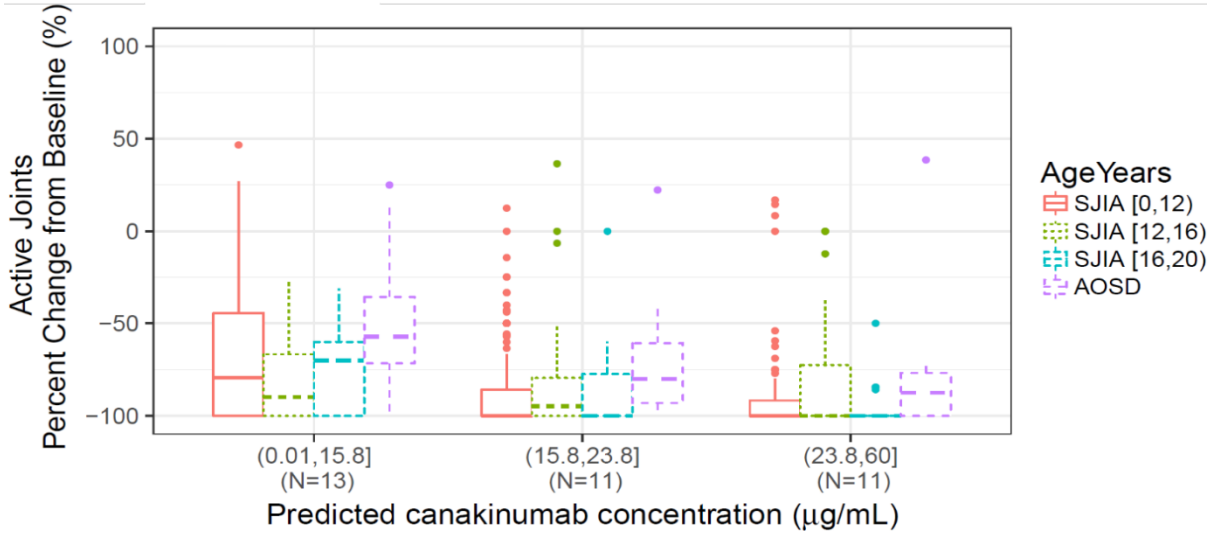


Source：PPK-AOSD-Figure 5-11

箱の下限と上限は曝露量の 25%及び 75%パーセンタイルを，太線は中央値を，ひげの下限は 25%値－（四分位範囲の 1.5 倍）を下回らない範囲での最小値，ひげの上限は 75%値+（四分位範囲の 1.5 倍）を超えない範囲での最大値，点は外れ値を示す。

N：各濃度における AOSD 患者数

Figure 3-5 Week 8 及び Week 12 の活動性関節数（LOM を問わないベースラインからの変化率）とカナキヌマブ濃度の推定値（三分位曝露範囲）との関係



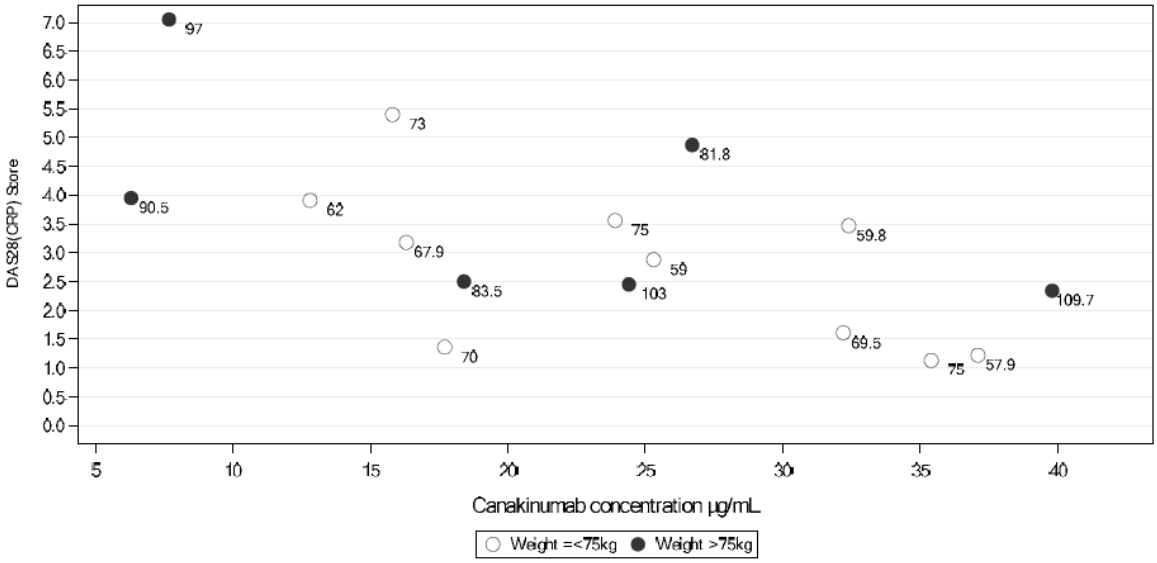
Source：PPK-AOSD-Figure 5-12

箱の下限と上限は曝露量の 25%及び 75%パーセンタイルを，太線は中央値を，ひげの下限は 25%値－（四分位範囲の 1.5 倍）を下回らない範囲での最小値，ひげの上限は 75%値+（四分位範囲の 1.5 倍）を超えない範囲での最大値，点は外れ値を示す。

N：各濃度における AOSD 患者数

GDE01T 試験で体重と曝露量及び反応との関係を評価したところ，300 mg 投与した体重が重い患者（75 kg超）は，体重換算用量4 mg/kgを投与した低体重患者（75 kg以下）と同程度の曝露量を示した（Figure 3-6）。体重による有効性プロファイルの差は認められなかった（4.4 項）。

Figure 3-6　Week 12 の DAS28-CRP スコアと GDE01T 試験パート I に参加した患者（FAS I）の体重（kg）別のカナキヌマブ濃度

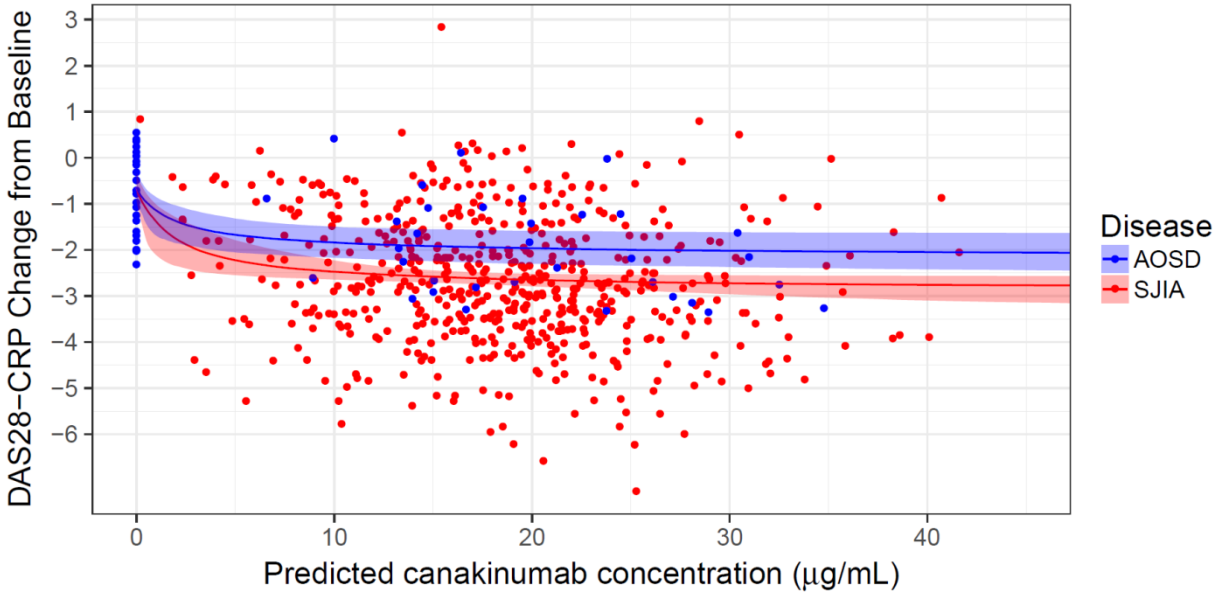


Source：GDE01T 試験-Figure 14.2-3.4

Emax モデルに基づく DAS28-CRP のベースラインからの変化量の解析（Figure 3-7）により，DAS28-ESRが曝露量反応解析における適切なバイオマーカーであると考える。カナキヌマブ濃度が高くなると曝露量-反応関係がプラトーに達した。

G1302 試験及び GDE01T 試験において，AOSD 患者に対するカナキヌマブの有効性及び安全性が確認されたことから，AOSD 患者集団における 4 mg/kg q4w（最大 300 mg）という投与レジメンが支持されると考える。

Figure 3-7　DAS28-CRP のベースラインからの変化量と Week 8 及び Week 12 のカナキヌマブ濃度の推定値の Emax モデル



Source：PPK-AOSD-Figure 5-9
実測値（点）及び Emax モデル適合（実線）を 90% CI とともに示す。

3.4　免疫原性

G1302 試験の Week 48（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ）で日本人 AOSD 患者 14 名から採取した 56 検体の抗 ACZ885 抗体（ADA）を測定した。ADA 陽性は確認されなかった（G1302 試験 W48-Listing 16.2.8-1.4）。

GDE01T 試験において，34 名から採取した 274 検体の抗 ACZ885 抗体（ADA）を測定した。スクリーニングアッセイでは 15/274 検体（5%）がカットポイントを上回ったが，確認分析では ADA 陽性は確認されなかった（GDE01T 試験-Listing 16.2.10-1.1）。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

AOSD 患者に対するカナキヌマブの有効性は，評価資料とした AOSD 患者対象の国内第 III 相試験（G1302 試験）の第 1 回中間解析（Week 28，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）及び外国第 II 相医師主導試験（GDE01T 試験）の最終解析の結果に基づき評価した。また，16 歳以上の成人移行例を含む SJIA の国内外 5 試験（G2305，G2301，G2301E1，G2306，及び G1301 試験）の有効性併合解析データ（以下，SJIA 併合データ）の年齢別解析の結果（Table 1-2），並びに公表文献の調査結果を参照した。

なお，審査中に得られた G1302 試験の第 2 回中間解析（Week 48，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の有効性の結果は，長期投与時の有効性成績として 4.5.1 項に要約し，詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部に添付する CSR に示す。

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

G1302 試験及び GDE01T 試験の試験デザインの概略を以下に，各試験の組入れ基準を含む詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.1.1.1 国内第 III 相試験（G1302 試験）

G1302 試験はステロイド療法で効果不十分な 16 歳以上の日本人 AOSD 患者を対象にカナキヌマブを 48 週以上投与したときの有効性，安全性，忍容性，及び PK/PD を評価する，非盲検，単群の第 III 相試験である。本試験はスクリーニング期（Day −28～ −1）及び治療期の 2 期で構成された。また，本試験はカナキヌマブの承認・市販時又は本試験の中止時（いずれか早い時点）まで継続することとした。

スクリーニング及びベースラインで選択基準を満たし，かつ除外基準に該当しない被験者は治療期に移行し，Day 1 にカナキヌマブ 4 mg/kg を 4 週間隔で皮下投与した。1 回の最高用量は 300 mg とした。なお，試験期間中は以下の薬剤の併用を許容した。

- 経口プレドニゾン（又は同等のステロイド）：ベースラインの 1 週間以上前から一定用量の経口ステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以上かつ 1.0 mg/kg/日以下，最高 60 mg/日）
  なお，治療期の 8 週までは一定用量とし，治療期の 8 週以降はステロイド漸減ガイドライン（Table 4-7）に従って漸減又は中止を可とした。
- 一定用量（最高 20 mg/m^2/週）のメトトレキサート（MTX），及び葉酸あるいはフォリン酸サプリメント
- 一定用量の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）（1 種類のみ）

国内での承認申請のために計 2 回の中間解析を計画した。第 1 回中間解析はすべての被験者が 28 週を完了又は 28 週までに中止した時点（いずれか早い時点）で実施し，第 2 回中間解析はすべ

ての被験者が 48 週を完了又は 48 週までに中止した時点（いずれか早い時点）で実施することとした。

G1302 試験の試験デザインの設定根拠は 1.2.2 項に示した。

4.1.1.2 外国第 II 相医師主導試験（GDE01T 試験）

GDE01T 試験は 18 歳以上 75 歳以下の AOSD 患者を対象にカナキヌマブを 2.5 年投与したときの有効性及び安全性を評価する，第 II 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照の医師主導試験である。本試験は，スクリーニング期，Core 期（パート I 及び II），及び LTE 期の 3 期で構成された（Figure 4-1）。

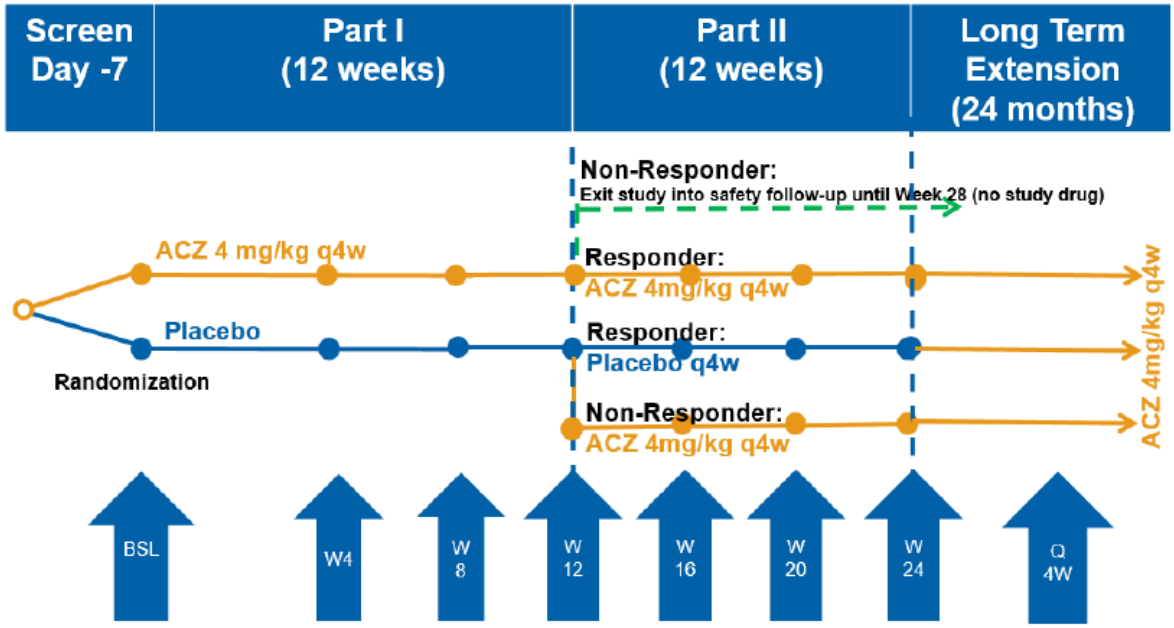
スクリーニング及びベースラインで選択基準を満たし，かつ除外基準に該当しない被験者は生物学的製剤の治療歴の有無及び試験実施医療機関を層別因子としてカナキヌマブ又はプラセボに 1：1 の比でランダム化された。Core 期のパート I ではランダム化された薬剤（カナキヌマブ 4 mg/kg 又は対応するプラセボ）を盲検下で 12 週間皮下投与した。なお，1 回の最高用量は 300 mg とした。いずれの群でも Week 12 で効果が認められた被験者（以下，レスポンダー）は Core 期のパート II でも盲検下でさらに 12 週間投与を継続した。一方，効果が認められなかった被験者（以下，ノンレスポンダー）の場合は ACZ885 群ではカナキヌマブの投与を中止し，プラセボ群ではカナキヌマブ 4 mg/kg の 4 週間隔の皮下投与に切り替えた。なお，レスポンダーは「DAS28-ESR スコアがベースラインと比較して 1.2 を超える改善」と定義した。

計 24 週の Core 期を完了したレスポンダーは 2 年間の LTE 期へ移行を可とした。

NSAIDs 及びステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以下）を併用している場合は，それぞれ少なくともランダム化前 2 週間及び 1 週間は用量の変更を不可とし，本試験参加期間中は可能な限り用量を変更しないこととした。

なお，本試験は被験者の組入れが難航し，目標被験者数を達成する前に被験者登録を終了し，早期中止した。

Figure 4-1　　試験デザイン（GDE01T 試験）



パート I：二重盲検下でカナキヌマブ又はプラセボを投与

パート II：Week 12 でレスポンダーの場合はパート I の薬剤を投与継続，Week 12 でノンレスポンダーの場合は ACZ885 群では投与中止（Week 28 まで安全性の追跡調査），プラセボ群ではカナキヌマブ 4 mg/kg の 4 週間隔投与に切替え

Long term extension（LTE 期）：パート II でレスポンダーの場合は LTE 期に移行可。疾患活動性寛解の基準（DAS28-ESR < 2.6，かつ連続する 2 回の来院で全身活動性の徴候が認められない）を満たした場合には Week 28（Visit 9）以降に 2 mg/kg（1 回最高用量 150 mg）の 4 週間隔投与に減量可。

試験デザインの設定根拠

AOSD 患者に対するカナキヌマブの有効性及び安全性を評価するためにプラセボを対照に 24 週間投与するデザインとした。ただし，倫理的な観点から，ACZ885 群及びプラセボ群ともに Week 12 での反応性を踏まえて以降の投与を変更可とするデザインとした。

4.1.1.3　SJIA 併合解析

1.2.1.2 項に示したように，AOSD 患者の有効性を評価する上で SJIA 患者の結果を参照することとした。参照のために 2 歳から 20 歳未満の SJIA 患者を対象に G1302 試験及び GDE01T 試験と同じ用法・用量であるカナキヌマブ 4 mg/kg を 4 週間隔で投与したときのカナキヌマブの有効性を検討する目的で国内外 5 試験を併合した（Table 4-1）。なお，併合解析に際し，カナキヌマブ投与時のデータのみを含めた。年齢区分別の有効性を評価するために，ICH-E11 ガイドラインで定義された小児の年齢区分を踏まえて「2 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 16 歳未満，16 歳以上」の部分集団別に結果を提示した。

併合解析に含めた臨床試験の概要は 2.7.3-Table 6-1 に示した。

Table 4-1 有効性の併合解析（SJIA 併合解析）

項目	対象試験	対象疾患／被験者数	試験期間	用法・用量
SJIA 併合データ	G2305 G2301 G2301E1 G2306 G1301	活動性全身症状を有する SJIA 患者（2 歳以上 20 歳未満） 418 名 • 2 - < 12：302 名 • 12 - < 16：82 名 • ≥ 16：34 名	最長 216 週	4 mg/kg（1 回最高用量 300 mg）を皮下投与

4.1.1.4 文献調査

AOSD に対するカナキヌマブの有効性及び安全性に関する公表文献情報について，米国での承認申請時資料に添付した Literature review結果，それ以降に公表された主要な文献報告，及び国内報告の概要を 4.8 項に示した。

4.1.2 有効性の評価方法

本項では臨床データパッケージに含めた G1302 試験，GDE01T 試験，及び SJIA 併合解析での有効性の評価方法を要約する。

4.1.2.1 評価項目

本書に提示した有効性評価項目の一覧を Table 4-2 に示す。

Table 4-2 有効性評価項目の一覧（G1302 試験，GDE01T 試験，及び SJIA 併合解析）

	G1302 試験	GDE01T 試験	SJIA 併合データ
疾患活動性			
Adapted ACR30 達成率	◎	—	—
Adapted ACR30/50/70/90/100 達成率	○	○	□
Adapted ACR component	○	○	□
ACR コンポーネント：活動性関節炎 [a)]	○	○	□
ACR コンポーネント：医師による疾患活動性の全般評価（PhGA）	○	○	□
ACR コンポーネント：被験者による疾患活動性の全般評価（PtGA）	○	○	□
ACR コンポーネント：Health Assessment Questionnaire-disability index（HAQ による機能障害指数）（HAQ-DI）	○	○	□（CHAQ-DI）
ACR コンポーネント：CRP [a)]	○	○	□
ACR コンポーネント：発熱 [a)]	○	○	□
DAS28-CRP	○	○	□
DAS28-ESR	—	◎	—
EULAR 基準による DAS28-CRP 改善率	○	○ (based on DAS28-ESR)	□

	G1302 試験	GDE01T 試験	SJIA 併合データ
炎症所見			
ACR コンポーネント：CRP	○	○	□
フェリチン	△	○	—
ESR	△	○	—
関節症状			
ACR コンポーネント：活動性関節炎	○	○	□
全身症状			
Systemic features score（SFS）	○	—	—
ACR コンポーネント：発熱	○	○	□
皮疹	○	—	—
ステロイド減量	○/△[b)]	—	—
健康関連 QOL			
EuroQol 5 dimensions 5-level（EQ-5D-5L）	△	—	—
Medical Outcome Short Form Health Survey（SF-36）	△	○	—
バイオマーカー			
Interleukin 6, Interleukin 18	△	—	—

◎：Primary endpoint，○：Secondary endpoint，△：Exploratory endpoint，□：SJIA 併合データを用いて解析した結果は各試験での Primary/Secondary endpoint を問わず「□」で表記，—：評価なし

a) Adapted ACR コンポーネントの構成要素。本書では ACR コンポーネントの項ではなく，それぞれ炎症所見，関節症状，及び全身症状の項で結果を示した。

b) Week 28 までの結果は Secondary endpoint，Week 28 以降は Exploratory endpoint とした。

PhGA：Physician global assessment

PtGA：Patient global assessment

CHAQ-DI：Childhood health assessment questionnaire-disability index

Adapted ACR 達成率及び Adapted ACR コンポーネント

Adapted ACR 達成基準は AOSD の関節症状及び全身症状を評価し得る総合的な指標である。

G1302 試験での Adapted ACR は以下のコンポーネントの基準 1～6 で構成された（Table 4-3）。Adapted ACR30/50/70/90/100 達成基準は，基準 1～5 の 5 項目のうち 3 項目以上がベースライン以降にそれぞれ 30%以上，50%以上，70%以上，90%以上，又は 100%改善し，かつ過去 1 週間に弛張熱（以下，発熱とする）がなく（基準 6），さらに基準 1～5 のうち 30%を超えて悪化した項目が 1 項目以下の場合と定義した。各コンポーネントの評価方法を Table 4-4 に示す。

GDE01T 試験及び SJIA 併合データに含まれる各試験では Adapted ACR は用いられず，それぞれ ACR 及び Adapted ACR pediatric を用いて評価されていた。そのため，ACR 又は Adapted ACR pediatric のコンポーネントを用いて，G1302 試験で用いた Adapted ACR を算出した。

Table 4-3 Adapted ACR 算出に用いたコンポーネント（G1302 試験，GDE01T 試験，及び SJIA 併合解析）

	G1302 試験	GDE01T 試験 a)	SJIA 併合データ b)
1	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（numerical rating scale: NRS 0 - 10 Scale で評価）c)	医師による疾患活動性の全般評価（0～100 mm VAS で評価）
2	被験者による疾患活動性の全般評価（被験者の全体的健康状態）（0～100 mm VAS で評価）	被験者による疾患活動性の全般評価（被験者の全体的健康状態）（NRS 0 - 10 Scale で評価）c)	被験者による疾患活動性の全般評価（被験者の全体的健康状態）（0～100 mm VAS で評価）被験者が高年齢の場合を除き，被験者の保護者が評価した。
3	HAQ-DI を用いて評価する身体機能障害指数	HAQ-DI を用いて評価する身体機能障害指数	CHAQ-DI を用いて評価する身体機能障害指数 18 歳未満の被験者はその保護者が，18 歳以上は保護者と被験者が評価した。
4	活動性関節炎がみられる関節数（68 関節で圧痛を，66 関節で腫脹を評価する）	活動性関節炎がみられる関節数（68 関節で圧痛を，66 関節で腫脹を評価する）	活動性関節炎がみられる関節数（75 又は 78 関節で圧痛を，73 又は 76 関節で腫脹を評価する）d)
5	炎症の臨床検査値：CRP（mg/L）	炎症の臨床検査値：CRP（mg/L）	炎症の臨床検査値：CRP（mg/L）
6	過去 1 週間の弛張熱の有無（口腔温，直腸温，又は腋窩温が 38 度を超える）	過去 1 週間の発熱の有無 e)	過去 1 週間の弛張熱の有無（口腔温又は直腸温が 38 度を超える）

a) GDE01T 試験では ACR を用いて評価した。
b) SJIA 併合に含まれる各試験では，Adapted ACR pediatric を用いて評価しており，「動作制限がみられる関節数」がコンポーネントに含まれる。
c) スコアに 10 を乗じて，G1302 試験/SJIA 併合と合わせた。
d) G1302 試験/GDE01T 試験で測定した関節のみを活動性関節炎の評価に用いた。
e) 試験実施時，発熱の具体的な定義はなかった。

Table 4-4 Adapted ACR コンポーネントの評価方法（G1302 試験）

各コンポーネントの基準	説明	スコアの解釈
1 医師による疾患活動性の全般評価（VAS）	医師が被験者の現在の状態を 0 mm（= 疾患活動性なし）～100 mm（= 極めて高度の疾患活動性）の VAS を用いて評価した。客観性を高めるために，評価担当の医師は，評価前に当該被験者の全体的健康状態の評価結果を確認してはならないこととした。	増加: 悪化 減少: 改善
2 被験者による疾患活動性の評価（被験者の全体的健康状態）（VAS）	被験者自身が，被験者の全体的健康状態の疾患活動性を 0 mm（= とてもよい）～100 mm（= とても悪い）の VAS を用いて評価した。	増加: 悪化 減少: 改善
3 HAQ-DI	HAQ-DI を用いて，被験者の身体能力，機能的状態，及び QOL を評価した。機能障害の下位尺度は，更衣，起床動作，食事，歩行，衛生，リーチ，握力，及び日常活動の 8 つに分類される一般的な日常生活動作を行う上での困難に関する 20 の多肢選択式の設問からなる。被験者は，「何の困難もない」～「できない」の 4 つの選択肢から回答を選択した。	増加: 悪化 減少: 改善
4 活動性関節炎がみられる関節数	活動性関節炎がみられる関節は，圧痛又は腫脹がある関節と定義し，68 関節で圧痛を，66 関節で腫脹を評価した。なお，関節の評価間に一貫性を持たせるため，全来院とも同じ評価者がこれらの評価を行うこととした。	増加: 悪化 減少: 改善
5 CRP	炎症の有無，その重症度，及び治療に対する反応をモニタリングするために CRPi を実施医療機関で測定した。	—
6 発熱の評価	AOSD による弛張熱（日中に数時間のみ持続する 38°C 超の口腔温，直腸温，又は腋窩温）の有無を評価した。各来院日には被験者日誌を被験者に配布し，発熱の開始時から消失の翌日までを記録することとした。	—

4.1.2.2 DAS28-CRP，DAS28-ESR

DAS28-CRP（ESR）は，圧痛及び腫脹関節数（28 関節中），CRP（ESR），並びに被験者による疾患活動性の全般評価に基づいて関節リウマチ（RA）の疾患活動性を測定する指標である（Prevoo et al. 1995，Wells et al. 2009）。

DAS28-CRP では，1）圧痛関節数（0～28），2）腫脹関節数（0～28），3）PtGA，及び 4）CRP（mg/L）の 4 項目を用いてスコアを算出した。上記に示す項目のうち 1 つでも欠測値があった場合は，スコアを欠測とした。DAS-ESR は，DAS-CRP と同じ 1）～3）の項目，並びに 4）ESR（mm/h）の計 4 項目を用いてスコアを算出した。GDE01T 試験では Week 12 の DAS28-ESR 改善率（ベースラインから 1.2 超改善した被験者の割合）を主要評価項目とした（4.1.4.2.1 項）。

また，DAS28-CRP 及び DAS28-ESR スコアを Table 4-5 に示す疾患活動性の定義に基づき評価した。

Table 4-5 DAS28-CRP 及び DAS28-ESR の疾患活動性の定義（G1302 試験及び GDE01T 試験）

	DAS28-CRP	DAS28-ESR [a)]
高疾患活動性	> 5.1	≥ 5.1
中疾患活動性	3.2 ≤，≤ 5.1	3.2 ≤，< 5.1
低疾患活動性	2.6 ≤，< 3.2	2.6 ≤，< 3.2
寛解	< 2.6	< 2.6
Extended remission	—	< 2.6 かつ連続する 2 回の Visit で Yamaguchi らの分類基準による全身活動性を認めない

Source：G1302 試験-16.1.1，GDE01T 試験-16.1.1

a) GDE01T 試験のみ

EULAR 基準による DAS28-CRP

EULAR 基準（Smolen et al. 2003）による DAS28-CRP は，測定時点の DAS28-CRP スコア，及びそのベースラインからの改善（Δ）に基づき，疾患の活動性を「Good response」，「Moderate response」，又は「No response」として評価した。

- Good response:
  ΔDAS28 > 1.2 and DAS28 at the timepoint ≤ 3.2
- Moderate response:
  ΔDAS28 > 1.2 and DAS28 at the timepoint > 3.2 or 0.6 < ΔDAS28 ≤ 1.2 and DAS28 at the timepoint ≤ 5.1
- No response:
  ΔDAS28 ≤ 0.6, or 0.6 < ΔDAS28 ≤ 1.2 and DAS28 at the timepoint > 5.1

4.1.2.3 炎症所見（CRP，ESR，フェリチン）

AOSD では炎症を反映して CRP 高値，ESR 亢進がみられ，疾患活動性を反映してフェリチンが増加する（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 2023）。これらの炎症所見は，炎症の有無や治療に対する反応をモニタリングするために，治験実施医療機関で測定した。

4.1.2.4 関節症状

Adapted ACR コンポーネントである活動性関節炎がみられる関節数，圧痛関節数，及び腫脹関節数に基づき評価した。各関節数の定義及び評価方法は Table 4-4 に示した。

4.1.2.5 全身症状

4.1.2.5.1 SFS

SFSは，5つの臨床症状（発熱，皮疹，リンパ節腫脹，肝脾腫，及び漿膜炎）と5つの臨床検査（ESR，CRP，白血球数，ヘモグロビン値，及び血小板数）の評価で構成される（Table 4-6）。それぞれの臨床症状及び臨床検査所見は下表の定義に基づき，1（所見あり）又は0（所見なし）にスコア化した。

Table 4-6 SFSにおける臨床症状及び臨床検査，並びに所見ありの定義（G1302試験）

	所見	1（所見あり）の定義
臨床症状	発熱	37.5°Cを超える体温が連続5日間以上にわたり少なくとも1日1回は認められた場合
	皮疹	発熱時に体幹及び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た場合
	リンパ節腫脹	部位を問わず1.5 cmを超えるリンパ節腫脹が認められた場合
	肝脾腫	超音波検査で肝腫大又は脾腫が認められた場合
	漿膜炎	漿膜炎が認められた場合
臨床検査	ESR	ベースライン：ESR ≥ 20 mm/h 投与期及び追跡調査期: ESRが上昇したか，ベースラインからの低下幅が30%未満である場合
	CRP	ベースライン：CRP ≥ 10 mg/L 投与期及び追跡調査期: CRPが上昇したか，ベースラインからの低下幅が30%未満である場合
	白血球数	ベースライン：白血球数 ≥ 12×10^9/L 投与期及び追跡調査期: 白血球数が増加したか，ベースラインからの減少幅が20%未満である場合
	ヘモグロビン値	ベースライン：ヘモグロビン ≤ 11 g/dL 投与期及び追跡調査期: ヘモグロビン値が低下したか，ベースラインからの上昇幅が20%未満である場合
	血小板数	ベースライン：血小板数 ≥ 400×10^9/L 投与期及び追跡調査期: 血小板数が増加したか，ベースラインからの減少幅が20%未満である場合

4.1.2.5.2 発熱

発熱はACRコンポーネントの1つである「過去1週間の弛張熱の有無」で評価した（Table 4-4）。

4.1.2.5.3 皮疹

皮疹はAOSDの主な臨床症状の一つであり，通常はサーモンピンク疹が発熱とともに発現するが，一過性であり，解熱時に消失する。身体所見に基づき皮疹の有無を，定型か非定型かを含めて評価した。ASD患者での定型皮疹は上述したサーモンピンク疹で，60%以上の患者にみられると報告されている（亀田 2020）。

一方の非定型皮疹は，頻度は不明ではあるが蕁麻疹様，ざ瘡様，中毒疹様の皮疹やびまん性紅斑が報告されている（荒井 他 2007）。

4.1.2.6 ステロイド減量

ステロイドは AOSD の治療における第一選択の治療であるが，ステロイドの長期使用により，感染症，骨粗鬆症，糖尿病等の副作用がみられることがある。G1302 試験では，組入れ時にステロイドを併用している被験者では，Week 8 以降試験終了時までの期間は，ステロイドの漸減又は中止を可とした。ステロイドの漸減又は中止の基準は漸減ガイドラインに従った（Table 4-7）。ステロイドの減量達成基準は，少なくとも Adapted ACR30 反応を達成し，かつ，以下のいずれかを満たす場合と定義した。

- ベースライン時の用量がプレドニゾン換算で 0.8 mg/kg/日を超えていた被験者では，0.5 mg/kg/日以下まで減量できた場合。
- ベースライン時の用量がプレドニゾン換算で 0.5 mg/kg/日以上 0.8 mg/kg/日以下であった被験者では，ベースラインから 0.3 mg/kg/日以上減量できた場合。
- ベースライン時の初期用量にかかわらず，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。
- ベースライン時の用量がプレドニゾン換算で 0.2 mg/kg/日以下であった被験者では，その量にかかわらず減量できた場合。

Table 4-7 ステロイド漸減ガイドライン

プレドニゾン（又は同等のステロイド）の用量	減量幅
> 0.1 mg/kg/日	0.1 mg/kg/日の用量に達するまで 1 週間につき 0.1 mg/kg ずつ減量する。
0.1 mg/kg/日	0.05 mg/kg/日に減量して投与を 1 週間実施する。
≤ 0.05 mg/kg/日	隔日投与（48 時間ごとの投与）を 2 週間実施したのち投与を中止する。

Source：G1302 試験-16.1.1

4.1.2.7 健康関連 QOL

EQ-5D は，成人の健康状態を評価するためにデザインされた，被験者が回答する質問票である。質問票は，5 つの尺度（移動の程度，身の回りの管理，普段の活動，痛み／不快感，不安／ふさぎ込み）の質問（EQ-5D-5 L）と，VAS に基づく全体的な健康状態の測定（EQ-VAS）から構成される。5 つの尺度では「問題なし，軽微な問題，中等度の問題，重大な問題，極度の問題」の 5 段階で，VAS では 100 を「最良の健康状態」，0 を「最悪の健康状態」として記入した。

SF-36 は，健康関連 QOL を測定する目的で広く使用されている，被験者が回答する質問票である。質問票は，8 つのサブスケール［身体機能，日常役割機能（身体），体の痛み，全体的健康感，活力，社会生活機能，日常役割機能（精神），心の健康］で構成されている。スコアが低い

ほど健康関連 QOL が低いと判断できる。サブスケールは身体的サマリースコアと精神的サマリースコアに分けて算出した。

4.1.2.8 バイオマーカー

バイオマーカーとして IL-6 及び IL-18 の推移を評価した。

AOSD では炎症を反映した炎症所見（4.1.2.3 項）のほか，血清 IL-18 が増加する（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 2023）。また，IL-6 は IL-1β 及び IL-18 とともに慢性炎症性疾患の病態形成に深く関与するとともに，急性期蛋白（CRP 等）の合成を促進すると報告されている（Feist et al. 2018，藤本，仲 2020）。

4.1.2.9 有効性評価項目の妥当性

G1302 試験での有効性の主要評価項目の設定根拠は 1.2.2 項に示した。疾患活動性及び臨床症状の改善が認められた場合はステロイドの減量が推奨されていることから，ステロイドの減量達成を副次評価項目として設定した。その他の有効性評価項目は，G1302 試験の計画時点で AOSD に対する確立した評価指標はなかったものの，AOSD は関節症状のほか，発熱及び皮疹等の全身症状を呈する疾患であること，並びに疾患の炎症所見を反映して CRP 及び ESR 等の炎症マーカーが高値又は亢進することから，SJIA を対象とした臨床試験も参考に Table 4-2 に示した評価項目を設定した。

4.1.3 解析対象集団

G1302 試験，GDE01T 試験，及び SJIA 併合解析の解析対象集団の定義を Table 4-8 に示す。

G1302 試験では，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で Week 28 の評価を完了又は中止していた 11 名を有効性の主解析の対象集団（以下，FAS-P）とし，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で Week 28 の評価を完了又は中止していた 14 名を有効性の補助的解析の対象集団（以下，FAS-S）とした。安全性の解析対象集団（SAF）は 14 名とした。

Table 4-8 解析対象集団の定義（G1302 試験，GDE01T 試験，及び SJIA 併合解析）

	解析対象集団	定義
G1302	最大の解析対象集団（FAS）	治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者
	- FAS-P	治験薬の投与を 1 回以上受け，かつ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で Week 28 の評価を完了又は中止していた被験者（11 名）
	- FAS-S	治験薬の投与を 1 回以上受け，かつ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で Week 28 の評価を完了又は中止していた被験者（14 名）
	安全性解析対象集団（SAF）	治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者
GDE01T	Randomized set（RAN）	ランダム化されたすべての被験者
	最大の解析対象集団（FAS-I）	ランダム化され，Core 期のパート I で治験薬の投与を 1 回以上受け，かつ以下の選択基準を満たしているすべての被験者

	解析対象集団	定義
		• AOSD と診断されている • スクリーニング時の DAS28-ESR が 3.2 以上
	最大の解析対象集団（FAS-II）	FAS-I のうち，Core 期のパート II で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者
	安全性解析対象集団（SAF-I）	ランダム化され，Core 期のパート I で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者
	安全性解析対象集団（SAF-II）	ランダム化され，Core 期のパート I 及びパート II で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者
	安全性解析対象集団（SAF-LTE）	LTE 期で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者
SJIA 併合解析	最大の解析対象集団（FAS）	G2305，G2301，G2301E1，G2306，又は G1301 試験で ACZ885 が 1 回以上投与されたすべての被験者

4.1.4 統計解析方法

本項では，評価資料とした G1302 試験及び GDE01T 試験の主要評価項目及び副次評価項目の解析方法を示す。

4.1.4.1 G1302 試験

有効性の主解析の対象集団は FAS-P とし，補助的解析の対象集団を FAS-S とした。本書には，主要評価項目及び重要な副次評価項目の統計解析手法を示し，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

4.1.4.1.1 主要評価項目

主要評価項目は Week 8 の Adapted ACR30 達成率とし，日本人 AOSD 被験者に対するカナキヌマブの治療効果を評価した。主要目的に基づき，主要な estimand を「カナキヌマブの投与中止の有無にかかわらず，一定用量のステロイドを使用したときのカナキヌマブの臨床症状に対する改善効果」と設定した（Table 4-9）。

Table 4-9 主要 estimand の構成要素（G1302 試験）

- 主要変数：Week 8 の Adapted ACR30 達成
- 対象集団：日本人の AOSD 被験者
- 関心のある治療：一定量のステロイドを使用した際のカナキヌマブ 4 mg/kg（最高 300 mg）の皮下投与
- 中間事象の取扱い：何らかの理由により治験薬の投与開始後最初の 8 週間でステロイドの増量，又はステロイドの静脈内投与があった場合，その被験者はノンレスポンダーとみなした（non-responder imputation）（複合ストラテジー）。また，何らかの理由により Week 8 以前での治験薬の投与が中止された場合でも，Week 8 の Adapted ACR30 の評価が得られた被験者は，得られた Adapted ACR30 評価を解析に含めた（治療方針ストラテジー）
- 要約指標：Week 8 に Adapted ACR30 を達成した被験者の割合

Week 8 に Adapted ACR30 を達成した被験者の割合（pACZ）について，正規近似による二項検定を用い，以下の仮説を検証した。

- H0: pACZ ≤ 0.40 vs. HA: pACZ > 0.40

有意水準は片側 2.5%とし，Adapted ACR30 を達成した割合，95%信頼区間，及び片側検定の p 値を算出した。なお，95%信頼区間は連続修正した Wald の漸近信頼区間を提示した。

中間事象に関連しない欠測データの取扱い

Week 8以降の Adapted ACR30の欠測値は，欠測の理由にかかわらず，ノンレスポンダーとして補完した（non-responder imputation）。

4.1.4.1.2 重要な副次評価項目

重要な副次評価項目は，ステロイドの減量成功とし，Week 28 でのステロイドの減量に成功した被験者数及びその割合を評価した。重要な副次目的に基づき，副次的 estimand を「Week 8～28 までのステロイドの減量に対するカナキヌマブの効果」と設定した。その構成要素を Table 4-10 に示す。

Table 4-10　副次 estimand の構成要素（G1302 試験）

主要変数：Week 28 のステロイドの減量成功 a)
対象集団：ベースライン時にステロイドを使用しており，Week 8 にカナキヌマブを投与された日本人の AOSD 被験者
関心のある治療：カナキヌマブ 4 mg/kg（最高 300 mg）の皮下投与
中間事象の取扱い：被験者が Week 8 から Week 28 までの間にステロイドの静脈内投与を受けた場合，当該被験者はステロイド減量の不成功例とみなした（non-responder imputation）（複合ストラテジー）。また，何らかの理由により，Week 8 以降に治験薬の投与を中止した場合でも，ステロイドの減量に関する Week 28 の評価を受けた場合は，得られたステロイドの減量評価を解析に含めた（治療方針ストラテジー）。
要約指標：Week 28 にステロイドの減量に成功した被験者の割合

a) 減量成功基準は 4.1.2.6 項に示した

FAS のうち，ベースライン時にステロイドを使用し，Week 8 にカナキヌマブの投与を受けた被験者を対象に，Week 28 にステロイドの漸減に成功した被験者数及びその割合を算出した。

中間事象に関連しない欠測データの取扱い

体重の欠測等の情報不足のためにステロイドの漸減成功を判定できない場合は，Week 8 から Week 28 までに得られた最後のデータで欠測値を補完した［last observation carried forward（LOCF）法］。

ステロイドの減量については，AOSD 患者でステロイドの 5 mg/日以上による治療が長期に及ぶ場合に副作用（感染症の増加，骨粗しょう症等）が発現しやすいと報告されていることから（難病情報センター 2024），5 mg/日未満への減量を達成した被験者の割合も算出した。

4.1.4.2 GDE01T 試験

有効性の解析対象集団は FAS-I とした。本書には，主要評価項目及び重要な副次評価項目の統計解析手法を示し，その他の有効性評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

4.1.4.2.1 主要評価項目

有効性の主要評価項目は，Week 12 における臨床的に重要な疾患活動性の低下とした。なお，臨床的に重要な疾患活動性の低下を「DAS28-ESR のベースラインからの変化量が 1.2 を超える低下」と定義した。DAS28-ESR の詳細は，4.1.2.2 項に示した。DAS28-ESR（以下では DAS28_と表記）の算出方法を以下に示す。

$$DAS28_ = 0.56 * \sqrt{gs28sum_} + 0.28 * \sqrt{gw28sum_} + 0.7 * \ln(lbbsg_) + 0.14 * patur_$$

*gs28sum_*: 28 tender joint count, *gw28sum_*: 28 swollen joint count

*lbbsg_*: ESR mm/h, *patur_*: patient global assessment of disease activity

Week 12 の DAS28-ESR のベースラインからの変化量を算出するにあたり，ベースライン値が欠測である場合はスクリーニング値を用いた。また，Week 12 の DAS28-ESR が欠測の被験者は，ノンレスポンダーとみなした（non-responder imputation）。

パート I の DAS28-ESR に基づくレスポンダーの割合に対して，片側 Fisher's exact test を用いて以下の仮説を検証し，ACZ885 群とプラセボ群を比較した。レスポンダーとは「ベースラインからの変化量が 1.2 を超える低下」と定義した。

- H0: p1 − p0 <= 0 versus HA: p1 − p0 > 0

ここで，p1 は AZC885 群のレスポンダーの割合，p0 はプラセの群のレスポンダーの割合を示す。帰無仮説は，カナキヌマブがプラセボに対し優越性がないである。

有意水準は片側 2.5%とし，各群のレスポンダーの割合，オッズ比，及びリスク差とその 95%信頼区間（正確な二項検定法）を示した。

補足的解析

主要評価項目の補足的解析として，FAS-I 集団を対象に，DAS28-ESR 反応割合について，生物学的製剤の治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析し，ACZ885 群とプラセボ群を比較した。レスポンダー数及びその割合を，投与群並びに生物学的製剤の治療歴の有無別に要約するとともに，オッズ比とその 95%CI，並びに p 値を算出した。

その他の副次評価項目の統計解析手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

4.2 用法・用量設定の根拠

4.2.1 G1302 試験

G1302 試験での用法・用量は，以下の根拠に基づき，カナキヌマブ 4 mg/kg を 4 週間隔で皮下投与とし，1 回の最高用量は 300 mg とした。

- 本試験で設定した用法・用量は，既承認の SJIA の用法・用量と同一である。国内外で SJIA 患者を対象に実施された臨床試験及び市販後データでは，当該用法・用量の安全性プロファイルは良好で，日本人患者と非日本人患者で有効性，安全性，及び PK/PD に明らかな差は認められていない（5.3.6-1-PSUR: 01 Jul 2018 - 30 Jun 2021）。
- SJIA 患者を対象とした当該用法・用量を用いた臨床試験の併合データの結果から，年齢区分（2 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 16 歳未満，16 歳以上）を問わず，カナキヌマブの有効性及び安全性が確認された。SJIA と AOSD は同一疾患と考えられていることから，AOSD 患者でも SJIA と同程度の有効性が期待できる。
- 当該用法・用量を用いて AOSD 患者を対象に実施された GDE01T 試験では，ACZ885 群において，DAS28-ESR や ACR 反応等の複数の有効性評価項目でプラセボ群より改善する傾向が認められた。GDE01T 試験と SJIA 患者を対象とした併合データを比較した結果，カナキヌマブ投与による Adapted ACR30 達成率は AOSD 患者と SJIA 患者で同程度であった。
- GDE01T 試験において，AOSD 患者に当該用法・用量でカナキヌマブを投与したときの安全性プロファイルは，SJIA 併合データ及び承認された他の適応と一致しており，新たな安全性シグナルは認められなかった。

4.2.2 GDE01T 試験

上述したように SJIA と AOSD は同一疾患であり，IL-1β は両疾患の病態形成の中心となるサイトカインであることを考慮し，当該試験での用法・用量は SJIA 患者を対象とした臨床試験で有効性及び安全性が確認されている 4 mg/kg を 4 週間隔で皮下投与，かつ 1 回の最高用量は 300 mg とした（Ruperto et al. 2012）。当該用法・用量の適切性は，SJIA 患者を対象とした第 II 相用量設定試験である A2203 試験でも確認されている。

4.3 目標適応症に対する有効性

4.3.1 被験者の内訳，人口統計学的特性及びその他の特性

4.3.1.1 被験者の内訳

4.3.1.1.1 G1302 試験

被験者の内訳を Table 4-11 に示す。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で計 26 名がスクリーニングされ，うち 14 名に治験薬が投与された。11 名が投与を継続しており，3 名が治験薬の投与を中止した。中止理由の内訳は，治療効果不十分が 2 名，治験担当医師の判断が 1 名であった。なお，14 名中 12 名が Week 28 の評価を完了した。

本試験は被験者の組入れが難航し，登録期間延長及び組入れ促進策等を実施したが，目標被験者数（21 名）の達成は見込めないとの判断から 14 名で組入れを終了した。当該組入れ終了の決定に際しては，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]を踏まえて治験依頼者が判断した。

治験薬が投与された 14 名を安全性解析対象集団（SAF）とした。また，有効性の主要解析には，14 名（FAS-S）のうち，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で Week 28 の評価を完了又は中止していた 11 名（FAS-P）のデータを用いた。

Table 4-11　　被験者の内訳（G1302 試験，SAF）

Disposition/Reason	ACZ885 N = 14 n (%)
Screened	26
Treated	14
Ongoing	11 (78.6)
Discontinued treatment epoch	3 (21.4)
Primary reason for discontinuing treatment phase	
PHYSICIAN DECISION	1 (7.1)
UNSATISFACTORY THERAPEUTIC EFFECT	2 (14.3)

Source：G1302 試験-Table 14.1-1.2，Table 14.1-2.1
N = total number of patients in the treatment group.
n = number of patients observed.
Week 28 Interim Analysis (Cut-off: 13SEP2023)

4.3.1.1.2 GDE01T 試験

計 41 名がスクリーニングされ，うち 36 名がランダム化された（ACZ885 群 19 名，プラセボ群 17 名）。本試験は被験者の組入れが難航し，目標被験者数（68 名）の達成は困難な状況であったため研究責任医師の判断で，36 名で組入れを終了した（Table 4-12）。

ACZ885 群の 17 名（89.5%），プラセボ群の 14 名（82.4%）がパート I（12 週間）を完了し，それぞれ 2 名（10.5%），3 名（17.6%）がパート I 期間中に中止した。中止理由は，ACZ885 群の 2 名はいずれも有害事象（重篤な有害事象：肝毒性 1 名，脳虚血 1 名）であり，プラセボ群の 3 名はいずれも治験担当医師の判断であった。

パート I を完了した被験者のうち，ACZ885 群の 5 名は Week 12 でノンレスポンダー，プラセボ群の 2 名は治験担当医師の判断（いずれも詳細不明），1 名はその他（2 回連続での投与忘れ）のためパート II に移行しなかった。結果としてパート II 移行例は ACZ885 群で 12 名，プラセボ群で 11 名であった。なお，プラセボ群の 11 名中 7 名はパート I でノンレスポンダーと判断され，パ

ートIIではACZ885に切り替えた。他の4名はレスポンダーと判断され，パートIIでも盲検下でプラセボが投与された。したがって，パートIIでのACZ885投与例は19名（ACZ885継続投与：12名，プラセボからの切替え：7名），プラセボ投与例は4名であった。すべての被験者がパートIIを完了した。

LTE期には7名（ACZ885群：4名，プラセボ群：3名）が移行し，全被験者にACZ885が投与された。いずれの被験者も試験の早期中止のためACZ885の投与を中止した。

Table 4-12　　被験者の内訳（GDE01T試験，RAN）

Disposition/Reason	ACZ885 N = 19 n (%)	Placebo N = 17 n (%)	Total N = 36 n (%)
Entered Part I	19	17	36
Completed Part I	17 (89.5)	14 (82.4)	31 (86.1)
Completed Part I and entered Part II	12 (63.2)	11 (64.7) a)	23 (63.9)
Completed Part I and did not enter Part II	5 (26.3)	3 (17.6)	8 (22.2)
Per-protocol: ACZ non-responders	5 (26.3)	0	5 (13.9)
Physician decision	0	2 (11.8)	2 (5.6)
Other reason (missed 2 consecutive doses)	0	1 (5.9)	1 (2.8)
Discontinued Part I (prior to Week 12)	2 (10.5)	3 (17.6)	5 (13.9)
Death	0	0	0
Adverse Event (s)	2 (10.5)	0	2 (5.6)
Physician decision	0	3 (17.6)	3 (8.3)
Entered Part II	12 (63.2)	11 (64.7) a)	23 (63.9)
Completed Part II	12 (63.2)	11 (64.7)	23 (63.9)
Entered LTE	4 (21.1)	3 (17.6)	7 (19.4)
Completed LTE	0	0	0
Discontinued LTE	4 (21.1)	3 (17.6)	7 (19.4)
Death	0	0	0
Adverse Event (s)	0	0	0
Other (premature termination of study)	4 (21.1)	3 (17.6)	7 (19.4)

Source：GDE01T試験-Table 14.1-1.1，Listing 16.2.1-1.1

N = total number of patients in the treatment group.

n = number of patients observed.

The primary reason for discontinuation as given by the investigator on the study completion eCRF was summarized.

Number of patients entering the respective parts of the study was used as denominator for relative frequencies.

パートI：12 weeks，パートII：12 weeks，LTE = Long term extension：24 months

a) 11名中7名がパートIでノンレスポンダーと判断され，パートIIでACZ885が投与された。

プラセボ群の2名がWeek 4にACZ885を誤投与されたため，有効性はプラセボ群，安全性はACZ885群として評価した。また，ACZ885群の1名が組入れ後に診断名をWhipple病に変更されたためFAS-Iからは除外したが，SAF-IのACZ885群には含めた。したがって，SAF-IはACZ885群21名（19＋2名）及びプラセボ群15名（17－2名），FAS-IはACZ885群18名（19－1名）及びプラセボ群17名とした（Table 4-13）。FAS-IIはFAS-Iに含まれ，かつパートIIで治験薬の投与を1回以上受けた23名とした。

Table 4-13 解析対象集団（GDE01T 試験，RAN）

	ACZ885 n	Placebo n	Placebo→ACZ885 n	Total n
Part I				
SAF-I	21[a)]	15	—	36
FAS-I	18 [b)]	17	—	35
Part II				
SAF-II	14	2	7	23
FAS-II	12	4	7	23
SAF-LTE	6*	0	1	7

Source：GDE01T 試験-Table 14.1-2.1，Table 14.1-2.2

n = number of patients.

a) プラセボ群の 2 名は ACZ885 が誤投与されたため，SAF-I の ACZ885 群に含めた。

b) ACZ885 群の 1 名は組入れ後に Whipple 病と確定診断されたため FAS-I の有効性評価から除外した。

4.3.1.1.3 SJIA 併合データ

有効性の併合解析には国内外 5 試験（G2305 試験，G2301 試験，G2301E1 試験，G2306 試験，及び G1301 試験）を，安全性の併合解析には上記の 5 試験に加えて外国 A2203 試験を含めた。なお，G2305 試験，G2301 試験，G2301E1 試験，及び G2306 試験では試験間の移行を許容していたため，併合データセットでは複数の試験に含まれている被験者は 1 名とカウントとし，計 418 名を FAS，計 445 名を SAF とした。

4.3.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

4.3.1.2.1 G1302 試験

FAS-P 及び FAS-S（SAF と同一）における人口統計学的特性及びその他の特性を Table 4-14 に示す。

FAS-P の年齢の中央値（範囲，以下同様）は 44.0（27～74）歳であり，18～45 歳の被験者が半数以上（54.5%）を占めた。女性の割合が多く（63.6%），すべて日本人被験者であった。

罹病期間は 1.61（0～8）年であり，ベースラインの圧痛関節数及び腫脹関節数はそれぞれ 8.0（2～66）箇所及び 4.0（0～9）箇所であった。ベースラインの医師による疾患活動性の全般評価（PhGA），被験者による疾患活動性の全般評価（PtGA），及び HAQ による機能障害指数（HAQ-DI）はそれぞれ 68.0（51～90） mm，77.0（27～100） mm，及び 0.63（0.0～2.3）であった。CRP は 232.86（75.0～1080.7） mg/L，フェリチンは 975.50（25.1～19043.2） µg/L であった。ベースラインのステロイドの 1 日投与量は 20.00（10.0～30.0） mg/日であり，被験者の約半数（5 名）は生物学的製剤の治療歴を有していた。トシリズマブの使用例は 5 名（45.5%）であった。

人口統計学的特性及びその他の特性は，FAS-P と FAS-S（又は SAF）で大きな違いはなかった。

Table 4-14 人口統計学的特性及びその他の特性（G1302 試験，FAS-P / FAS-S / SAF）

Variable		ACZ885 (FAS-P) N = 11	ACZ885 (FAS-S / SAF) N = 14
Age (years)	Mean (SD)	49.2 (17.29)	50.7 (18.23)
	Median (min, max)	44.0 (27, 74)	48.5 (27, 74)
Age group (years), n (%)	< 18	0	0
	≥ 18 - < 45	6 (54.5)	7 (50.0)
	≥ 45 - < 65	2 (18.2)	2 (14.3)
	≥ 65	3 (27.3)	5 (35.7)
Sex, n (%)	Male	4 (36.4)	4 (28.6)
	Female	7 (63.6)	10 (71.4)
Race, n (%)	Asian - Japanese	11 (100)	14 (100)
Weight (kg)	Median (min, max)	52.10 (41.0, 84.2)	51.95 (41.0, 84.2)
BMI (kg/m^2)	Median (min, max)	22.20 (15.6, 36.4)	21.30 (15.6, 36.4)
Time since AOSD diagnosis (years)	Mean (SD)	2.49 (2.505)	2.31 (2.366)
	Median (min, max)	1.61 (0.0, 8.0)	1.48 (0.0, 8.0)
Number of active joint count (tender and/or swollen)	Mean (SD)	14.0 (18.49)	13.5 (16.26)
	Median (min, max)	8.0 (2, 66)	9.5 (2, 66)
68 tender joint count	Mean (SD)	13.5 (18.70)	13.1 (16.45)
	Median (min, max)	8.0 (2, 66)	9.0 (2, 66)
66 swollen joint count	Mean (SD)	4.2 (2.99)	4.1 (2.66)
	Median (min, max)	4.0 (0, 9)	4.0 (0, 9)
Physician's assessment of disease activity (VAS mm)	Mean (SD)	68.9 (10.09)	68.4 (9.21)
	Median (min, max)	68.0 (51, 90)	68.0 (51, 90)
Patient's assessment of overall well-being (VAS mm)	Mean (SD)	71.2 (20.68)	69.9 (22.62)
	Median (min, max)	77.0 (27, 100)	77.0 (26, 100)
Participant's assessment of pain (VAS mm)	Mean (SD)	61.2 (30.92)	60.6 (31.74)
	Median (min, max)	68.0 (10, 100)	70.5 (10, 100)
HAQ disability score	Mean (SD)	1.10 (0.871)	1.23 (0.808)
	Median (min, max)	0.63 (0.0, 2.3)	1.63 (0.0, 2.3)
Standardized CRP (mg/L)	Mean (SD)	374.61 (345.212)	399.33 (326.331)
	Median (min, max)	232.86 (75.0, 1080.7)	260.71 (75.0, 1080.7)
Intermittent fever due to AOSD, n (%)	Yes	11 (100)	14 (100)
DAS28-CRP	Mean (SD)	5.90 (1.045)	5.90 (0.954)
	Median (min, max)	5.97 (4.1, 7.4)	6.11 (4.1, 7.4)
Ferritin (μg/L)	Mean (SD)	4669.84 (6247.292)	4237.81 (5622.888)
	Median (min, max)	975.50 (25.1, 19043.2)	1302.55 (25.1, 19043.2)
Systemic feature score	Mean (SD)	4.5 (1.81)	4.4 (1.60)
	Median (min, max)	4.0 (2, 8)	4.0 (2, 8)
Rash [a)], n (%)	Yes	3 (27.3)	4 (28.6)
Corticosteroid dose at baseline (mg/day)	Mean (SD)	20.00 (6.325)	20.36 (6.924)
	Median (min, max)	20.00 (10.0, 30.0)	20.00 (10.0, 30.0)
Corticosteroid dose at baseline (mg/kg/day)	Mean (SD)	0.37 (0.158)	0.38 (0.165)
	Median (min, max)	0.39 (0.1, 0.7)	0.41 (0.1, 0.7)

Variable		ACZ885 (FAS-P) N = 11	ACZ885 (FAS-S / SAF) N = 14
Corticosteroid level (mg/kg/day), n (%)	≤ 0.2	2 (18.2)	3 (21.4)
	> 0.2 - < 0.5	8 (72.7)	9 (64.3)
	≥ 0.5 - ≤ 0.8	1 (9.1)	2 (14.3)
Previous biologic-DMARD [b] use, n (%)	Yes	5 (45.5)	7 (50.0)
Tocilizumab	Yes	5 (45.5)	7 (50.0)

Source：G1302 試験-Table 14.1-3.1～Table 14.1-3.4

記述統計量の算出に用いた n 数は特に明記しない限り N 数と同一とする。

CRP values were standardized to a normal range of 0-10 mg/L.

a) Rash is defined by the presence of typical salmon-pink rash on the trunk and elsewhere during the febrile episodes.

b) Anakinra, Rilonacept, Tocilizumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Adalimumab, Abatacept, Rituximab, Certolizumab, and etc.

4.3.1.2.2 GDE01T 試験

FAS-I における人口統計学的特性及びその他の特性は ACZ885 群とプラセボ群で類似しており，群間に不均衡はなかった（Table 4-15）。

年齢の中央値（範囲）は 39.0（22～70）歳であり，20～40 歳の被験者が半数以上（51.4%）を占めた。女性の割合が多く（65.7%），88.6%が白人被験者であった。

罹病期間が 4 年未満の被験者が多く，ベースラインの圧痛関節数及び腫脹関節数の中央値（範囲）はそれぞれ 7.0（4～52）箇所及び 5.0（4～39）箇所であった。ベースラインの PhGA，PtGA，及び HAQ-DI の中央値（範囲）はそれぞれ 6.0（3～9），8.0（2～10），及び 1.250（0.125～3.000）であった。CRP の中央値（範囲）は ACZ885 群及びプラセボ群でそれぞれ 36.7（0.5～236.5） mg/L 及び 38.0（1.0～235.9） mg/L，フェリチンはそれぞれ 336.5（14～4995） µg/L 及び 157.0（4.559～3436） µg/L であった。両群ともに概ね 75%の被験者で生物学的製剤の治療歴を有していた。生物学的製剤の内訳は約 7～8 割がアナキンラ，約 1～2 割がトシリズマブであった。

Table 4-15 人口統計学的特性及びその他の特性（GDE01T 試験，FAS-I）

Variable		ACZ885 N = 18	Placebo N = 17	Total N = 35
Sex - n (%)	Female	10 (55.6)	13 (76.5)	23 (65.7)
	Male	8 (44.4)	4 (23.5)	12 (34.3)
Age (years)	Mean (SD)	41.1 (13.09)	40.5 (13.19)	40.8 (12.95)
	Median (min, max)	41.5 (22, 62)	37.0 (24, 70)	39.0 (22, 70)
Age groups - n (%)	20 - < 40 years	9 (50.0)	9 (52.9)	18 (51.4)
	40 - < 60 years	7 (38.9)	6 (35.3)	13 (37.1)
	≥ 60 years	2 (11.1)	2 (11.8)	4 (11.4)
Predominant Race - n (%)	Caucasian	14 (77.8)	17 (100.0)	31 (88.6)
	Other	4 (22.2)	0	4 (11.4)
Height (cm)	Mean (SD)	170.4 (10.27)	171.4 (9.94)	170.9 (9.98)
	Median (min, max)	169.5 (148, 188)	170.0 (153, 193)	170.0 (148, 193)
Weight (kg)	Mean (SD)	76.68 (18.652)	72.48 (14.687)	74.64 (16.734)
	Median (min, max)	74.00 (40.7, 109.7)	67.00 (55.0, 102.0)	70.00 (40.7, 109.7)

Variable		ACZ885 N = 18	Placebo N = 17	Total N = 35
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.289 (5.8084)	24.548 (3.6333)	25.443 (4.8846)
	Median (min, max)	24.715 (18.58, 40.29)	24.350 (19.49, 31.54)	24.350 (18.58, 40.29)
Disease duration - n (%)	≤ 6 months	6 (33.3)	6 (35.3)	12 (34.3)
	> 6 months to < 4 years	5 (27.8)	7 (41.2)	12 (34.3)
	≥ 4 years	7 (38.9)	4 (23.5)	11 (31.4)
68 tender joint count	Mean (SD)	8.9 (5.28)	11.2 (12.25)	10.0 (9.27)
	Median (min, max)	7.5 (4, 24)	6.0 (4, 52)	7.0 (4, 52)
66 swollen joint count	Mean (SD)	5.8 (1.66)	8.0 (8.40)	6.9 (5.99)
	Median (min, max)	5.0 (4, 9)	6.0 (4, 39)	5.0 (4, 39)
Physician assessment of disease activity (NRS 0 – 10 Scale)	Mean (SD)	5.5 (1.50)	6.0 (2.12)	5.7 (1.82)
	Median (min, max)	6.0 (3, 8)	5.0 (3, 9)	6.0 (3, 9)
Patient's assessment of disease activity (NRS 0 – 10 Scale)	Mean (SD)	6.9 (2.47)	6.5 (2.50)	6.7 (2.46)
	Median (min, max)	7.5 (2, 10)	8.0 (2, 10)	8.0 (2, 10)
Patient's assessment of pain (NRS 0 – 10 Scale)	Mean (SD)	6.6 (2.62)	6.4 (2.71)	6.5 (2.63)
	Median (min, max)	7.5 (1, 9)	7.0 (1, 10)	7.0 (1, 10)
HAQ-DI	Mean (SD)	1.31 (0.64)	1.29 (0.81)	1.30 (0.72)
	Median (min, max)	1.250 (0.250, 2.750)	1.250 (0.125, 3.000)	1.250 (0.125, 3.000)
SF-36 physical component score	Mean (SD)	29.39 (9.08)	28.73 (8.20)	29.07 (8.54)
	Median (min, max)	27.156 (15.927, 43.115)	26.571 (17.015, 49.024)	26.984 (15.927, 49.024)
SF-36 mental component score	Mean (SD)	37.80 (9.11)	46.31 (13.73)	41.93 (12.20)
	Median (min, max)	37.071 (22.877, 54.366)	45.560 (23.497, 65.995)	40.206 (22.877, 65.995)
ESR (mm/hr)	Mean (SD)	45.3 (24.89)	43.7 (26.96)	44.5 (25.54)
	Median (min, max)	44.0 (5, 91)	46.0 (8, 91)	46.0 (5, 91)
CRP (mg/L)	Mean (SD)	57.2 (59.35)	66.6 (71.75)	61.8 (64.86)
	Median (min, max)	36.70 (0.5, 236.5)	38.00 (1.0, 235.9)	38.00 (0.5, 236.5)
DAS28-ESR	Mean (SD)	5.4 (0.83)	5.3 (1.16)	5.3 (0.99)
	Median (min, max)	5.225 (3.93, 7.05)	5.500 (3.28, 7.35)	5.230 (3.28, 7.35)
DAS28-CRP	Mean (SD)	5.0 (0.77)	5.1 (1.09)	5.0 (0.92)
	Median (min, max)	4.930 (3.88, 6.64)	4.930 (3.20, 7.17)	4.930 (3.20, 7.17)
Number of patients with fever during last 7 days	n (%)	9 (50.0)	8 (47.1)	17 (48.6)
Ferritin (μg/L)	Mean (SD)	645.94 (1135.64)	471.33 (851.28)	561.13 (996.85)
	Median (min, max)	336.5 (14.000, 4995)	157.0 (4.559, 3436)	213.1 (4.559, 4995)
Number of joints with limitation of motion (LOM)	Mean (SD)	4.8 (3.56)	6.3 (3.75)	5.5 (3.68)
	Median (min, max)	6.0 (0, 11)	5.0 (1, 12)	6.0 (0, 12)
Previous biologic-DMARD* use, n (%)	bDMARD* patients	13 (72.2)	13 (76.5)	26 (74.3)
	bDMARD-naive patients	5 (27.8)	4 (23.5)	9 (25.7)

Source：GDE01T 試験-Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.3

Body Mass Index: BMI (kg/m^2) = weight (kg)／[(height (cm)／100)^2]

DAS28-ESR：Disease activity score based on erythrocyte sedimentation rate，CRP：C-reactive protein，HAQ-DI：Health Assessment Questionnaire disability index，SF-36：Short Form 36 - Questionnaire on state of health，NRS ：Numerical rating scale.

Fever during last 7 days is fever during last 7 days from randomization.

* bDMARDs, defined in the protocol as anakinra, etanercept, adalimumab, certolizumab, abatacept, tocilizumab, infliximab, golimumab, canakinumab, and rituximab.

4.3.1.2.3 SJIA 併合データ

女性の割合は他の年齢区分に比べて 16 歳以上で 5%～10%程度低かったものの，性別，人種，及び民族は各年齢区分で大きな違いはなかった（Table 4-16）。

年齢上昇とともに罹病期間が長く，またベースラインのステロイドの 1 日投与量が 0.4 mg/kg を超える被験者の割合が低くなる傾向が認められたものの，他の疾患特性及び前治療歴は各年齢区分で大きな違いはなかった。各年齢区分でアナキンラの治療歴がある被験者が約 30%～50%を占め，うち効果不十分により投与を中止していた被験者はいずれの年齢区分でも約 15%であった。

Table 4-16 年齢区分別の人口統計学的特性及びその他の特性（SJIA 併合データ，FAS）

Variable		2 - < 12 years N = 302	12 - < 16 years N = 82	≥ 16 years N = 34
Sex - n (%)	Female	174 (57.6)	52 (63.4)	18 (52.9)
	Male	128 (42.4)	30 (36.6)	16 (47.1)
Age (years)	Mean (SD)	6.4 (2.74)	13.5 (1.11)	17.1 (1.01)
	Median (min, max)	6 (1, 11)	13 (12, 15)	17 (16, 19)
Predominant Race - n (%)	Caucasian	252 (83.4)	68 (82.9)	28 (82.4)
	Black	6 (2.0)	5 (6.1)	1 (2.9)
	Asian	17 (5.6)	6 (7.3)	4 (11.8)
	Native American	1 (0.3)	0	0
	Others	25 (8.3)	3 (3.7)	1 (2.9)
	Unknown	1 (0.3)	0	0
Height (cm)	Median (min, max)	115.0 (78, 160)	155.5 (109, 180)	164.5 (130, 192)
Weight (kg)	Median (min, max)	21.80 (9.2, 69.0)	50.15 (22.3, 102.0)	57.20 (26.4, 102.6)
Body weight group - n (%)	≤ 40 kg	280 (92.7)	15 (18.3)	1 (2.9)
	> 40 - < 75 kg	22 (7.3)	58 (70.7)	27 (79.4)
	≥ 75 kg	0	9 (11.0)	6 (17.6)
Time since diagnosis (days) [a)]	N	216	56	29
	Mean (SD)	922.2 (875.47)	1708.9 (1468.92)	2615.4 (1824.59)
Disease duration [a)] - n (%)	≤ 6 months	48 (15.9)	6 (7.3)	1 (2.9)
	> 6 months - <4 years	119 (39.4)	23 (28.0)	8 (23.5)
	≥ 4 years	49 (16.2)	27 (32.9)	20 (58.8)
	Missing	86 (28.5)	26 (31.7)	5 (14.7)
Standardized CRP (mg/L)	N	302	82	33
	Mean (SD)	167.35 (165.37)	185.02 (173.35)	181.97 (187.29)
Physician assessment of disease activity (VAS mm)	N	301	82	34
	Mean (SD)	59.2 (21.26)	60.0 (20.82)	63.7 (18.04)
Parent’s or patient’s assessment of overall wellbeing (VAS mm)	N	298	81	34
	Mean (SD)	54.5 (28.53)	52.9 (27.82)	57.1 (28.53)
CHAQ disability score	N	298	81	34
	Mean (SD)	1.46 (0.799)	1.41 (0.906)	1.51 (0.781)
Number of active joints	N	302	82	34
	Mean (SD)	10.8 (11.79)	12.0 (12.47)	11.5 (13.70)
Number of joints with limitation of motion	N	302	82	34
	Mean (SD)	10.1 (11.93)	11.3 (12.35)	11.0 (14.28)
Absence of intermittent fever due to SJIA - n (%)	Yes	69 (22.8)	21 (25.6)	6 (17.6)
	No	232 (76.8)	61 (74.4)	28 (82.4)
Steroid dose at baseline (standardized in mg/kg/day)	N	196	50	22
	Mean (SD)	1.11 (2.19)	1.89 (5.31)	0.32 (0.32)
Steroid level at baseline - n (%)	0 mg/kg/day	106 (35.1)	32 (39.0)	12 (35.3)
	> 0 - ≤ 0.4 mg/kg/day	90 (29.8)	32 (39.0)	16 (47.1)

Variable		2 - < 12 years N = 302	12 - < 16 years N = 82	≥ 16 years N = 34
	> 0.4 mg/kg/day	106 (35.1)	18 (22.0)	6 (17.6)
Steroid free at baseline - n (%)	Yes	106 (35.1)	32 (39.0)	12 (35.3)
	No	196 (64.9)	50 (61.0)	22 (64.7)
MTX free at baseline - n (%)	Yes	158 (52.3)	48 (58.5)	21 (61.8)
	No	144 (47.7)	34 (41.5)	13 (38.2)
Previous anakinra use [a)] - n (%)	Yes	99 (32.8)	29 (35.4)	16 (47.1)
	No	190 (62.9)	49 (59.8)	16 (47.1)
	Missing	13 (4.3)	4 (4.9)	2 (5.9)
Reason for discontinuation [a)] - n (%)	Lack of efficacy	42 (13.9)	13 (15.9)	5 (14.7)
	Lack of tolerability	19 (6.3)	7 (8.5)	2 (5.9)
	Other	38 (12.6)	9 (11.0)	9 (26.5)
Previous tocilizumab use - n (%)	Yes	52 (17.2)	17 (20.7)	7 (20.6)
	No	250 (82.8)	65 (79.3)	27 (79.4)
Reason for discontinuation - n (%)	Lack of efficacy	39 (12.9)	12 (14.6)	5 (14.7)
	Lack of tolerability	6 (2.0)	3 (3.7)	1 (2.9)
	Other	7 (2.3)	2 (2.4)	1 (2.9)

Source：SCE Appendix 1-Table 3.3-1c1

CRP level is standardized to the range 0-10 mg/L and measured pre-dose; due to standardization issues some values could be negative. These are set to missing.

Steroid dose is oral prednisone equivalent dose (mg/kg/day).

a) This variable is not collected for patients in G2306 and /or G1301.

4.3.2 有効性の結果

G1302 試験の有効性の結果は，特に記載のない限り主要解析の FAS（11 名，以下 FAS-P）の結果を提示し，全体集団の FAS（14 名，以下 FAS-S とする）の結果は 2.7.3-6 項に示した。また，FAS-S の被験者ごとの有効性評価項目の推移を 1.13.2-2-[redacted]相談記録 相談内容の概略 添付資料 1 に示した。

4.3.2.1 疾患活動性：Adapted ACR 達成率

4.3.2.1.1 G1302 試験

Week 8 の Adapted ACR30 達成率（主要評価項目）

FAS-P における Week 8 の Adapted ACR30 達成率（95% CI）は 54.5%（20.6, 88.5）であった。95% CI の下限値は事前に規定した閾値有効率 40%を下回り，統計学的な有意性は認められなかった（片側 p = 0.249）（Table 4-17）。

Table 4-17 Week 8 の Adapted ACR30 達成率（G1302 試験，FAS-P）

Primary estimand	ACZ885 N = 11
Adapted ACR30 response at Week 8, n/M (%)	6/11 (54.5)
95% CI [a)]	20.6, 88.5
p-value [b)]	0.249

Source：G1302 試験-Table 14.2-1.4

n = number of patients who responded. N = total number of patients in the treatment group. M = total number of patients evaluable.

Systemic corticosteroid dose increase and/or iv corticosteroid use before Week 8 for any reason: consider as non-response.

Missing response is imputed with non-response.

a) The Wald asymptotic confidence interval with continuity correction was used.

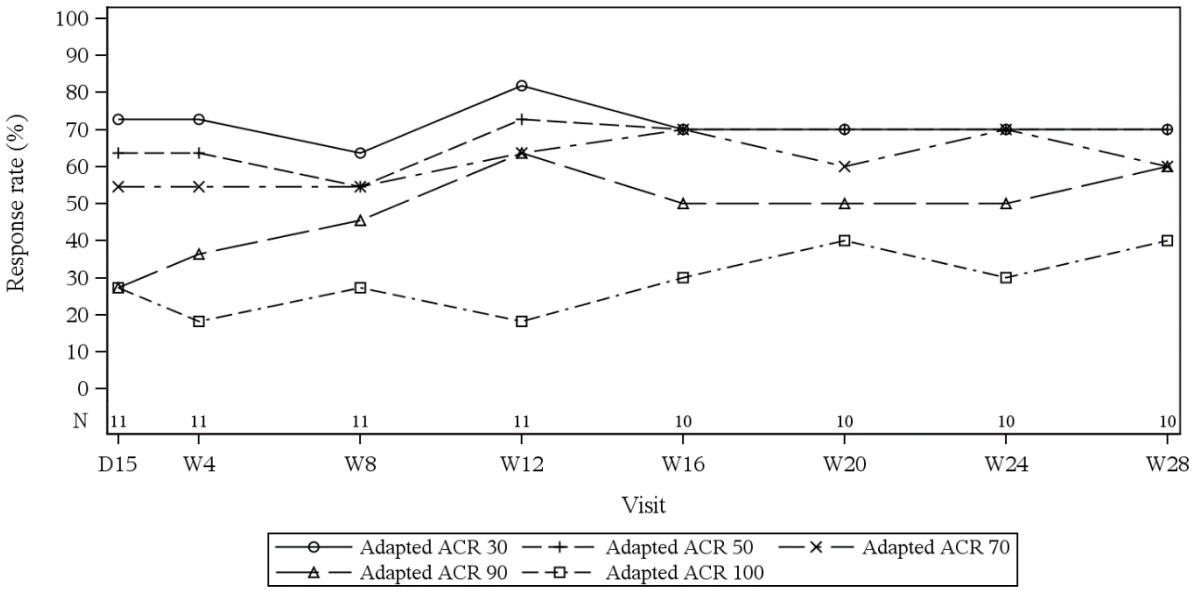
b) For adapted ACR30 only that is primary endpoint, the p-value is based on a binomial test using the normal approximation for percentage of responders > 40%. Indicates statistical significance (one-sided) at the 0.025 level.

FAS-S（14 名）における Week 8 の Adapted ACR30 達成率は 50.0%（20.2, 79.8）であり，FAS-P と同様の結果であった（2.7.3-Table 6-3）。

Adapted ACR 達成率の推移（副次評価項目）

FAS-P における Adapted ACR30 達成率は投与開始後早期の Day 15 には 72.7%（8/11 名）に達し，Week 4 以降（Week 8 を除く）は 70%以上（範囲：70.0～81.8）で推移した（Figure 4-2，G1302 試験-Table 14.2-1.5）。Adapted ACR50/70/90/100 達成率は Day 15 には約 30%～65%に達し，Week 4 以降も上昇又は安定して推移した（Week 28 での達成率は 40%～70%）。FAS-S でも同様の結果であった（2.7.3-Figure 6-1）。

Figure 4-2 Adapted ACR 達成率の推移（G1302 試験，FAS-P）



Source：G1302 試験-Figure 14.2-1.2

主要評価項目を達成できなかった理由の考察

G1302 試験では GDE01T 試験の Adapted ACR30 の結果を参考に主要評価項目の期待有効率を 70%，閾値有効率を 40%と仮定した。しかし，G1302 試験の FAS-P における Week 8 の Adapted ACR30 達成率（95% CI）は 54.5%（20.6, 88.5）となり，95% CI の下限値が閾値有効率を下回る結果となった。主要評価項目を達成できなかった理由について，「Adapted ACR30 が未達となった個々の被験者の背景」及び「設定した閾値有効率の妥当性」の観点から以下に考察する。

1. Adapted ACR30 が未達となった個々の被験者の背景

FAS-P で Week 8に Adapted ACR30が未達となった 5名中2名（被験者番号[redacted]，[redacted]）では偶発的なイベント発生が一因と考えられた。残りの 3 名（被験者番号[redacted]，[redacted]，[redacted]）ではほとんどの評価時点で Adapted ACR30 が未達となったが，うち 1 名（[redacted]）は合併する線維筋痛に伴う圧痛が ACR コンポーネントの評価に影響した可能性が考えられた。Adapted ACR30 が未達となった 5 名のうち，カナキヌマブの効果不十分以外の要因が影響した可能性がある 3 名の背景を以下に詳述する。

- 被験者番号[redacted]
  Week 8～Week 28 まで Adapted ACR90 以上（Observed：中間事象を考慮しない場合）を達成していたが，Day 19 に発症した腸出血（SAE，治験薬との関連なし）のために一時的にプレドニゾロンが経口投与から等量の静脈内投与に切り替えられたことにより，事前に規定した主要 estimand の中間事象の取扱いに従ってノンレスポンダーと判断された。しかしながら，プレドニゾロンの生体内利用率はほぼ 1 であることから経口から静脈内投与への切替えが有効性の結果の推定に影響する可能性はないと考えられる。さらに，本被験者は Week 28 で Adapted ACR100，かつステロイドの減量（30 mg/日→4 mg/日）を達成した（G1302 試験-Listing 16.2.6-1.1～1.2）。
- 被験者番号[redacted]
  Day 15 に Adapted ACR70（Observed）を達成した。Week 8 には Adapted ACR コンポーネントの活動性関節炎，PhGA，及び CRP がベースラインからそれぞれ 92.3%，58.9%，及び 45.7%改善し，発熱を除く Adapted ACR コンポーネント 5 項目中 3 項目で Adapted ACR30 達成基準を満たした。しかし，Week 8 の過去 1 週以内に AOSD による発熱を認めたためノンレスポンダーとなった（G1302 試験-Listing 16.2.6-1.3，Listing 16.2.6-1.7，Listing 16.2.6-1.9～1.10）。AOSD はスパイク状の弛張熱を繰り返すことが特徴であるが（Efthimiou et al. 2006），28 週間の投与期間を通じて来院日の過去 1 週間に発熱を認めたのは投与開始直後を除いて Week 8 の 1 回のみであった（Week 12 以降は発熱なし）。なお，Week 8 の PtGA 及び HAQ-DI のベースラインからの改善率はそれぞれ 10.5%及び 21.4%であった（G1302 試験-Listing 16.2.6-1.5～1.6）。

- 被験者番号[redacted]
  28 週間の投与期間を通じて Adapted ACR30 を達成できなかった（G1302 試験-Listing 16.2.6-1.1）。しかし，Week 8 には PhGA がベースラインから 53.2%改善，CRP は正常化し，Adapted ACR30 達成基準の 2 項目を達成するとともに発熱も消失した（G1302 試験-Listing 16.2.6-1.3，Listing 16.2.6-1.9～1.10）。一方，PtGA はベースラインから 8.0%改善，HAQ-DI は 5.9%改善であった（G1302 試験-Listing 16.2.6-1.5～1.6）。本被験者のベースラインの圧痛関節数は 68 関節中 66 関節，腫脹関節数は 66 関節中 4 関節であり，Week 8 には関節の腫脹は消失したものの，圧痛関節数は Week 28 まで改善が認められなかった。本被験者は線維筋痛を合併していた。PtGA は 76%が圧痛関節数に基づき評価されている，つまり患者は圧痛が強ければ全般的にスコアを悪くつける傾向があること（Studenic et al. 2012），患者圧痛は HAQ-DI と強い相関があることから（Yoshii et al. 2018），線維筋痛に伴う圧痛が PtGA 及び HAQ-DI の評価に影響を及ぼした可能性が考えられた。

2. G1302 試験で設定した閾値有効率の妥当性

GDE01T 試験の ACZ885 群の Week 8 及び Week 12 の Adapted ACR30 達成率はそれぞれ 81.25%（13/16 名），64.71%（11/17 名）であったが（5.3.5.3-1-Table ADAR001-1.2），Week 8 の Adapted ACR30 達成率が Week 12 に比べて偶発的に高かった可能性を考え，G1302 試験における Week 8 の Adapted ACR30 達成率の期待有効率を 70%と仮定した。また，GDE01T 試験のプラセボ群における Adapted ACR30 達成率は Week 8 及び Week 12 でそれぞれ 45.45%（5/11 名）及び 28.57%（4/14 名）であったことから，プラセボでの Week 8 の Adapted ACR30 達成率を約 35%と仮定し，G1302 試験での閾値有効率を 40%に設定した。しかし，参考にした GDE01T 試験での Adapted ACR30 達成率の結果は，G1302 試験で設定した主要 estimand の条件（全身ステロイドを Week 8 以前に増量した場合若しくはステロイドの静脈内投与を使用した場合，又は欠測の場合はノンレスポンダーとみなす）が考慮されていなかったため，同条件下で GDE01T 試験の Adapted ACR30 の事後解析を行った。その結果，ACZ885 群での Week 8 の Adapted ACR30 達成率は 66.7%（12/18 名）と G1302 試験で設定した期待有効率と同程度であったが，プラセボ群では 23.5%（4/17 名）と G1302 試験で設定した閾値有効率を大きく下回る結果となった（5.3.5.3-3-Table 1）。

以上，Week 8 の Adapted ACR30 がノンレスポンダーであった被験者の一部で偶発的なイベントが発生したこと，又は有効性評価に影響を及ぼす可能性のある合併症を併発していたこと，並びに閾値有効率の想定が高かったことが主要評価項目未達の要因と考えられた。

4.3.2.1.2 GDE01T 試験

Adapted ACR30 達成率は投与後開始後のいずれの評価時点でもプラセボ群に比べて ACZ885 群で高かった（Table 4-18）。Adapted ACR50/70/90/100 達成率もほとんどの評価時点でプラセボ群に比べて ACZ885 群で高かった。

Table 4-18 Adapted ACR 達成率の推移（GDE01T 試験パート I，FAS-I，追加解析）

Variable	Visit	ACZ885 N = 18 n/M (%)	Placebo N = 17 n/M (%)
Adapted ACR30	Week 4	10/15 (66.67)	7/12 (58.33)
	Week 8	13/16 (81.25)	5/11 (45.45)
	Week 12	11/17 (64.71)	4/14 (28.57)
Adapted ACR50	Week 4	8/14 (57.14)	4/11 (36.36)
	Week 8	12/18 (66.67)	5/13 (38.46)
	Week 12	9/17 (52.94)	2/14 (14.29)
Adapted ACR70	Week 4	2/13 (15.38)	2/13 (15.38)
	Week 8	8/17 (47.06)	3/13 (23.08)
	Week 12	7/17 (41.18)	2/14 (14.29)
Adapted ACR90	Week 4	1/16 (6.25)	0/14 (0.00)
	Week 8	3/16 (18.75)	2/12 (16.67)
	Week 12	4/17 (23.53)	2/14 (14.29)
Adapted ACR100	Week 4	1/18 (5.56)	0/14 (0.00)
	Week 8	1/16 (6.25)	1/12 (8.33)
	Week 12	2/17 (11.76)	1/14 (7.14)

Source：SCE Appendix I-ADAR001-1.2
n = number of patients with response.
M = total number of patients analyzed.

4.3.2.1.3 SJIA 併合データ

Adapted ACR30 達成率はいずれの年齢区分でも Day 15 には 68.6%～83.9%に達し，Day 85 まで同程度で推移した（Table 4-19）。Adapted ACR50/70/90/100 達成率は Adapted ACR30 と比較して低いものの，いずれの年齢区分でも Day 15 から Day 85 まで安定して推移した。16 歳以上での Adapted ACR 達成率は他の年齢区分に比べて高い傾向がみられるものの，達成率の推移は各年齢区分で大きな違いはなかった。

Table 4-19 Adapted ACR 達成率の推移（SJIA 併合データ，FAS）

Variable	Visit	Response	2 - < 12 years N = 302 n/M (%)	12 - < 16 years N = 82 n/M (%)	≥ 16 years N = 34 n/M (%)
Adapted ACR30	Day 15	Yes	164/239 (68.6)	47/ 62 (75.8)	26/ 31 (83.9)
		No	65/239 (27.2)	12/ 62 (19.4)	2/ 31 (6.5)
		Missing	10/239 (4.2)	3/ 62 (4.8)	3/ 31 (9.7)
	Day 29	Yes	222/302 (73.5)	64/ 82 (78.0)	28/ 34 (82.4)
		No	65/302 (21.5)	10/ 82 (12.2)	4/ 34 (11.8)
		Missing	15/302 (5.0)	8/ 82 (9.8)	2/ 34 (5.9)
	Day 57	Yes	210/302 (69.5)	61/ 82 (74.4)	28/ 34 (82.4)
		No	67/302 (22.2)	12/ 82 (14.6)	3/ 34 (8.8)
		Missing	25/302 (8.3)	9/ 82 (11.0)	3/ 34 (8.8)
	Day 85	Yes	147/223 (65.9)	35/ 54 (64.8)	20/ 23 (87.0)
		No	50/223 (22.4)	12/ 54 (22.2)	2/ 23 (8.7)
		Missing	26/223 (11.7)	7/ 54 (13.0)	1/ 23 (4.3)
Adapted ACR50	Day 15	Yes	138/239 (57.7)	42/ 62 (67.7)	25/ 31 (80.6)
		No	90/239 (37.7)	17/ 62 (27.4)	3/ 31 (9.7)
		Missing	11/239 (4.6)	3/ 62 (4.8)	3/ 31 (9.7)
	Day 29	Yes	201/302 (66.6)	60/ 82 (73.2)	27/ 34 (79.4)
		No	85/302 (28.1)	14/ 82 (17.1)	5/ 34 (14.7)
		Missing	16/302 (5.3)	8/ 82 (9.8)	2/ 34 (5.9)
	Day 57	Yes	200/302 (66.2)	57/ 82 (69.5)	27/ 34 (79.4)
		No	80/302 (26.5)	16/ 82 (19.5)	3/ 34 (8.8)
		Missing	22/302 (7.3)	9/ 82 (11.0)	4/ 34 (11.8)
	Day 85	Yes	137/223 (61.4)	35/ 54 (64.8)	20/ 23 (87.0)
		No	61/223 (27.4)	12/ 54 (22.2)	2/ 23 (8.7)
		Missing	25/223 (11.2)	7/ 54 (13.0)	1/ 23 (4.3)
Adapted ACR70	Day 15	Yes	107/239 (44.8)	37/ 62 (59.7)	19/ 31 (61.3)
		No	120/239 (50.2)	22/ 62 (35.5)	9/ 31 (29.0)
		Missing	12/239 (5.0)	3/ 62 (4.8)	3/ 31 (9.7)
	Day 29	Yes	166/302 (55.0)	45/ 82 (54.9)	21/ 34 (61.8)
		No	121/302 (40.1)	28/ 82 (34.1)	11/ 34 (32.4)
		Missing	15/302 (5.0)	9/ 82 (11.0)	2/ 34 (5.9)
	Day 57	Yes	177/302 (58.6)	45/ 82 (54.9)	21/ 34 (61.8)
		No	102/302 (33.8)	29/ 82 (35.4)	9/ 34 (26.5)
		Missing	23/302 (7.6)	8/ 82 (9.8)	4/ 34 (11.8)
	Day 85	Yes	128/223 (57.4)	31/ 54 (57.4)	16/ 23 (69.6)
		No	71/223 (31.8)	16/ 54 (29.6)	6/ 23 (26.1)
		Missing	24/223 (10.8)	7/ 54 (13.0)	1/ 23 (4.3)
Adapted ACR90	Day 15	Yes	61/239 (25.5)	25/ 62 (40.3)	9/ 31 (29.0)
		No	167/239 (69.9)	33/ 62 (53.2)	19/ 31 (61.3)
		Missing	11/239 (4.6)	4/ 62 (6.5)	3/ 31 (9.7)
	Day 29	Yes	123/302 (40.7)	29/ 82 (35.4)	15/ 34 (44.1)
		No	161/302 (53.3)	44/ 82 (53.7)	18/ 34 (52.9)
		Missing	18/302 (6.0)	9/ 82 (11.0)	1/ 34 (2.9)

Variable	Visit	Response	2 - < 12 years N = 302 n/M (%)	12 - < 16 years N = 82 n/M (%)	≥ 16 years N = 34 n/M (%)
	Day 57	Yes	132/302 (43.7)	32/ 82 (39.0)	17/ 34 (50.0)
		No	145/302 (48.0)	41/ 82 (50.0)	15/ 34 (44.1)
		Missing	25/302 (8.3)	9/ 82 (11.0)	2/ 34 (5.9)
	Day 85	Yes	99/223 (44.4)	22/ 54 (40.7)	13/ 23 (56.5)
		No	100/223 (44.8)	24/ 54 (44.4)	10/ 23 (43.5)
		Missing	24/223 (10.8)	8/ 54 (14.8)	0/ 23 (0.0)
Adapted ACR100	Day 15	Yes	30/239 (12.6)	13/ 62 (21.0)	2/ 31 (6.5)
		No	200/239 (83.7)	47/ 62 (75.8)	26/ 31 (83.9)
		Missing	9/239 (3.8)	2/ 62 (3.2)	3/ 31 (9.7)
	Day 29	Yes	57/302 (18.9)	14/ 82 (17.1)	6/ 34 (17.6)
		No	227/302 (75.2)	57/ 82 (69.5)	27/ 34 (79.4)
		Missing	18/302 (6.0)	11/ 82 (13.4)	1/ 34 (2.9)
	Day 57	Yes	77/302 (25.5)	23/ 82 (28.0)	6/ 34 (17.6)
		No	206/302 (68.2)	50/ 82 (61.0)	26/ 34 (76.5)
		Missing	19/302 (6.3)	9/ 82 (11.0)	2/ 34 (5.9)
	Day 85	Yes	56/223 (25.1)	16/ 54 (29.6)	5/ 23 (21.7)
		No	145/223 (65.0)	31/ 54 (57.4)	18/ 23 (78.3)
		Missing	22/223 (9.9)	7/ 54 (13.0)	0/ 23 (0.0)

Source：SCE Appendix 1-Table 4.6-1c1

n = number of patients fulfilling a condition.

M = The number of patients analyzed.

4.3.2.2 疾患活動性：Adapted ACR コンポーネント

4.3.2.2.1 G1302 試験

Adapted ACR の各コンポーネントの平均値又は中央値はいずれも投与開始直後の Day 3 から改善した（Table 4-20，Table 4-27，Table 4-34）。

PhGA，PtGA，及び HAQ-DI の平均値は Day 3 から Week 12 又は Week 16 にかけて減少あるいは低下し，以降 Week 28 まで効果は持続した（Table 4-20）。

活動性関節炎の結果の説明は 4.3.2.5 項に，CRP は 4.3.2.4 項に，発熱は 4.3.2.6.2 項に示した。

Table 4-20 各 Adapted ACR コンポーネントスコアの推移（G1302 試験，FAS-P）

				ACZ885 N = 11	
Variable	Visit	n	Value	Change from baseline	% change from baseline
Number of active joints (tender and/or swollen)	Baseline	11	14.0 ± 18.49		
	Day 3	11	11.7 ± 20.06	−2.3 ± 8.20	−33.18 ± 79.241
	Day 15	11	8.2 ± 19.44	−5.8 ± 4.90	−73.60 ± 34.536
	Week 4	11	7.5 ± 19.55	−6.5 ± 5.99	−79.03 ± 32.860
	Week 8	11	8.1 ± 19.54	−5.9 ± 7.74	−67.04 ± 47.211
	Week 12	11	6.5 ± 19.80	−7.5 ± 7.16	−85.95 ± 32.869
	Week 16	10	9.4 ± 20.42	−5.3 ± 8.73	−55.91 ± 58.996
	Week 20	10	8.7 ± 20.63	−6.0 ± 8.35	−68.11 ± 49.361
	Week 24	10	7.4 ± 20.74	−7.3 ± 7.65	−82.73 ± 36.977
	Week 28	10	8.4 ± 20.47	−6.3 ± 7.38	−73.59 ± 37.448
Physician's assessment of disease activity (VAS mm)	Baseline	11	68.9 ± 10.09		
	Day 3	11	35.1 ± 28.81	−33.8 ± 23.88	−51.21 ± 36.135
	Day 15	11	21.6 ± 19.45	−47.3 ± 21.88	−67.80 ± 29.284
	Week 4	11	17.8 ± 15.77	−51.1 ± 15.74	−74.47 ± 21.555
	Week 8	11	15.7 ± 15.38	−53.2 ± 14.72	−77.53 ± 21.709
	Week 12	11	12.1 ± 17.56	−56.8 ± 23.28	−80.34 ± 33.193
	Week 16	10	18.9 ± 26.17	−50.7 ± 29.44	−71.03 ± 43.894
	Week 20	10	17.3 ± 19.29	−52.3 ± 19.07	−75.33 ± 28.503
	Week 24	10	17.7 ± 21.61	−51.9 ± 25.09	−73.01 ± 37.353
	Week 28	10	18.2 ± 23.66	−51.4 ± 21.58	−74.48 ± 33.618
Patient's assessment of overall well-being (VAS mm)	Baseline	11	71.2 ± 20.68		
	Day 3	11	51.2 ± 36.58	−20.0 ± 28.76	−32.78 ± 43.110
	Day 15	11	44.2 ± 35.83	−27.0 ± 29.00	−42.39 ± 43.077
	Week 4	11	42.7 ± 33.94	−28.5 ± 27.08	−44.35 ± 40.505
	Week 8	11	44.2 ± 38.44	−27.0 ± 30.54	−43.38 ± 44.407
	Week 12	11	35.6 ± 37.48	−35.5 ± 33.54	−53.39 ± 45.748
	Week 16	10	28.2 ± 36.30	−42.4 ± 32.79	−64.10 ± 43.611
	Week 20	10	31.1 ± 34.03	−39.5 ± 25.73	−61.83 ± 39.945
	Week 24	10	24.9 ± 33.14	−45.7 ± 29.61	−68.89 ± 39.444
	Week 28	10	26.9 ± 33.68	−43.7 ± 27.94	−66.97 ± 40.064
HAQ disability score (points)	Baseline	11	1.1023 ± 0.87110		
	Day 3	11	0.8523 ± 0.84561	−0.2500 ± 0.23049	−34.98 ± 37.350
	Day 15	11	0.7045 ± 0.83530	−0.3977 ± 0.48354	−52.05 ± 40.545
	Week 4	11	0.7386 ± 0.87403	−0.3636 ± 0.48559	−50.06 ± 41.647
	Week 8	11	0.6818 ± 0.82607	−0.4205 ± 0.53407	−52.12 ± 42.684
	Week 12	11	0.6023 ± 0.85845	−0.5000 ± 0.67777	−56.58 ± 43.588
	Week 16	10	0.5625 ± 0.87847	−0.5875 ± 0.70230	−64.14 ± 43.400
	Week 20	10	0.5500 ± 0.86442	−0.6000 ± 0.67905	−66.81 ± 40.953
	Week 24	10	0.5750 ± 0.91515	−0.5750 ± 0.72457	−63.59 ± 45.153
	Week 28	10	0.5500 ± 0.91894	−0.6000 ± 0.73786	−66.98 ± 43.504

Variable	Visit	n	ACZ885 N = 11 Value	Change from baseline	% change from baseline
Standardized CRP (mg/L)	Baseline	11	374.6104 ± 345.21235		
	Day 3	11	180.1948 ± 208.62795	−194.4182 ± 192.71658	−54.09 ± 24.613
	Day 15	11	31.2987 ± 62.48414	−343.3182 ± 357.80398	−83.59 ± 36.718
	Week 4	11	38.2468 ± 58.02741	−336.3545 ± 355.92509	−81.76 ± 31.040
	Week 8	11	37.7922 ± 66.68113	−336.8182 ± 361.37533	−82.18 ± 36.590
	Week 12	11	49.5455 ± 115.13890	−325.0727 ± 362.37804	−77.78 ± 64.714
	Week 16	10	35.5714 ± 93.61583	−268.4300 ± 299.00660	−79.78 ± 53.310
	Week 20	10	67.7143 ± 162.67353	−236.2900 ± 338.42519	−63.79 ± 91.678
	Week 24	10	46.6429 ± 119.86626	−257.3700 ± 313.22780	−74.18 ± 67.970
	Week 28	10	34.6429 ± 94.23234	−269.3500 ± 299.06983	−80.45 ± 53.662

Source：G1302 試験-Table 14.2-3.2，Table 14.2-4.2，Table 14.2-5.2，Table 14.2-6.2，Table 14.2-7.2

Mean ± SD

N = total number of patients in the treatment group.

n = total number of patients analyzed.

Change = Post Baseline − Baseline，Percent change = (Change／Baseline) * 100

At each time point, only patients with a value at both Baseline and that time point are included.

4.3.2.2.2 GDE01T 試験

Week 12 の ACR コンポーネントはいずれもプラセボ群に比べて ACZ885 群で数値的に改善した（Table 4-21，Table 4-29，及び Table 4-35）。

PhGA，PtGA，及び被験者による疼痛評価の中央値はいずれも ACZ885 群では Week 4 には低下し，以降 Week 12 まで概ねプラセボ群に比べて低値で推移した（2.7.3-Table 6-6～Table 6-8）。

圧痛関節数及び腫脹関節数の結果の説明は 4.3.2.5 項に，ESR 及び CRP は 4.3.2.4 項に，発熱は 4.3.2.6.2 項に示した。

Table 4-21　各 ACR コンポーネントの共分散分析（GDE01T 試験パート I，FAS-I，Week 12）

Treatment	n	LS mean	SE	(95% CI)	Comparison	Treatment contrast in LS mean: Difference in LS mean	SE	(95% CI)	p-value	Method of comparison
68 tender joint count (with imputation)										
ACZ885	18	5.51	1.123	(3.22, 7.80)	placebo	−1.17	1.646	(−4.53, 2.19)	0.0458	Non-Parametric ANCOVA
Placebo	16	6.68	1.192	(4.25, 9.11)						
66 swollen joint count (with imputation)										
ACZ885	18	3.55	0.750	(2.03, 5.08)	placebo	−0.57	1.106	(−2.83, 1.68)	0.2514	Non-Parametric ANCOVA
Placebo	16	4.13	0.796	(2.50, 5.75)						
Physician's assessment of disease activity (with imputation)										
ACZ885	18	3.02	0.566	(1.87, 4.18)	placebo	−1.20	0.834	(−2.90, 0.50)	0.1599	ANCOVA
Placebo	16	4.22	0.601	(3.00, 5.45)						
Patient's assessment of disease activity (with imputation)										
ACZ885	18	3.44	0.584	(2.25, 4.64)	placebo	−1.24	0.853	(−2.98, 0.50)	0.1555	ANCOVA
Placebo	16	4.69	0.620	(3.42, 5.95)						

						Treatment contrast in LS mean				
Treatment	n	LS mean	SE	(95% CI)	Compa-rison	Difference in LS mean	SE	(95% CI)	p-value	Method of comparison
Patient's assessment of pain (with imputation)										
ACZ885	18	3.60	0.599	(2.38, 4.82)	placebo	−0.79	0.873	(−2.57, 0.99)	0.3733	ANCOVA
Placebo	16	4.39	0.635	(3.09, 5.68)						
HAQ-DI (with imputation)										
ACZ885	18	0.66	0.145	(0.36, 0.96)	placebo	−0.33	0.212	(−0.76, 0.10)	0.1316	ANCOVA
Placebo	16	0.99	0.154	(0.68, 1.30)						

Source：GDE01T 試験-Table 14.2-2.10，Table 14.2-2.15，Table 14.2-2.16，Table 14.2-2.20～2.22

n = total number of patients analyzed.

LOCF method was used to impute missing data.

4.3.2.2.3 SJIA 併合データ

Adapted ACR pediatric コンポーネント［活動性関節炎数，動作制限のある関節数，PhGA，PtGA，CHAQ-DI スコア，CRP，及び発熱］の年齢区分別の推移を 2.7.3-Table 6-15～Table 6-21 に示した。

ベースラインの PhGA の中央値は各年齢区分で同程度であった。Day 15 以降はいずれの年齢区分でもスコアの低下が認められた。ベースラインからの改善量の中央値は他の年齢区分に比べて 16 歳以上で大きかった。

ベースラインの PtGA の中央値は各年齢区分で同程度であった。Day 15 以降はいずれの年齢区分でもスコアの低下が認められた。ベースラインからの改善量の中央値は各年齢区分で大きな違いはなかった。

ベースラインの CHAQ-DI スコアの中央値は各年齢区分で同じであった。Day 15 以降はいずれの年齢区分でもスコアの低下が認められた。Day 15 及び Day 29 では年齢の上昇に伴いスコアの改善量が大きい傾向が認められたが，Day 57 及び Day 85 では各年齢区分で明らかな傾向は認められなかった。

活動性関節炎数及び動作制限のある関節数の結果の説明は 4.3.2.5 項に，CRP は 4.3.2.4 項に，発熱は 4.3.2.6.2 項に示した。

4.3.2.3 疾患活動性：DAS28-CRP，DAS28-ESR

4.3.2.3.1 G1302 試験

DAS28-CRP スコア

DAS28-CRP スコアの平均値（SD）は投与開始後早期の Day 15 には 3.18（1.63）に低下し（ベースラインから約 47%低下），Week 4 以降は 2.37（1.56）～3.05（1.65）の範囲で推移した（Table 4-22）。

Table 4-22 DAS28-CRP スコアの推移（G1302 試験，FAS-P）

		ACZ885 N = 11					
		Mean ± SD			Median (min, max)		
Visit	n	Score	Change from baseline	% change from baseline	Score	Change from baseline	% change from baseline
Baseline	11	5.902 ± 1.0450			5.971 (4.13, 7.37)		
Day 15	11	3.176 ± 1.6260	−2.726 ± 1.4270	−47.00 ± 24.010	3.159 (1.28, 5.72)	−2.812 (−5.33, −0.49)	−47.10 (−79.5, −9.6)
Week 4	11	3.046 ± 1.5041	−2.856 ± 1.2750	−49.30 ± 21.862	3.645 (1.27, 5.58)	−2.868 (−5.41, −0.74)	−40.92 (−80.7, −14.7)
Week 8	11	3.053 ± 1.6542	−2.849 ± 1.5954	−48.59 ± 24.416	2.533 (1.28, 6.49)	−2.494 (−5.42, 0.16)	−54.11 (−80.9, 2.6)
Week 12	11	2.545 ± 1.4094	−3.357 ± 1.3576	−57.33 ± 20.597	1.954 (1.15, 5.16)	−3.378 (−5.55, −1.63)	−68.09 (−82.8, −30.0)
Week 16	10	2.786 ±1.9602	−3.109 ± 1.9395	−53.11 ± 30.791	1.853 (1.25, 6.54)	−3.418 (−5.76, 0.21)	−67.88 (−80.7, 3.3)
Week 20	10	2.822 ± 1.8860	−3.073 ± 1.8732	−52.48 ± 29.561	1.757 (1.15, 6.15)	−3.163 (−5.60, −0.19)	−69.69 (−82.8, −3.0)
Week 24	10	2.367 ± 1.5582	−3.529 ± 1.5759	−60.11 ± 22.744	1.409 (1.15, 5.61)	−3.352 (−5.76, −1.46)	−69.46 (−82.8, −23.9)
Week 28	10	2.508 ± 1.5138	−3.387 ± 1.5756	−57.35 ± 22.856	1.572 (1.28, 5.20)	−2.998 (−5.86, −1.25)	−66.27 (−82.1, −24.7)

Source：G1302 試験-Table 14.2-10.3

n = total number of patients analyzed.
N = total number of patients in the treatment group.
DAS28-CRP is calculated only when all components are available.
DAS28-CRP = 0.56 * sqrt (28 Tender joint count) + 0.28 * sqrt (28 Swollen joint count) + 0.36 * ln (standardized CRP in mg/L + 1) + 0.014 * Participant's assessment of disease activity (Participant's overall well-being) (0-100 mm) + 0.96
Change = Post Baseline − Baseline，Percent change = (Change／Baseline) * 100
At each time point, only patients with a value at both Baseline and that time point are included.

DAS28-CRP による疾患活動性

ベースラインで DAS28-CRP スコアが 5.1 を超える高疾患活動性の被験者の割合は 63.6%（7/11 名）と高かったが，Day 15 には 18.2%（2/11 名）に低下し，Week 4 以降は 9.1%～20.0%の範囲で推移した（Table 4-23）。一方，DAS28-CRP スコアが 2.6 未満の寛解となった被験者の割合は Day 15 には 45.5%（5/11 名）に達し，Week 4 以降は 45.5%～70.0%の範囲で推移した。

Table 4-23 DAS28-CRP による疾患活動性の推移（G1302 試験，FAS-P）

	ACZ885 N = 11			
	DAS28-CRP category			
	High disease activity	Moderate disease activity	Low disease activity	Remission
Visit	n/M (%)	n/M (%)	n/M (%)	n/M (%)
Baseline	7/11 (63.6)	4/11 (36.4)	0/11 (0.0)	0/11 (0.0)
Day 15	2/11 (18.2)	3/11 (27.3)	1/11 (9.1)	5/11 (45.5)
Week 4	1/11 (9.1)	5/11 (45.5)	0/11 (0.0)	5/11 (45.5)
Week 8	2/11 (18.2)	3/11 (27.3)	0/11 (0.0)	6/11 (54.5)
Week 12	1/11 (9.1)	3/11 (27.3)	0/11 (0.0)	7/11 (63.6)
Week 16	2/10 (20.0)	1/10 (10.0)	0/10 (0.0)	7/10 (70.0)
Week 20	2/10 (20.0)	2/10 (20.0)	0/10 (0.0)	6/10 (60.0)
Week 24	1/10 (10.0)	2/10 (20.0)	0/10 (0.0)	7/10 (70.0)
Week 28	1/10 (10.0)	2/10 (20.0)	1/10 (10.0)	6/10 (60.0)

Source：G1302 試験-Table 14.2-10.4

n = number of patients with response.

M = total number of patients analyzed.
N = total number of patients in the treatment group.
DAS28-CRP is calculated using standardized CRP (mg/L).
The score is calculated only when all components are available.
DAS28-CRP category：High disease activity（高疾患活動性）> 5.1，Moderate disease activity（中疾患活動性）3.2 ≤，≤ 5.1，Low disease activity（低疾患活動性）2.6 ≤，< 3.2，Remission（寛解）< 2.6

EULAR 基準による DAS28-CRP 改善率

Good response 達成率は投与開始後早期の Day 15 には 54.5%（6/11 名）に達し，Week 4 以降は 45.5%～70.0%の範囲で推移した（Table 4-24）。

Table 4-24　EULAR 基準による DAS28-CRP 改善率の推移（G1302 試験，FAS-P）

	ACZ885 N = 11		
	EULAR response		
Visit	Good n/M (%)	Moderate n/M (%)	No response n/M (%)
Day 15	6/11 (54.5)	3/11 (27.3)	2/11 (18.2)
Week 4	5/11 (45.5)	6/11 (54.5)	0/11 (0.0)
Week 8	6/11 (54.5)	4/11 (36.4)	1/11 (9.1)
Week 12	7/11 (63.6)	4/11 (36.4)	0/11 (0.0)
Week 16	7/10 (70.0)	1/10 (10.0)	2/10 (20.0)
Week 20	6/10 (60.0)	2/10 (20.0)	2/10 (20.0)
Week 24	7/10 (70.0)	3/10 (30.0)	0/10 (0.0)
Week 28	7/10 (70.0)	3/10 (30.0)	0/10 (0.0)

Source：G1302 試験-Table 14.2-11.2
EULAR response criteria based on DAS28-CRP.
Good response：ΔDAS28 > 1.2 and DAS28 at the timepoint ≤ 3.2
Moderate response：ΔDAS28 > 1.2 and DAS28 at the timepoint > 3.2 or 0.6 < ΔDAS28 ≤ 1.2 and DAS28 at the timepoint ≤ 5.1
No response：ΔDAS28 ≤ 0.6 or 0.6 < ΔDAS28 ≤ 1.2 and DAS28 at the timepoint > 5.1
n = number of patients with response.
M = total number of patients analyzed.
N = total number of patients in the treatment group.

4.3.2.3.2 GDE01T 試験

DAS28-ESR 改善率（主要評価項目）

Week 12 の DAS28-ESR 改善率（ベースラインから 1.2 超改善した被験者の割合）は，ACZ885 群で 66.7%（12/18 名），プラセボ群で 41.2%（7/17 名）とプラセボ群に比べて ACZ885 群で高かったが，統計学的な有意性は認められなかった（p = 0.1202）（Table 4-25）。

Table 4-25 Week12 の DAS28-ESR 改善率（GDE01T 試験パート I，FAS-I）

Treatment	N Observed	Non-response imputed	N	Responder n (%)	Difference in proportion to placebo: Odd's ratio	Difference in proportion to placebo: Estimate (%)	Difference in proportion to placebo: (95% CI)	Fisher's test p-value (one-sided)
ACZ885	16	2	18	12 (66.7)	2.86	25.49	(−9.43, 55.80)	0.1202
Placebo	14	3	17	7 (41.2)				

Source：GDE01T 試験-Table 14.2-1.1b

N = total number of patients in the treatment group.

DAS28 is a disease activity score based on 28 active joints, patient's global assessment of disease activity and ESR/CRP.

DAS28-ESR response：If difference between average of DAS28 at screening and baseline and DAS28 post-baseline is greater than 1.2, then the patient is a DAS28 responder for the respective post-baseline visit.

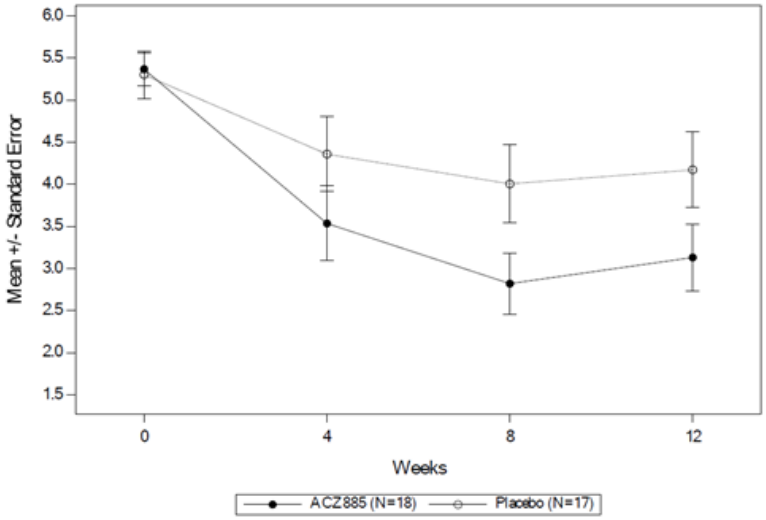
Missing values are imputed by non-response.

データベースロック後にプラセボ群の 2 名が Week 4 に誤って ACZ885 が投与されたことが判明したため感度分析を実施した。感度分析では，当該 2 名の ACZ885 の誤投与以降の Visit（Week 8 及び Week 12）を欠測値として取扱い，欠測値の発生が missing at random であると仮定して多重補完法を用いて解析した。その結果，いずれのシナリオでも ACZ885 群での DAS28-ESR 改善率はプラセボ群を上回るとの主要解析の結果と一致していた（GDE01T 試験-Table 14.2-6.1）。

DAS28-ESR スコアの推移

DAS28-ESP スコアの平均値は Week 4 にはプラセボ群に比べて ACZ885 群で顕著に低下し，以降 Week 12 まで効果は持続した（Figure 4-3）。DAS28-ESP スコアの平均値（SD）は Week 4 以降のいずれの評価時点でもプラセボ群に比べて ACZ885 群で低く，Week 4 ではそれぞれ 4.4（1.7）及び 3.5（1.8），Week 8 では 4.0（1.6）及び 2.8（1.5），Week 12 では 4.1（1.8）及び 3.1（1.5）であった（GDE01T 試験-Table 14.2-2.31）。また，Week 12 の DAS28-ESR スコアの LS mean の群間差（ACZ885 群 − プラセボ群）（95% CI）は−1.04（−2.08，−0.01）であった（GDE01T 試験-Table 14.2-2.13）。

Figure 4-3 DAS28-ESR スコアの推移（GDE01T 試験パート I，FAS-I）



Source：GDE01T 試験-Figure 14.2-3.1
LOCF method was used to impute missing data.

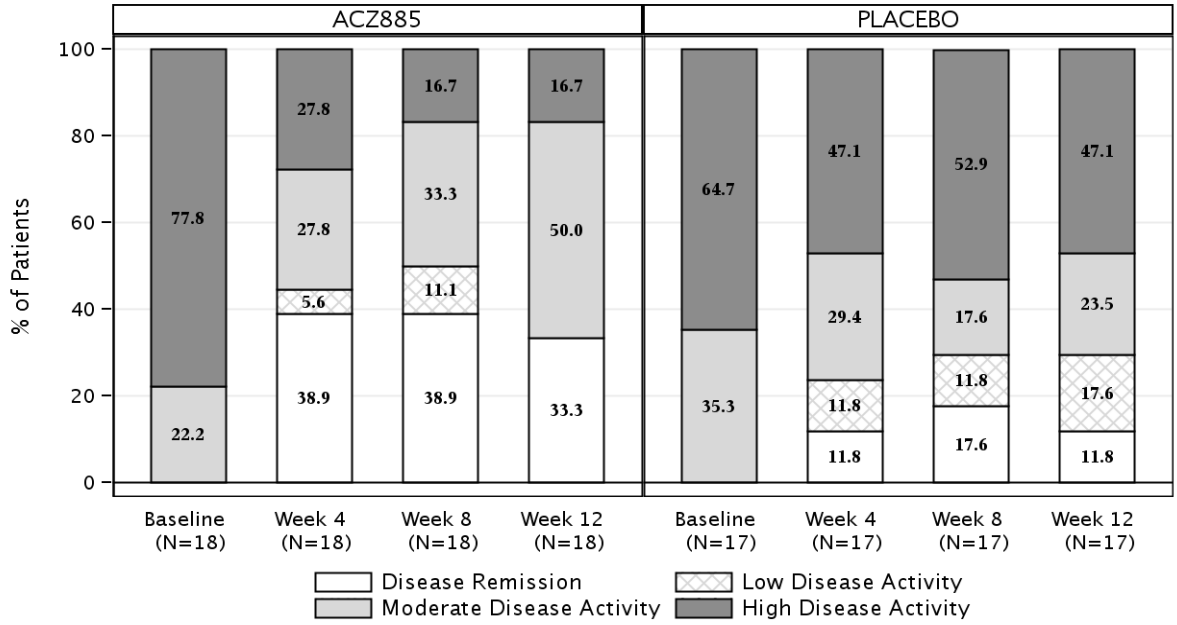
DAS28-CRP スコアの推移

DAS28-CRP スコアの平均値（SD）は Week 4 にはプラセボ群に比べて ACZ885 群で顕著に低下し，以降 Week 12 まで効果は持続した。DAS28-CRP スコアの平均値（SD）は Week 4 以降のいずれの評価時点でもプラセボ群に比べて ACZ885 群で低く，Week 4 ではそれぞれ 4.04（1.57）及び 3.43（1.52），Week 8 では 3.90（1.51）及び 2.63（1.13），Week 12 では 4.03（1.58）及び 3.29（1.64）であった（GDE01T 試験-Table 14.2-2.32）。また，Week 12 の DAS28-CRP スコアの LS mean の群間差（ACZ885 群 − プラセボ群）（95% CI）は−0.75（−1.59，0.09）であった（GDE01T 試験-Table 14.2-2.14）。

DAS28-ESR による疾患活動性

ベースラインでは DAS28-ESR スコアが 5.1 以上の高疾患活動性の被験者の割合は両群ともに高かった（ACZ885 群 77.8%，プラセボ群 64.7%）。Week 4 に「DAS28-ESR < 2.6」（寛解）となった被験者の割合は ACZ885 群で 38.9%（7/18 名），プラセボ群で 11.8%（2/17 名）であった。同様に，Week 12 に extended remission（D-AS28-ESR < 2.6，かつ連続する 2 回の Visit で Yamaguchi らの分類基準による全身活動性を認めない）となった被験者の割合は ACZ885 群で 22.2%（4/18 名），プラセボ群で 11.8%（2/17 名）であった。Week 4 以降の寛解率［寛解率及び / 又は extended remission 率］は，いずれの評価時点でもプラセボ群に比べて ACZ885 群で高かった。一方，Week 4 から Week 12 までの高疾患活動性の被験者の割合は，ACZ885 群に比べてプラセボ群で高かった（Figure 4-4）。

Figure 4-4 DAS28-ESR による疾患活動性の推移（GDE01T 試験パート I，FAS-I）



Source：GDE01T 試験-Figure 14.2-3.2

N = total number of patients in the treatment group.

Disease Remission：DAS28-ESR < 2.6，Low Disease Activity (without remission)：2.6 ≤ DAS28-ESR < 3.2，Moderate Disease Activity：3.2 ≤ DAS28-ESR < 5.1，High Disease Activity：DAS28-ESR > 5.1

LOCF method was used to impute missing data.

EULAR 基準による DAS28-ESR 改善率

Good response 達成率は Week 4 以降のいずれの評価時点でもプラセボ群に比べて ACZ885 群で高かった（Table 4-26）。

Table 4-26 EULAR 基準による DAS28-ESR 改善率の推移（GDE01T 試験パート I, FAS-I）

Visit	Treatment	EULAR response	Number analyzed	Responder n (%)	Fisher's test p-value (two-sided)
Week 4	ACZ885	Good response	18	8 (44.4)	0.2786
		Moderate response	18	5 (27.8)	
		No response	18	5 (27.8)	
	Placebo	Good response	17	3 (17.6)	
		Moderate response	17	6 (35.3)	
		No response	17	8 (47.1)	
Week 8	ACZ885	Good response	18	9 (50.0)	0.0830
		Moderate response	18	6 (33.3)	
		No response	18	3 (16.7)	
	Placebo	Good response	17	3 (17.6)	
		Moderate response	17	6 (35.3)	
		No response	17	8 (47.1)	

Visit	Treatment	EULAR response	Number analyzed	Responder n (%)	Fisher's test p-value (two-sided)
Week 12	ACZ885	Good response	18	6 (33.3)	0.3364
		Moderate response	18	8 (44.4)	
		No response	18	4 (22.2)	
	Placebo	Good Response	17	4 (23.5)	
		Moderate response	17	5 (29.4)	
		No response	17	8 (47.1)	

Source：GDE01T 試験-Table 14.2-2.1

n = number of patients with response.

ΔDAS28 = difference between average (DAS28 at screening, DAS28 at baseline) and DAS28 post baseline.

EULAR 基準による DAS28-ESR 改善率：

- Good response：ΔDAS28 > 1.2 and DAS28-ESR at the timepoint ≤ 3.2

- Moderate response：ΔDAS28 > 1.2 and DAS28-ESR at the timepoint > 3.2 or 0.6 < ΔDAS28 ≤ 1.2 and DAS28-ESR at the timepoint ≤ 5.1

- No response：ΔDAS28 ≤ 0.6, or 0.6 < ΔDAS28 ≤ 1.2 and DAS28-ESR at the timepoint > 5.1

LOCF method was used to impute missing data.

4.3.2.3.3 SJIA 併合データ

DAS28-CRP スコア

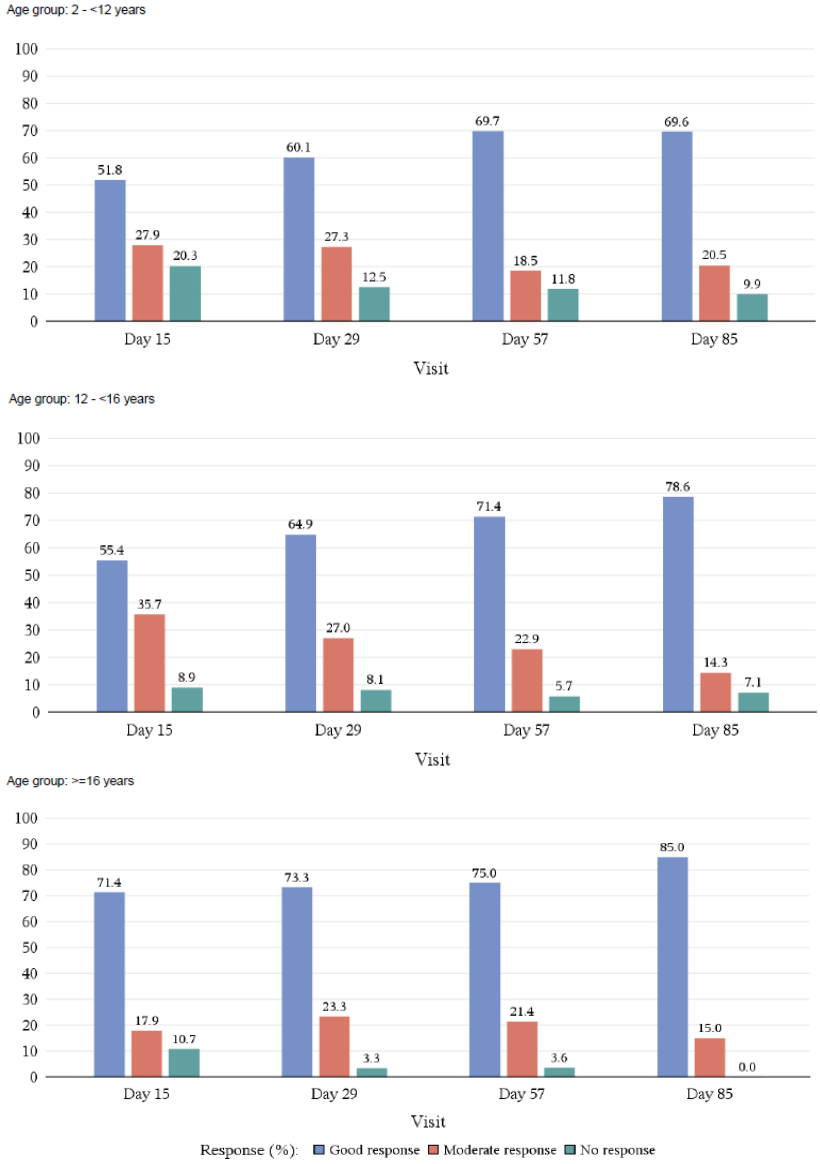
年齢区分別の DAS28-CRP スコアの推移を SCE Appendix 1-Table 3.6-38c1 に示す。

ベースラインの DAS28-CRP スコアの中央値は，2～12 歳未満で 4.94，12～16 歳未満で 5.13，16 歳以上では 5.19 であり，各年齢区分で同程度であった。Day 15 の DAS28-CRP のベースラインからの変化量の中央値は各年齢区分で同程度であった（2～12 歳未満：−2.15，12～16 歳未満：−2.53，16 歳以上：−2.37）。また，Day 85 の DAS28-CRP の変化量の中央値は 12～16 歳未満及び 16 歳以上では同程度（12～16 歳未満：−3.20，16 歳以上：−3.70）であったが，2～12 歳未満では他の年齢区分に比べて小さかった（変化量：−2.65）。

EULAR 基準による DAS28-CRP 改善率

Good response 達成率は，いずれの年齢区分でも Day 15 には約 50%～70%に達し，Day 85 まで概ね経時的に上昇した（Figure 4-5）。

Figure 4-5　年齢区分別の EULAR 基準による DAS28-CRP 改善率の推移（SJIA 併合データ，FAS）



Source：SCE Appendix 1-Figure 1-3

SJIA studies G2305 (ACZ patients only), G2301, G2301E1, G2306 (Cohort 2 only) and G1301.

Good response at Week 12：ΔDAS28 > 1.2 and DAS28-ESR at Week 12 ≤ 3.2, Moderate response at Week 12：ΔDAS28 > 1.2 and DAS28-ESR at Week 12 > 3.2 or 0.6 < ΔDAS28 ≤ 1.2 and DAS28-ESR at Week 12 ≤ 5.1, No response：ΔDAS28 ≤ 0.6 or 0.6 < ΔDAS28 ≤ 1.2 and DAS28-ESR at Week 12 > 5.1

4.3.2.4 炎症所見（CRP，ESR，フェリチン）

4.3.2.4.1 G1302 試験

FAS-P における CRP の中央値は Day 3 から 50%以上の改善がみられ，Day 15 から Week 28 まで安定して高い改善率（97%以上）で推移した。フェリチンは Day 15 にはベースラインから約 70%低下し，その後も Week 28 まで高い改善率（約 90%）で推移した（Table 4-27）。

SAF における ESR の中央値は Day 15 から低下（中央値で 20 mm/h 未満）し，以降 Week 28 まで同程度で推移した（Table 4-28）。

Table 4-27 炎症マーカーの推移（CRP 及びフェリチン）（G1302 試験，FAS-P）

			ACZ885 N = 11				
Variable	Visit	n	Value	Change from baseline		% change from baseline	
Standardized CRP (mg/L)	Baseline	11	232.86 (75.0, 1080.7)				
	Day 3	11	77.86 (9.3, 615.7)	−97.90	(−584.3, −17.9)	−53.22	(−98.4, −7.7)
	Day 15	11	5.00 (1.4, 215.0)	−228.60	(−1056.4, 39.3)	−98.15	(−99.6, 22.4)
	Week 4	11	12.86 (0.0, 165.7)	−202.90	(−1062.1, −10.0)	−98.52	(−100.0, −5.7)
	Week 8	11	9.29 (0.0, 206.4)	−128.60	(−1053.6, 30.7)	−97.49	(−100.0, 17.5)
	Week 12	11	2.86 (0.0, 381.4)	−227.10	(−967.1, 205.7)	−98.90	(−100.0, 117.1)
	Week 16	10	2.50 (0.0, 300.7)	−165.75	(−887.1, 125.0)	−99.38	(−100.0, 71.1)
	Week 20	10	2.50 (0.0, 510.7)	−116.10	(−887.1, 335.0)	−99.27	(−100.0, 190.7)
	Week 24	10	2.14 (0.0, 382.1)	−145.35	(−890.0, 206.4)	−98.82	(−100.0, 117.5)
	Week 28	10	2.14 (0.0, 302.1)	−169.30	(−888.6, 126.4)	−98.70	(−100.0, 72.0)
Ferritin (µg/L)	Baseline	11	975.50 (25.1, 19043.2)				
	Day 3	11	1369.20 (13.8, 24000.0)	291.60	(−7560.0, 11541.0)	6.56	(−65.1, 92.6)
	Day 15	11	378.30 (4.0, 3655.5)	−597.20	(−15387.7, −17.3)	−68.92	(−94.8, −27.0)
	Week 4	11	395.50 (3.1, 2117.5)	−580.00	(−16925.7, 740.6)	−76.33	(−97.5, 151.7)
	Week 8	11	224.50 (2.7, 492.6)	−597.60	(−18897.0, −17.2)	−85.54	(−99.2, −37.0)
	Week 12	11	85.00 (2.9, 639.0)	−542.30	(−18975.4, 2.4)	−92.66	(−99.7, 0.4)
	Week 16	10	83.60 (3.9, 452.1)	−1857.65	(−18990.5, −16.2)	−92.15	(−99.7, −29.0)
	Week 20	10	106.90 (5.9, 377.0)	−1760.50	(−18977.0, −16.6)	−89.89	(−99.7, −40.8)
	Week 24	10	93.65 (6.0, 358.4)	−1811.70	(−18946.5, −15.9)	−89.39	(−99.5, −43.7)
	Week 28	10	110.75 (6.3, 460.7)	−1809.65	(−18940.7, −18.8)	−88.59	(−99.5, −27.6)

Source：G1302 試験-Table 14.2-7.2，Table 14.2-18.2

Median (min, max)

N = total number of patients in the treatment group.

n = total number of patients analyzed.

Change = Post Baseline − Baseline, Percent change = (Change／Baseline) * 100

At each time point, only patients with a value at both Baseline and that time point are included.

Table 4-28 炎症マーカーの推移（ESR）（G1302 試験，SAF）

			ACZ885 N = 14	
Variable	Visit	n	Value	Change from baseline
ESR	Baseline	14	64.5 (21, 131)	
(mm/h)	Day 3	14	57.0 (13, 137)	−9.0 (−46, 6)
	Day 15	14	14.0 (3, 95)	−37.5 (−96, −18)
	Week 4	14	16.0 (2, 93)	−42.5 (−103, −13)
	Week 8	14	15.0 (2, 65)	−40.5 (−103, −8)
	Week 12	14	13.0 (1, 84)	−42.0 (−85, −20)
	Week 16	13	15.0 (2, 75)	−39.0 (−86, −14)
	Week 20	13	10.0 (1, 65)	−46.0 (−84, −15)
	Week 24	13	13.0 (2, 70)	−42.0 (−98, −14)
	Week 28	12	9.5 (1, 58)	−41.5 (−84, −19)

Source：G1302 試験-Table 14.3-2.1

Median (min, max)

n = number of patients who have the assessment.

N = total number of patients in the treatment group.

At each time point, only patients with a value at both Baseline and that time point are included.

4.3.2.4.2 GDE01T 試験

Week 12 の CRP 及び ESR の LS mean はプラセボ群に比べて ACZ885 群で低かった。一方，フェリチンの LS mean はプラセボ群に比べて ACZ885 群でわずかに高かったが（Table 4-29），ベースラインのフェリチンの平均値はプラセボ群に比べて ACZ885 群で高かった（それぞれ 471.33 µg/L，645.94 µg/L，GDE01T 試験-Table 14.2-2.37）。

いずれの群でも CRP 及び ESR の中央値は Week 4 には低下し，Week 12 まで ACZ885 群では一貫してプラセボ群に比べて低値で推移した（Table 4-30）。いずれの群でもフェリチンの中央値は Week 4 から低下し，Week 12 でのベースラインからの低下の程度はプラセボ群に比べて ACZ885 群で大きかった。

Table 4-29 Week 12 の炎症マーカーの共分散分析（GDE01T 試験パート I，FAS-I）

						Treatment contrast in LS mean				
Treatment	n	LS mean	(SE)	(95% CI)	Compa-rison	Difference in LS mean	(SE)	(95% CI)	p-value	Method of comparison
CRP (mg/L) (with imputation)										
ACZ885 N = 18	18	18.93	6.265	(6.15, 31.70)	placebo	−11.30	9.158	(−29.98, 7.38)	0.1188	ANCOVA
Placebo N = 17	16	30.23	6.647	(16.67, 43.79)						
ESR (mm/h) (with imputation)										
ACZ885 N = 18	18	17.21	4.136	(8.76, 25.66)	placebo	−8.81	6.135	(−21.34, 3.72)	0.1615	ANCOVA
Placebo N = 17	15	26.02	4.531	(16.76, 35.27)						

						Treatment contrast in LS mean				
Treatment	n	LS mean	(SE)	(95% CI)	Compa-rison	Difference in LS mean	(SE)	(95% CI)	p-value	Method of comparison
Ferritin (µg/L) (with imputation)										
ACZ885 N = 18	18	418.04	145.516	(121.25, 714.8)	placebo	33.19	212.465	(−400.14, 466.51)	0.3402	Non-Parametric ANCOVA
Placebo N = 17	16	384.85	154.371	(70.01, 699.69						

Source：GDE01T 試験-Table 14.2-2.8，Table 14.2-2.9，Table 14.2-2.19

N = number of patients analyzed.

n = number of patients observed.

SE = standard error

LOCF method was used to impute missing data.

Table 4-30　　炎症マーカーの推移（GDE01T 試験パート I，FAS-I）

		ACZ885 N = 18		Placebo N = 17	
Variable	Visit	n	Value	n	Value
CRP (mg/L)	Baseline	18	36.70 (0.50, 236.5)	17	38.00 (1.00, 235.9)
	Week 4	17	6.600 (0.10, 143.1)	14	27.10 (1.00, 91.60)
	Week 8	18	4.370 (0.10, 88.60)	13	22.00 (0.70, 91.50)
	Week 12	17	6.700 (0.30, 87.80)	14	9.800 (0.80, 76.00)
ESR (mm/hr)	Baseline	18	44.0 (5, 91)	17	46.0 (8, 91)
	Week 4	16	15.0 (2, 75)	14	33.5 (4, 82)
	Week 8	17	14.0 (1, 83)	12	22.0 (6, 56)
	Week 12	16	11.0 (1, 40)	14	20.5 (4, 58)
Ferritin (ng/mL)	Baseline	18	336.5 (14, 4995)	17	157.0 (5, 3436)
	Week 4	18	118.5 (15, 4029)	14	105.9 (9, 4930)
	Week 8	18	86.1 (8, 4931)	12	77.6 (12, 3752)
	Week 12	17	88.0 (8, 835)	14	64.0 (14, 2049)

Source：GDE01T 試験-Table 14.2-2.27，Table 14.2-2.37，Table 14.2-2.38

Median (min, max)

N = total number of patients in the treatment group.

n = total number of patients analyzed.

4.3.2.4.3 SJIA 併合データ

ベースラインの CRP の中央値は 124.5～132.8 mg/L と高く，各年齢区分でほぼ同程度であった。Day 15 にはいずれの年齢区分でも CRP の中央値は 10 mg/L 以下に低下し，Day 29 以降はさらに低値で推移した。CRP のベースラインからの改善量の中央値は他の年齢区分に比べて 16 歳以上で大きい傾向がみられたものの，各年齢区分で大きな違いはなかった（Table 4-31）。

Table 4-31 CRP の推移（SJIA 併合データ，FAS）

Visit	CRP (mg/L)	2 - < 12 years N = 302	12 - < 16 years N = 82	≥ 16 years N = 34
Baseline	n	302	82	33
	Median (min, max)	124.50 (0.0, 1311.4)	132.80 (0.4, 683.3)	131.20 (1.6, 651.2)
Day 15	n	293	80	31
	Median (min, max) at baseline	126.00 (0.0, 1311.4)	132.80 (0.4, 683.3)	133.00 (1.6, 651.2)
	Median (min, max) at Day 15	10.00 (0.0, 633.3)	10.00 (0.0, 712.4)	5.00 (0.5, 182.2)
	Median (min, max) change from baseline	−74.90 (−1309.3, 180.0)	−93.85 (−630.0, 582.8)	−104.80 (−649.8, 0.0)
Day 29	n	275	78	31
	Median (min, max) at baseline	121.80 (0.0, 1311.4)	132.80 (0.4, 681.0)	131.20 (1.6, 651.2)
	Median (min, max) at Day 29	6.60 (0.0, 623.0)	9.45 (0.0, 288.8)	5.00 (0.4, 183.5)
	Median (min, max) change from baseline	−92.10 (−1310.0, 166.5)	−115.35 (−652.0, 148.2)	−100.00 (−598.5, 27.0)
Day 57	n	245	73	28
	Median (min, max) at baseline	119.10 (0.0, 1311.4)	129.60 (0.4, 640.0)	132.10 (1.6, 651.2)
	Median (min, max) at Day 57	4.20 (0.0, 430.2)	4.90 (0.0, 395.0)	2.80 (0.4, 98.8)
	Median (min, max) change from baseline	−89.00 (−1310.0, 319.6)	−105.30 (−630.0, 15.0)	−121.55 (−648.6, 0.0)
Day 85	n	243	68	28
	Median (min, max) at baseline	117.00 (0.0, 1311.4)	127.30 (0.4, 640.0)	136.50 (1.6, 651.2)
	Median (min, max) at Day 85	5.00 (0.0, 386.7)	4.60 (0.0, 458.3)	4.50 (0.5, 110.6)
	Median (min, max) change from baseline	−96.00 (−1233.5, 312.0)	−104.00 (−630.0, 33.3)	−128.70 (−649.4, 4.0)

Source：SCE Appendix 1-Table 3.6-14c1

Change from baseline included only patients with a value at both baseline and post-baseline.

C-reactive protein level standardized to a normal range 0-10 mg/L.

4.3.2.5 関節症状

4.3.2.5.1 G1302 試験

活動性関節炎数の中央値は Day 3 から Week 4 にかけて減少し，以降 Week 28 まで効果（減少率は 100%）は持続した。圧痛関節数及び腫脹関節数の中央値は Day 3 から Day 15 にかけて減少し，以降 Week 28 まで効果（減少率は 100%）は持続した（Table 4-32）。

Table 4-32 活動性関節炎数，圧痛関節数，及び腫脹関節数のベースラインから推移（G1302 試験，FAS-P）

Variable	Visit	n	Value	ACZ885 N = 11 Change from baseline	% change from baseline
Active joint count (tender and/or swollen)	Baseline	11	8.0 (2, 66)		
	Day 3	11	4.0 (0, 66)	−3.0 (−13, 19)	−50.00 (−100.0, 172.7)
	Day 15	11	1.0 (0, 66)	−4.0 (−17, 0)	−85.71 (−100.0, 0.0)
	Week 4	11	0.0 (0, 66)	−5.0 (−22, 0)	−100.00 (−100.0, 0.0)
	Week 8	11	0.0 (0, 66)	−3.0 (−26, 2)	−100.00 (−100.0, 25.0)
	Week 12	11	0.0 (0, 66)	−6.0 (26, 0)	−100.00 (−100.0, 0.0)
	Week 16	10	0.0 (0, 66)	−2.0 (−26, 4)	−100.00 (−100.0, 50.0)
	Week 20	10	0.0 (0, 66)	−3.0 (−26, 3)	−100.00 (−100.0, 27.3)
	Week 24	10	0.0 (0, 66)	−5.0 (−26, 0)	−100.00 (−100.0, 0.0)
	Week 28	10	0.0 (0, 66)	−4.5 (−26, 0)	−100.00 (−100.0, 0.0)

				ACZ885 N = 11	
Variable	Visit	n	Value	Change from baseline	% change from baseline
68 tender joint count	Baseline	11	8.0 (2, 66)		
	Day 3	11	1.0 (0, 66)	−3.0 (−15, 18)	−83.33 (−100.0, 180.0)
	Day 15	11	1.0 (0, 66)	−3.0 (−17, 0)	−84.62 (−100.0, 0.0)
	Week 4	11	0.0 (0, 66)	−4.0 (−22, 0)	−100.00 (−100.0, 0.0)
	Week 8	11	0.0 (0, 66)	−2.0 (−26, 1)	−100.00 (−100.0, 12.5)
	Week 12	11	0.0 (0, 66)	−4.0 (−26, 0)	−100.00 (−100.0, 0.0)
	Week 16	10	0.0 (0, 66)	−2.5 (−26, 1)	−100.00 (−100.0, 12.5)
	Week 20	10	0.0 (0, 66)	−2.5 (−26, 4)	−100.00 (−100.0, 40.0)
	Week 24	10	0.0 (0, 66)	−4.5 (−26, 0)	−100.00 (−100.0, 0.0)
	Week 28	10	0.0 (0, 66)	−4.5 (−26, 0)	−100.00 (−100.0, 0.0)
66 swollen joint count	Baseline	11	4.0 (0, 9)		
	Day 3	11	1.0 (0, 11)	−1.0 (−6, 9)	−60.00 (−100.0, 450.0)
	Day 15	11	0.0 (0, 4)	−4.0 (−8, 0)	−100.00 (−100.0, −50.0)
	Week 4	11	0.0 (0, 2)	−3.0 (−9, 0)	−100.00 (−100.0, −50.0)
	Week 8	11	0.0 (0, 9)	−3.0 (−9, 1)	−100.00 (−100.0, 12.5)
	Week 12	11	0.0 (0, 0)	−4.0 (−9, 0)	−100.00 (−100.0, −100.0)
	Week 16	10	0.0 (0, 8)	−1.0 (−9, 0)	−100.00 (−100.0, 0.0)
	Week 20	10	0.0 (0, 6)	−3.0 (−9, 0)	−100.00 (−100.0, 0.0)
	Week 24	10	0.0 (0, 0)	−4.0 (−9, 0)	−100.00 (−100.0, −100.0)
	Week 28	10	0.0 (0, 4)	−4.0 (−9, 4)	−100.00 (−100.0, −62.5)

Source：G1302 試験-Table 14.2-6.2，Table 14.2-20.2，Table 14.2-21.2

Median (min, max)

N = total number of patients in the treatment group.

n = total number of patients analyzed.

Change = Post Baseline − Baseline, Percent change = (Change／Baseline) * 100

At each time point, only patients with a value at both Baseline and that time point are included.

4.3.2.5.2 GDE01T 試験

Week 12 の圧痛関節数及び腫脹関節数の LS mean はいずれもプラセボ群に比べて ACZ885 群で減少した（Table 4-21）。

圧痛関節数及び腫脹関節数の中央値は Week 4 には減少し，以降 Week 12 まで ACZ885 群では一貫してプラセボ群に比べて低値で推移した（2.7.3-Table 6-10～Table 6-11）。

4.3.2.5.3 SJIA 併合データ

Adapted ACR pediatric コンポーネントのうち，活動性関節炎及び動作制限のある関節の年齢区分別の推移を 2.7.3-Table 6-18～Table 6-19 に示した。

ベースラインの活動性関節炎数の中央値は 2～12 歳未満で 7.0，12～16 歳未満及び 16 歳以上では 7.5 であった。Day 15 以降はいずれの年齢区分でも活動性関節炎数の中央値は 0.0～2.0 の範囲で推移した。ベースラインからの改善量の中央値は 2～12 歳未満に比べて 12～16 歳未満及び 16 歳以上で大きかった。

ベースラインの動作制限のある関節数の中央値は各年齢区分で同程度（5～6）であった。Day 15 以降はいずれの年齢区分でも動作制限のある関節数の中央値は 0.0～2.0 の範囲で推移した。

ベースラインからの改善量の中央値は 2～12 歳未満に比べて 12～16 歳未満及び 16 歳以上で大きかった。

4.3.2.6 全身症状

4.3.2.6.1 SFS

G1302 試験

FAS-P における SFS の合計スコアの平均値は Day 15 には改善し，以降 Week 28 まで効果は持続した。Day 15 にはヘモグロビンを除くすべての SFS コンポーネントで「所見あり」の被験者の割合が改善傾向を示し，以降 Week 28 まで効果は持続した。ヘモグロビンは Week 4 から改善（ヘモグロビン値 11 g/dL 超若しくはベースラインから 20%以上上昇）が認められ，Week 24 以降はすべての被験者で改善を認めた（Table 4-33）。

Table 4-33 SFS 及び各 SFS コンポーネントの推移（G1302 試験，FAS-P）

Systemic features score	BL M = 11	Day 15 M = 11	Week 4 M = 11	Week 8 M = 11	Week 12 M = 11	Week 16 M = 10	Week 20 M = 10	Week 24 M = 10	Week 28 M = 10
Total sore (points), mean (SD)	4.5 (1.81)	1.2 (1.08)	1.0 (1.34)	0.7 (0.79)	0.8 (1.17)	0.5 (0.71)	0.5 (0.53)	0.3 (0.48)	0.3 (0.67)
Change from baseline	—	−3.3 (2.10)	−3.5 (1.75)	−3.7 (1.62)	−3.6 (2.01)	−4.1 (1.91)	−4.1 (1.91)	−4.3 (1.95)	−4.3 (2.06)
% change from baseline	—	−70.14 (28.107)	−79.08 (29.887)	−84.60 (17.320)	−81.35 (29.447)	−89.07 (16.782)	−88.24 (13.257)	−93.00 (11.353)	−92.50 (16.874)
Number of patients with clinical features, n (%)									
Fever	5 (45.5)	1 (9.1)	2 (18.2)	0	1 (9.1)	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
Rash	3 (27.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Serositis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphadenopathy	4 (36.4)	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0
Hepatomegaly/ Splenomegaly	4 (36.4)	2 (18.2)	3 (27.3)	2 (18.2)	2 (18.2)	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)
Number of patients with laboratory features, n (%)									
ESR	11 (100.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0
CRP	11 (100.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
WBC count	4 (36.4)	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Hemoglobin	6 (54.5)	7 (63.6)	4 (36.4)	3 (27.3)	4 (36.4)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0
Platelet count	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：G1302 試験-Table 14.2-12.3，Table 14.2-12.4

BL = Baseline

n = number of patients whose score is 1 (present).

M = total number of patients evaluable.

Change = Post Baseline − Baseline，Percent change = (Change／Baseline) * 100

At each time point, only patients with a value at both Baseline and that time point are included.

The total score is calculated by summing the scores of 10 components and is defined as an integer value 0 to 10.

The total score is calculated only when all components are available.

4.3.2.6.2 発熱

G1302 試験

本試験にはベースライン前 1 週間以内に発熱を認めた被験者が組み入れられた。FAS-P における AOSD による発熱が認められなかった被験者の割合は投与開始直後の Day 3 より上昇し，Day 15 以降は 80%～100%で推移した（Table 4-34）。

Table 4-34 AOSD による発熱が認められなかった被験者の割合（G1302 試験，FAS-P）

	ACZ885 N = 11									
Variable	BL	Day 3	Day 15	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28
Absence of intermittent fever in the preceding week n/M (%)	0/11 (0.0)	3/11 (27.3)	11/11 (100.0)	9/11 (81.8)	10/11 (90.9)	10/11 (90.9)	10/10 (100.0)	10/10 (100.0)	8/10 (80.0)	10/10 (100.0)

Source：G1302 試験-Table 14.2-8.2

BL = Baseline

N = total number of patients in the treatment group.

n = number of patients with response.

M = total number of patients analyzed.

GDE01T 試験

発熱が認められなかった被験者の割合は Week 4 では両群で同程度であったが，Week 8 以降はプラセボ群に比べて ACZ885 群で高かった（Table 4-35）。

Table 4-35 AOSD による発熱が認められなかった被験者の割合（GDE01T 試験パート I，FAS-I）

Visit	Treatment	Number analyzed	No fever, n (%)	Fisher's p-value (one-sided)
Week 4	ACZ885	18	13 (72.2)	0.6043
	Placebo	17	12 (70.6)	
Week 8	ACZ885	18	15 (83.3)	0.1917
	Placebo	17	11 (64.7)	
Week 12	ACZ885	18	14 (77.8)	0.3155
	Placebo	17	11 (64.7)	

Source：GDE01T 試験-Table 14.2-2.7

n = total number of patients.

LOCF method was used to impute missing data.

SJIA 併合データ

ベースラインで SJIA による発熱が認められなかった被験者の割合は各年齢区分で同程度であった。当該割合は Day 15 にはいずれの年齢区分でも顕著に増加し，その後も概ね安定して推移した（Table 4-36）。当該割合の推移は各年齢区分で大きな違いはなかった。

Table 4-36 SJIA による発熱が認められなかった被験者の割合（SJIA 併合データ，FAS）

Visit	2 - < 12 years N = 302 n/N	12 - < 16 years N = 82 n/N	≥ 16 years N = 34 n/N
Baseline	69 (22.8)	21 (25.6)	6 (17.6)
Day 15	255 (84.4)	74 (90.2)	32 (94.1)
Day 29	256 (84.8)	77 (93.9)	31 (91.2)
Day 57	241 (79.8)	73 (89.0)	30 (88.2)
Day 85	237 (78.5)	72 (87.8)	30 (88.2)

Source：SCE Appendix 1-Table 3.6-15c1

N = the number of patients in the age subgroup.

n = number of patients who satisfy the criteria.

4.3.2.6.3 皮疹

G1302 試験

FAS-P におけるベースラインで皮疹が認められた被験者の割合は 63.6%（7/11 名）であった。当該割合は Day 15 より低下し，Week 8 以降は 9.1%～20.0%の範囲で推移した。Week 28 に皮疹が認められた被験者は 1 名のみであった。また，当該割合は皮疹の定型・非定型を問わず低下した（Table 4-37）。

Table 4-37 皮疹が認められた被験者の割合（G1302 試験，FAS-P）

	ACZ885 N = 11								
Variable	Baseline	Day 15	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28
Present of rash n/M (%)	7/11 (63.6)	4/11 (36.4)	4/11 (36.4)	2/11 (18.2)	1/11 (9.1)	2/10 (20.0)	2/10 (20.0)	1/10 (10.0)	1/10 (10.0)
Typical	3/11 (27.3)	0/11 (0.0)	0/11 (0.0)	0/11 (0.0)	0/11 (0.0)	0/10 (0.0)	0/10 (0.0)	0/10 (0.0)	0/10 (0.0)
Atypical	7/11 (63.6)	4/11 (36.4)	4/11 (36.4)	2/11 (18.2)	1/11 (9.1)	2/10 (20.0)	2/10 (20.0)	1/10 (10.0)	1/10 (10.0)

Source：G1302 試験-Table 14.2-9.2

N = total number of patients in the treatment group.

n = number of patients observed.

M = total number of patients analyzed.

4.3.2.7 ステロイド減量

4.3.2.7.1 G1302 試験

組み入れられた被験者全員がステロイドを投与していた（10 mg/日以上，最大 30 mg/日）（Table 4-14）。また，治験実施計画書では Week 8 以降からステロイドの減量を許容していた。FAS-P における Week 28 のステロイド減量達成率は 54.5%（6/11 名）であり，ステロイドフリーを達成できた被験者はいなかった（Table 4-38）。

ステロイド減量達成率は Week 12 から経時的に上昇し，Week 20～28 では 60%（6/10 名）であった（Table 4-39）。また，5 mg/日未満へのステロイド減量を達成した被験者の割合は Week 20 から経時的に上昇し，Week 28 では 40%（4/10 名）であった。ステロイドの 1 日投与量の平均値は Week 12 から概ね経時的に低下し，Week 28 ではベースラインの半量未満となった（Table 4-40）。

Table 4-38 Week 28 のステロイド減量達成率（G1302 試験，FAS-P）

	ACZ885 N = 11 n/M (%)
Successful oral corticosteroid tapering	
Tapered	6/11 (54.5)
Steroid free	0/11(0.0)
No	5/11 (45.5)

Source：G1302 試験-Table 14.2-2.4

n = number of patients who are at the corresponding category.
N = number of patients who use systemic corticosteroid at baseline and are administered canakinumab at Week 8.
M = total number of patients evaluable.
n for Yes is the total number of tapered and steroid free. If a patients had intravenous administration of steroid at anytime between Week 8 and Week 28, he/she will be considered as corticosteroid tapering failure at Week 28 regardless of whether the corticosteroid data is available. If the successful tapering of corticosteroids can not be derived due to missing information, it is imputed with the last available data from Week 8 to Week 28 (LOCF).

Table 4-39 ステロイドの減量達成率の推移（G1302 試験，FAS-P）

	ACZ885 N = 11 n/M (%)		
	Successful oral steroid tapering		Dose tapered to below 5 mg/day
	Tapered	Steroid free	
Week 12	3/11 (27.3)	0/11 (0.0)	0/11 (0.0)
Week 16	4/10 (40.0)	0/10 (0.0)	0/10 (0.0)
Week 20	6/10 (60.0)	0/10 (0.0)	1/10 (10.0)
Week 24	6/10 (60.0)	0/10 (0.0)	2/10 (20.0)
Week 28	6/10 (60.0)	0/10 (0.0)	4/10 (40.0)

Source：G1302 試験-Table 14.2-2.5，Table 14.2-2.8
n = number of patients who are at the corresponding category.
N = number of patients who use systemic corticosteroid at baseline and are administered canakinumab at Week 8.
M = total number of patients evaluable.

Table 4-40 ステロイドの 1 日投与量の推移（G1302 試験，FAS-P）

		ACZ885 N = 11					
		Mean ± SD (mg/day)			Median (min, max) (mg/day)		
Visit	n	value	Change from baseline	% change from baseline	value	Change from baseline	% change from baseline
Baseline	11	20.00 ± 6.325			20.00 (10.0, 30.0)		
Week 8	11	20.00 ±6.325	0.00 ± 0.000	0.00 ± 0.000	20.00 (10.0, 30.0)	0.00 (0.0, 0.0)	0.00 (0.0, 0.0)
Week 12	11	15.77 ± 4.215	−4.23 ± 7.333	−11.44 ± 54.386	15.00 (8.0, 25.0)	−5.00 (−15.0, 15.0)	−25.00 (−50.0, 150.0)
Week 16	10	11.70 ± 3.952	−8.30 ± 7.532	−33.92 ± 41.126	11.25 (6.0, 17.5)	−8.75 (−20.0, 7.5)	−45.00 (−70.0, 75.0)
Week 20	10	12.15 ± 6.840	−7.85 ± 9.838	−31.33 ± 49.635	11.25 (4.0, 25.0)	−8.75 (−22.5, 7.5)	−50.00 (−80.0, 75.0)
Week 24	10	10.35 ± 7.012	−9.65 ± 10.124	−41.25 ± 46.746	8.75 (2.0, 22.5)	−10.00 (−25.0, 5.0)	−61.25 (−90.0, 50.0)
Week 28	10	9.05 ±7.077	−10.95 ± 10.439	−47.67 ± 48.192	7.50 (1.0, 20.0)	−11.25 (−26.0, 5.0)	−66.25 (−95.0, 50.0)

Source：G1302 試験-Table 14.2-2.6

N = total number of patients in the treatment group.

n = number of patients who have the assessment.

Change = Post Baseline − Baseline, Percent change = (Change／Baseline) * 100

At each time point, only patients with a value at both Baseline and that time point are included.

4.3.2.8 健康関連 QOL

4.3.2.8.1 G1302 試験

EQ-5D（EQ-VAS スコア及び EQ-5D-5L スコア）

FAS-S における EQ-VAS スコアの中央値は Week 8 に約 50%増加（改善）し，Week 28 でも同程度で推移した。また，EQ-5D-5L のほぼすべての尺度で経時的に改善傾向が認められた（Table 4-41）。

Table 4-41 EQ-VAS スコア及び EQ-5D-5L の推移（G1302 試験，FAS-S）

		ACZ885 N = 14		
Variable		Baseline M = 14	Week 8 M = 14	Week 28 M = 11
EQ-VAS, median (min, max)	Score	50.0 (20, 90)	84.5 (40, 100)	81.0 (32, 94)
	Change from baseline	-	25.5 (0, 70)	30.0 (−7, 66)
	% Change from baseline	-	47.43 (0.0, 350.0)	56.67 (−11.7, 330.0)
Mobility, n (%)	No problem	3 (21.4)	7 (50.0)	7 (63.6)
	Slight problems	7 (50.0)	4 (28.6)	1 (9.1)
	Moderate problems	0	1 (7.1)	0
	Severe problems	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (18.2)
	Extreme problems or Unable	3 (21.4)	1 (7.1)	1 (9.1)
Self-care, n (%)	No problem	8 (57.1)	11 (78.6)	9 (81.8)
	Slight problems	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (18.2)
	Moderate problems	1 (7.1)	1 (7.1)	0
	Severe problems	3 (21.4)	1 (7.1)	0
	Extreme problems or Unable	0	0	0

Variable		ACZ885 N = 14		
		Baseline M = 14	Week 8 M = 14	Week 28 M = 11
Usual activities, n (%)	No problem	1 (7.1)	9 (64.3)	7 (63.6)
	Slight problems	8 (57.1)	3 (21.4)	2 (18.2)
	Moderate problems	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (9.1)
	Severe problems	0	1 (7.1)	0
	Extreme problems or Unable	4 (28.6)	0	1 (9.1)
Pain/Discomfort, n (%)	No problem	4 (28.6)	5 (35.7)	5 (45.5)
	Slight problems	0	8 (57.1)	4 (36.4)
	Moderate problems	5 (35.7)	0	0
	Severe problems	4 (28.6)	0	2 (18.2)
	Extreme problems or Unable	1 (7.1)	1 (7.1)	0
Anxiety / Depression, n (%)	No problem	4 (28.6)	11 (78.6)	7 (63.6)
	Slight problems	7 (50.0)	2 (14.3)	3 (27.3)
	Moderate problems	2 (14.3)	0	1 (9.1)
	Severe problems	0	1 (7.1)	0
	Extreme problems or Unable	1 (7.1)	0	0

Source：G1302 試験-Table 14.2-16.1，Table 14.2-16.2

N = total number of patients in the treatment group.

n = number of patients observed.

M = total number of patients analyzed.

Change = Post Baseline − Baseline, Percent change = (Change／Baseline) * 100

At each time point, only patients with a value at both Baseline and that time point are included.

SF-36

FAS-S における Week 8 及び Week 28 の SF-36 の身体的・精神的サマリースコアの平均値及び中央値はベースラインに比べて増加（改善）した（Table 4-42）。

Table 4-42　SF-36 の身体的・精神的サマリースコアの推移（G1302 試験，FAS-S）

		ACZ885 N = 14					
		Mean ± SD			Median (min, max)		
Visit	n	score	Change from baseline	% change from baseline	score	Change from baseline	% change from baseline
SF-36 MCS							
Baseline	14	39.38 ± 15.928			43.49 (12.8, 59.3)		
Week 8	14	49.92 ± 12.856	10.54 ± 12.665	46.77 ± 78.741	53.58 (19.8, 62.5)	7.16 (−4.0, 37.3)	16.12 (−8.5, 290.9)
Week 28	11	54.58 ± 8.256	15.43 ± 11.520	57.53 ± 57.306	56.29 (35.9, 68.3)	14.66 (−3.0, 31.8)	31.05 (−5.1, 161.9)
SF-36 PCS							
Baseline	14	36.86 ± 7.098			38.55 (20.5, 48.8)		
Week 8	14	44.46 ± 11.690	7.60 ± 8.221	20.75 ± 22.137	45.56 (27.1,61.2)	7.33 (−4.3, 20.0)	21.61 (−13.4, 50.4)
Week 28	11	45.90 ± 11.641	10.41 ± 8.449	30.82 ± 27.591	43.14 (24.0, 58.4)	9.90 (−8.1, 19.1)	30.68 (−25.2, 79.1)

Source：G1302 試験-Table 14.2-17.1

N = total number of patients in the treatment group.

n = number of patients who have the assessment.

Change = Post Baseline − Baseline, Percent change = (Change／Baseline) * 100
At each time point, only patients with a value at both Baseline and that time point are included.
MCS：Mental component summary（精神的サマリースコア），PCS：Physical component summary（身体的サマリースコア）

4.3.2.8.2 GDE01T 試験

ベースラインの SF-36の身体的サマリースコアの平均値は両群で同程度であった（ACZ885群：29.39，プラセボ群：28.73，以下同順）。一方，精神的サマリースコアの平均値は ACZ885 群で 37.80，プラセボ群で 46.31 であり，プラセボ群に比べて ACZ885 群で低かった（GDE01T 試験-Table 14.2-2.29～30）。

Week 12 の精神的サマリースコアの LS mean は両群で同程度（47.17，46.72）であったが，身体的サマリースコアは ACZ885 群ではプラセボ群に比べて高かった（40.78，32.37）（Table 4-43）。

Table 4-43　　Week 12 の SF-36 の共分散分析（GDE01T パート I，FAS-I）

						Treatment contrast in LS mean				
Treatment	n	LS mean	SE	(95% CI)	Compa-rison	Difference in LS mean	SE	(95% CI)	p-value	Method of comparison
SF-36 PCS (with imputation)										
ACZ885 N = 18	18	40.78	2.529	(35.62, 45.94)	placebo	8.41	3.688	(0.89, 15.93)	0.0297	ANCOVA
Placebo N = 17	16	32.37	2.683	(26.90, 37.84)						
SF-36 MCS (with imputation)										
ACZ885 N = 18	18	47.17	2.272	(42.54, 51.80)	placebo	0.45	3.417	(−6.52, 7.41)	0.8971	ANCOVA
Placebo N = 17	16	46.72	2.418	(41.79, 51.66)						

Source：GDE01T 試験-Table 14.2-2.11～2.12
n = total number of patients analyzed.
LOCF method was used to impute missing data.
PCS：Physical component score（身体的サマリースコア），MCS：Mental component score（精神的サマリースコア）

4.3.2.9　バイオマーカー

4.3.2.9.1 G1302 試験

FAS-S における Week 8 の IL-6 及び IL-18 の中央値はベースラインからそれぞれ 90%以上及び 45%以上低下した（Table 4-44）。

Table 4-44 IL-6 及び IL-18 の推移（G1302 試験，FAS-S）

Visit	Statistics	Value	ACZ885 N = 14 Change from baseline	% change from baseline
IL-6 (ng/L)				
Baseline	n	12		
	Mean (SD)	50.908 (58.2574)		
	Median (min, max)	35.550 (7.93, 224.74)		
Week 8	n	12	12	12
	Mean (SD)	5.483 (9.9872)	−45.425 (60.7256)	−79.16 (31.488)
	Median (min, max)	3.270 (0.08, 36.36)	−31.900 (−224.40, 1.10)	−92.73 (−99.8, 3.1)
IL-18 (ng/L)				
Baseline	n	14		
	Mean (SD)	54240.533 (39789.9209)		
	Median (min, max)	68671.500 (270.83, 96000.00)		
Week 8	n	14	14	14
	Mean (SD)	27316.171 (34986.0644)	−26924.357 (41814.8853)	−34.46 (53.968)
	Median (min, max)	8269.900 (365.22, 96000.00)	−5716.900 (−90932.90, 32055.00)	−45.83 (−94.7, 50.1)

Source：G1302 試験-Table 14.2-15.1，Table 14.2-15.2

n = number of patients who have the assessment.

N = total number of patients in the treatment group.

Percent change = (Change／Baseline) * 100

At each time point, only patients with a value at both Baseline and that time point are included.

IL-6 or IL-18 values below the Lower limit of quantification (LLQ) will be replaced by LLQ/2 and values above the upper limit of quantification (ULQ) will be replaced by ULQ.

4.4 特別な患者集団での有効性

G1302 試験では年齢，性別，体重，及び生物学的製剤の治療歴の有無別の有効性を，GDE01T 試験では生物学的製剤の治療歴の有無別の有効性を評価した。

4.4.1 G1302 試験

FAS-S における部分集団（年齢，性別，体重）別の Adapted ACR 達成率，ステロイド減量達成率を Table 4-45 に示す。

各部分集団の被験者数が少ないために結果の解釈に注意を要するものの，年齢及び性別で Week 8 の Adapted ACR 達成率及び Week 28 のステロイド減量達成率に明らかな違いは認められなかった。また，75 kg 超の被験者で有効性を示した被験者はいなかったが，50 kg 以下と 50 超～75 kg 以下の被験者では Adapted ACR 達成率及びステロイド減量達成率に明らかな違いは認められなかった。

Table 4-45 部分集団別の Adapted ACR 達成率，ステロイド減量達成率（G1302 試験，FAS-S）

Variable	Age group (year) N = 14		Sex N = 14		Weight group (kg) N = 14		
	< 65 M = 9	≥ 65 M = 5	Female M = 10	Male M = 4	≤ 50 M = 5	>50 - ≤ 75 M = 7	> 75 M = 2
Adapted ACR response at Week 8 (primary estimand), n (%) [a]							
Adapted ACR30	5 (55.6)	2 (40.0)	4 (40.0)	3 (75.0)	2 (40.0)	5 (71.4)	0
Adapted ACR50	4 (44.4)	2 (40.0)	4 (40.0)	2 (50.0)	2 (40.0)	4 (57.1)	0
Adapted ACR70	4 (44.4)	2 (40.0)	4 (40.0)	2 (50.0)	2 (40.0)	4 (57.1)	0
Adapted ACR90	4 (44.4)	1 (20.0)	3 (30.0)	2 (50.0)	1 (20.0)	4 (57.1)	0
Adapted ACR100	3 (33.3)	0	2 (20.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	2 (28.6)	0
Successful oral corticosteroid tapering at Week 28 [b]							
Tapered	4 (44.4)	3 (60.0)	5 (50.0)	2 (50.0)	3 (60.0)	4 (57.1)	0
Steroid free	0	0	0	0	0	0	0

Source：G1302 試験-Table 14.2-1.1a，Table 14.2-1.1c，Table 14.2-1.1d，Table 14.2-2.1a，Table 14.2-2.1c，Table 14.2-2.1d

n = number of patients who responded or are at the corresponding category.

N = total number of patients in the treatment group or who use systemic corticosteroid at baseline and are administered canakinumab at Week 8.

M = total number of patients evaluable.

a) Systemic corticosteroid dose increase and/or iv corticosteroid use before Week 8 for any reason: consider as non-response. Missing response is imputed with non-response.

b) If a patients had intravenous administration of steroid at anytime between Week 8 and Week 28, he/she will be considered as corticosteroid tapering failure at Week 28 regardless of whether the corticosteroid data is available. If the successful tapering of corticosteroids can not be derived due to missing information, it is imputed with the last available data from Week 8 to Week 28 (LOCF).

生物学的製剤の治療歴の有無

FAS-P における Week 8 の Adapted ACR30 達成率はトシリズマブの治療歴のない被験者で 83.3%（5/6 名），治療歴のある被験者では 20.0%（1/5 名）であった。また，治療歴のない被験者では Adapted ACR30（Observed）は投与期間を通して概ね 100%で推移した。一方，治療歴のある被験者では投与期間を通して概ね 40%で推移した。

FAS-P における Week 28 のステロイド減量達成率（Adapted ACR30 達成，かつステロイド減量達成基準を満たした被験者の割合）はトシリズマブの治療歴のない被験者で 83.3%（5/6 名），治療歴のある被験者では 20.0%（1/5 名）であった（Table 4-46）。

Table 4-46 トシリズマブの治療歴有無別の Adapted ACR30 達成率，ステロイド減量達成率の推移（G1302 試験，FAS-P）

Variable	ACZ885 N = 11	
	Tocilizumab-naïve n/M (%)	Previous Tocilizumab use n/M (%)
Adapted ACR30 at Week 8 (primary estimand) [a)]	5/6 (83.3)	1/5 (20.0)
Adapted ACR30 by visit		
Day 15	6/6 (100)	2/5 (40.0)
Week 4	5/6 (83.3)	3/5 (60.0)
Week 8	6/6 (100)	1/5 (20.0)
Week 12	6/6 (100)	3/5 (60.0)
Week 16	5/5 (100)	2/5 (40.0)
Week 20	5/5 (100)	2/5 (40.0)
Week 24	5/5 (100)	2/5 (40.0)
Week 28	5/5 (100)	2/5 (40.0)
Successful oral corticosteroid tapering at Week 28 [b)]		
Tapered	5/6 (83.3)	1/5 (20.0)
Steroid free	0/6 (0.0)	0/5 (0.0)

Source：G1302 試験-Table 14.2-1.4a，Table 14.2-1.5a，Table 14.2-2.4a

n = number of patients who responded or are at the corresponding category.

N = total number of patients in the treatment group or who use systemic corticosteroid at baseline and are administered canakinumab at Week 8.

M = total number of patients evaluable.

a) Systemic corticosteroid dose increase and/or iv corticosteroid use before Week 8 for any reason: consider as non-response. Missing response is imputed with non-response.

b) If a patients had intravenous administration of steroid at anytime between Week 8 and Week 28, he/she will be considered as corticosteroid tapering failure at Week 28 regardless of whether the corticosteroid data is available. If the successful tapering of corticosteroids can not be derived due to missing information, it is imputed with the last available data from Week 8 to Week 28 (LOCF).

FAS-P における Week 8 及び Week 28 の DAS28-CRP スコアのベースラインからの改善率の平均値（SD）はトシリズマブの治療歴のない被験者でそれぞれ−60.39%（10.566）及び−73.11%（7.023），治療歴のある被験者ではそれぞれ−34.44%（29.860）及び−41.94%（22.777）であった（G1302 試験-Table 14.2-10.3a）。

FAS-S におけるトシリズマブの治療歴有無別の被験者ごとの主要な有効性の結果を Table 4-47, Table 4-48 に示す。

トシリズマブの治療歴のない被験者（7 名）では Week 8 の Adapted ACR30（主要 estimand）を達成した被験者は 6 名，Adapted ACR30（Observed）を達成した被験者は 7 名であった。なお，主要 estimand でノンレスポンダーとなった 1 名（被験者番号 [redacted]）は Day 19 に発症した SAE（腸出血）のために一時的にステロイドが経口投与から等量の静脈内投与に切り替えられた被験者であった。一方，治療歴のある被験者（7 名）では Week 8 の Adapted ACR30（主要 estimand）

を達成した被験者は 1 名，Adapted ACR30（Observed）を達成した被験者は 2 名であった。なお，主要 estimand でノンレスポンダーとなった 1 名（被験者番号[redacted]）は Day 2 及び Day 3 に発症した発疹及び肝機能異常に対してステロイドパルス療法が行われた被験者であった。さらに，治療歴のある被験者 7 名のうち 4 名が Week 28 で Adapted ACR30（Observed）を達成した。また，腫脹関節数，CRP，発熱，及び SFS スコアは，FAS-P においてトシリズマブの治療歴の有無にかかわらず有効性が示された（G1302 試験-Table 14.2-6.2a，Table 14.2-7.2a，Table 14.2-8.2a，Table 14.2-12.3a）。

Table 4-47 被験者ごとの主要な有効性結果_トシリズマブの治療歴無（G1302 試験，FAS-S）

	Subject ID						
Variable	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] a)
Patients who met primary endpoint (primary estimand)	○	○		○	○	○	○
Patients who achieved adapted ACR30 (at Week 8)	○	○	○	○	○	○	○
Patients with ≥ 30% reduction from Baseline in ACR component (at Week 8)							
Active joint count	○	○	○	○	○	○	○
PhGA	○	○	○	○	○	○	○
PtGA	○		○	○	○	○	○
HAQ-DI	○		○	○	○ b)	○	○
CRP	○	○	○	○	○	○	○
Patients with no intermittent fever (at Week 8)	○	○	○	○	○	○	○
Patients who achieved adapted ACR30 (at Week 28)	○	—	○	○	○	○	—
Patients with ≥ 30% reduction from Baseline in ACR component (at Week 28)							
Active joint count	○	—	○	○	○	○	—
PhGA	○	—	○	○	○	○	—
PtGA	○	—	○	○	○	○	—
HAQ-DI	○	—	○	○	○ b)	○	—
CRP	○	—	○	○	○	○	—
Patients with no intermittent fever (at Week 28)	○	—	○	○	○	○	—
Patients who achieved remission or low disease activity in DAS28-CRP (at Week 28)	○	—	○	○	○	○	—
Patients who achieved good response in EULAR criteria (at Week 28)	○	—	○	○	○	○	—

Source：G1302 試験-Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.6-1.3，Listing 16.2.6-1.5～1.7，Listing 16.2.6-1.9，Listing 16.2.6-1.10，Listing 16.2.6-1.11，Listing 16.2.6-1.12

—：[redacted] は効果不十分のため Day 84 で投与中止，[redacted] は治験担当医師の判断により Day 149 で投与中止となったため以降の評価はなし。

a) FAS-P 除外例

b) ベースライン時から Week 28 まで継続して HAQ-DI スコアは 0 であった。

Table 4-48 被験者ごとの主要な有効性結果_トシリズマブの治療歴有（G1302 試験，FAS-S）

Variable	Subject ID						
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] a)	[redacted] a)	[redacted]
Patients who met primary endpoint (primary estimand)		○					
Patients who achieved adapted ACR30 (at Week 8)		○			○		
Patients with ≥ 30% reduction from Base in ACR component (at Week 8)							
Active joint count		○	○		○	○	
PhGA	○	○	○	○	○	○	○
PtGA		○	○		○		
HAQ-DI	○	○			○	○	
CRP		○	○	○	○	○	○
Patients with no intermittent fever (at Week 8)	○	○		○	○		○
Patients who achieved adapted ACR30 (at Week 28)		○	○		○	○	
Patients with ≥ 30% reduction from Base in ACR component (at Week 28)							
Active joint count	○	○	○		○	○	
PhGA		○	○	○	○	○	
PtGA		○	○		○		
HAQ-DI	○	○	○		○	○	
CRP		○	○	○	○	○	○
Patients with no intermittent fever (at Week 28)	○	○	○	○	○	○	○
Patients who achieved remission or low disease activity in DAS28-CRP (at Week 28)		○	○		○		
Patients who achieved good response in EULAR criteria (at Week 28)		○	○		○		

Source：G1302 試験-Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.6-1.3，Listing 16.2.6-1.5～1.7，Listing 16.2.6-1.9，Listing 16.2.6-1.10，Listing 16.2.6-1.11，Listing 16.2.6-1.12

a) FAS-P 除外例

4.4.2 GDE01T 試験

生物学的製剤の治療歴のある被験者は ACZ885 群で 72.2%（13/18 名），プラセボ群で 76.5%（13/18 名）であった。

被験者数が少ないため結果の解釈には注意を要するものの，Week 12 の ACR 達成率，DAS28-ESR 改善率，EULAR 基準による good response 達成率については，生物学的製剤の治療歴有無を問わず有効性が示された（Table 4-49）。

Table 4-49 生物学的製剤治療歴有無別の臨床的改善基準を達成した被験者の割合（GDE01T 試験パートⅠ，FAS-I，Week 12）

	ACZ885 N = 18	
Variable	bDMARD-naïve n/M (%)	bDMARD n/M (%)
ACR (at Week 12)		
ACR20	3/5 (60.0)	8/13 (61.5)
ACR30	3/5 (60.0)	8/13 (61.5)
ACR50	3/5 (60.0)	6/13 (46.2)
ACR70	1/5 (20.0)	4/13 (30.8)
ACR90	1/5 (20.0)	1/13 (7.7)
ACR100	1/5 (20.0)	1/13 (7.7)
Modified adapted ACR (at Week 12)		
Modified aACR20	2/5 (40.0)	8/13 (61.5)
Modified aACR30	2/5 (40.0)	8/13 (61.5)
Modified aACR50	2/5 (40.0)	6/13 (46.2)
Modified aACR70	1/5 (20.0)	4/13 (30.8)
Modified aACR90	1/5 (20.0)	1/13 (7.7)
Modified aACR100	1/5 (20.0)	1/13 (7.7)
DAS28-ESR (at Week 12)		
Extended remission	1/5 (20.0)	3/13 (23.1)
Disease remission	1/5 (20.0)	5/13 (38.5)
Low disease activity	0/5 (0.0)	0/13 (0.0)
Moderate disease activity	3/5 (60.0)	6/13 (46.2)
High disease activity	1/5 (20.0)	2/13 (15.4)
EULAR response (at Week 12)		
Good response	1/5 (20.0)	5/13 (38.5)
Moderate response	2/5 (40.0)	6/ 13 (46.2)
No response	2/5 (40.0)	2/ 13 (15.4)

Source：GDE01T 試験-Table 14.2-4.1，Table 14.2-4.2，Table 14.2-4.3，Table 14.2-4.4

bDMARD：biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug

n = number of responders，M = number of patients analyzed.

LOCF method was used to impute missing data.

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

4.5.1 G1302 試験

本項では，Week 48 の中間解析（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）での FAS-S（14 名）の結果を要約する。

4.5.1.1 被験者の内訳

本試験では 14 名に治験薬が投与され，Week 48 のデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で 9 名が投与を継続しており，5 名が治験薬の投与を中止した。このうち 2 名は Week 28 以降 Week 48 のデータカットオフ日までに，治療効果不十分及び被験者の判断（各 1 名）により中止した。

4.5.1.2 有効性の結果

FAS-S での有効性の結果の要約を 2.7.6-Table 4-6～4-8 に示した。

疾患活動性，炎症所見，臨床症状（関節症状及び全身症状）のいずれの評価項目でも，Week 28 で認められたカナキヌマブの有効性は，Week 48 まで持続した。また，ステロイドの減量効果について，ステロイド 1 日投与量の中央値は Week 28 以降も減少し，ステロイドフリーとなった被験者及び 5 mg/日未満へのステロイド減量を達成した被験者の割合も，Week 28 以降 Week 48 まで増加した。

4.5.1.2.1 生物学的製剤の治療歴の有無別の有効性

被験者ごとのトシリズマブの治療歴の有無別の主要な有効性結果を 2.7.3-Table 6-25～6-26 に示す。

Week 28 に Adapted ACR30（Observed）を達成した被験者は，トシリズマブの治療歴のない被験者 7 名中 5 名，治療歴のある被験者 7 名中 4 名であった。これらの被験者では，各 Adapted ACR コンポーネント及び DAS28-CRP も含めて Week 28 で認められた改善が Week 48 まで持続した。

4.5.1.2.2 Week 48 の中間解析の FAS-P での有効性

FAS-P の 11 名中，Week 28 に Adapted ACR30（Observed）を達成したのは 7 名であった。これらの被験者では，各 Adapted ACR コンポーネント及び DAS28-CRP を含めて Week 28 で認められた改善が Week 48 まで持続した（2.7.3-Table 6-25～6-26）。

4.5.2 GDE01T 試験

LTE 期には 7 名［パート I での投与群は，ACZ885 群：4 名，プラセボ群：3 名（Week 4 に ACZ885 が誤投与された 2 名を含む）］が移行し，全被験者に ACZ885 が投与された。LTE 期のみでの曝露期間の中央値は 305 日（範囲：43～611 日）であった。DAS28-ESR を指標とした長期投与時の有効性は，パート I で ACZ885 群の 4 名は長期にわたり DAS28-ESR スコアの改善が維持された。また，プラセボ群の 3 名は，カナキヌマブに切替え後，DAS28-ESR スコアの改善が維持さ

れた。評価された被験者数は少ないものの，DAS28-ESR の結果から，長期投与による効果の減弱は認められていない（GDE01T 試験-11.5 項）。

4.6 G1302 試験及び GDE01T 試験成績の比較

G1302 試験及び GDE01T 試験は，有効性評価項目（ステロイド減量は G1302 試験のみ）や解析手法の一部に試験間で違いはあるものの，両試験ともに AOSD の主な臨床症状である疾患活動性，炎症所見，関節症状，及び全身症状を評価した。ACZ885 の有効性を試験間で比較した結果，両試験の ACZ885 群で程度に違いはみられたものの効果は一貫して認められ，かつ GDE01T 試験のプラセボ群の効果を上回った。

- 疾患活動性：Week 8 の Adapted ACR30 達成率は，G1302 試験で 54.5%（6/11 名），G1302 試験と同じ estimand の条件下で評価した GDE01T 試験の ACZ885 群で 66.7%（12/18 名），プラセボ群で 23.5%（4/17 名）であった。Adapted ACR30 達成率は GDE01T 試験でやや高かったものの，いずれの試験でも ACZ885 群で効果が認められ，かつ GDE01T 試験のプラセボ群の達成率を大きく上回った。また，G1302 試験での DAS28-CRP による疾患活動性は，寛解（同スコアが 2.6 未満）となった被験者の割合は，ベースライン時では 0%であったが，Week 8 で 54.5%（6/11 名），Week 12 で 63.6%（7/11 名）と増加した（Table 4-23）。GDE01T 試験での DAS28-ESR による疾患活動性は，寛解（同スコアが 2.6 未満）となった被験者の割合は，ACZ885 群ではベースライン時で 0%であったが，Week 8 で 38.9%（7/18 名），Week 12 で 33.3%（6/18 名）であった（プラセボ群では，それぞれ 11.8%，17.6%）（Figure 4-4）。寛解となった被験者の割合は G1302 試験で高かったものの，いずれの試験でも ACZ885 投与の効果が認められ，かつ GDE01T 試験のプラセボ群の割合を上回った。
- 炎症所見：G1302 試験での CRP 及びフェリチンの中央値は投与後に速やかに低下し，Week 12 でベースラインからの変化率はそれぞれ−99%，−93%であった（Table 4-27）。GDE01T 試験でも CRP 及びフェリチンの Week 12 での中央値の変化量（低下）は，ACZ885 群でプラセボ群に比べて大きかった（Table 4-30）。いずれの試験でも ACZ885 の投与により炎症マーカーの低下が認められた。
- 関節症状：G1302 試験での圧痛関節数及び腫脹関節数の中央値は，ベースライン時でそれぞれ 8.0 箇所，4.0 箇所であったが，Week 4 以降はいずれも消失した（Table 4-32）。一方，GDE01T 試験での圧痛関節数及び腫脹関節数の中央値は，ACZ885 群のベースライン時でそれぞれ 7.5 箇所，5.0 箇所，プラセボ群ではそれぞれ 6.0 箇所，6.0 箇所であったが，Week 4 以降は減少し，ACZ885 群でそれぞれ 1.0～2.0 箇所，0.0～2.0 箇所，プラセボ群でそれぞれ 3.5～5.0 箇所，2.0～3.0 箇所と減少の程度は ACZ885 群で大きかった（2.7.3-Table 6-10～Table 6-11）。いずれの試験でも ACZ885 の投与により関節症状の改善が認められた。

- 全身症状（発熱）：G1302 試験ではベースライン前 1 週間以内に発熱を認めた被験者が組み入れられた。AOSD による発熱が認められなかった被験者の割合は Week 8 及び Week 12 でそれぞれ 90.9%（10/11 名）であった（Table 4-34）。一方で，GDE01T 試験では発熱の有無は組入れ基準にはなく，ベースライン時に発熱を認めた被験者は ACZ885 群で 50.0%（9/18 名），プラセボ群で 47.1%（8/17 名）であった（Table 4-15）。ACZ885 群で AOSD による発熱が認められなかった被験者の割合は Week 8 で 83.3%（15/18 名），Week 12 で 77.8%（14/18 名）であり（プラセボ群ではそれぞれ 64.7%，64.7%）（Table 4-35），ベースライン時に発熱を認めた被験者の割合は G1302 試験で高かったものの，いずれの試験でも ACZ885 投与の効果が認められ，かつ GDE01T 試験のプラセボ群の割合を上回った。

4.7 G1302 試験及び SJIA 患者（16 歳以上）成績の比較

G1302 試験及び SJIA 併合データの 16 歳以上の部分集団（以下，SJIA 併合-16 歳以上）の有効性を比較した結果，いずれも同様に高い効果が認められた。

- 疾患活動性：G1302 試験での Adapted ACR30 達成率は，Day 15 には 72.7%（8/11 名）に達し，Week 4～Week 16 まで 63.6%～81.8%で推移した（Figure 4-2）。SJIA 併合-16 歳以上では，Day 15 には 83.9%（26/31 名）に達し，Day 29～Day 85 まで 82.4%～87.0%で推移した（Table 4-19）。EULAR 基準による DAS28-CRP 改善率での Good response 達成率は，G1302 試験で Day 15 には 54.5%（6/11 名）に達し，Week 4～Week 16 まで 45.5%～70.0%で推移した（Table 4-24）。SJIA 併合-16 歳以上での Good response 達成率は，Day 15 には 71.4%（20/28 名）に達し，Day 29～Day 85 まで 73.3%～85.0%で推移した（2.7.3-Table 6-22）。Adapted ACR30 達成率及び EULAR 基準による DAS28-CRP 改善率での Good response 達成率ともに，G1302 試験と比較して SJIA 併合-16 歳以上で高かったが，いずれでも疾患活動性に対して高い効果が認められた。
- 炎症所見：G1302 試験及び SJIA 併合で共通して評価された炎症マーカーは CRP であった。G1302 試験でのベースライン時の CRP の中央値は 232.86 mg/L であり，Day 15～Week 16 でのベースラインからの変化量は−97%～−99%であった（Table 4-27）。SJIA 併合-16 歳以上でのベースライン時の CRP の中央値は 131.20 mg/L であり，Day 15～Day 85 でのベースラインからの変化量は−93%～−97%であった（SCE-Appendix 1-Table 3.6-14c1）。ベースライン時の炎症所見は G1302 試験で強い傾向がみられたが，いずれでも ACZ885 の投与により速やかに CRP が低下した。
- 関節症状：活動性関節炎数の中央値は，G1302 試験ではベースライン時で 8.0 箇所であり，Day 15 では 1.0 箇所，Week 4～Week 16 では 0.0 箇所であった（Table 4-32）。SJIA 併合-16 歳以上ではベースライン時で 9.5 箇所であり，Day 15 で 1.5 箇所，Day 29～Day 85 では 0.0 箇所

であった。いずれでも ACZ885 の投与により関節症状の改善が認められた（2.7.3-Table 6-18）。

- 全身症状（発熱）：G1302 試験で AOSD による発熱が認められなかった被験者の割合は，ベースライン時で 0%（0/11 名）であり，Day 15～Week 16 では 81.8%～100%で推移した（Table 4-34）。SJIA 併合-16 歳以上では，ベースライン時で 17.6%（6/34 名）であり，Day 15～Day 85 では 88.2%～94.1%で推移した（Table 4-36）。ベースライン時に発熱を認めた被験者の割合は G1302 試験で高かったものの，いずれでも ACZ885 の投与により効果が認められた。

4.8 公表文献

4.8.1 最新のエキスパートコンセンサス

Giacomelli et al. (2023) Expert consensus on the treatment of patients with adult-onset still's disease with the goal of achieving an early and long-term remission

包括的な系統的文献レビューにより AOSD の早期・長期寛解を達成するための治療指針が提言された（Giacomelli et al. 2023）。提言された 7 つのステートメントのうち IL-1 阻害薬の使用に関する概要は以下のとおりである。

- 診断時に予後不良因子を有する AOSD 患者ではステロイドに加えて IL-1 阻害薬を可能な限り早期に考慮すべきである。
- 関節病変を有する AOSD 患者で IL-1 阻害薬に抵抗性又は不耐容の場合には，他の IL-1 阻害薬の代替として IL-6 阻害薬への切替えを考慮することができる。
- IL-1 阻害薬で良好な臨床効果が得られなかった AOSD 患者では他の IL-1 阻害薬の代替として IL-6 阻害薬への切替えを考慮することができる。関節病変が顕著な患者では TNF 阻害薬を治療選択肢として考慮することができる。
- IL-1 阻害薬で臨床症状及び検査所見の持続的な寛解が得られた AOSD 患者では IL-1 阻害薬の投与間隔を変更せず，薬剤の漸減／中止を考慮することができる。

Fautrel et al. (2023) EULAR / PreS Recommendations for the Diagnosis and Management of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) and Adult Onset Still's Disease (AOSD), November 10-15, 2023. San Diego: American College of Rheumatology.

2023 年 3 月の EULAR 会議にて，以下の 3 つの包括的指針に基づき，治療目標及び治療戦略が提言された。

包括的指針

- SJIA 及び AOSD は同一疾患であり，スチル病として 1 つの疾患名で定義すべきである。

- 当該疾患は「薬剤を要することなく寛解を達成する（drug-free remission）」ことが最終的な治療目標であり，その治療目標を達成するために治療方針を決定していくべきである。
- 当該疾患には革新的な治療法がある。担当医は，疾患の経過観察時に MAS の発現に留意すべきである。

治療目標及び治療戦略

- 治療目標は疾患の非活動性（Clinically inactive disease）及び寛解の達成とする。なお，寛解は 6 ヵ月以上疾患の非活動性が維持された場合と定義する。
- 治療戦略は，グルココルチコイドによる治療は最長 6 ヵ月間とし，IL-1 又は IL-6 阻害薬による治療を診断確定後，早期に，かつ優先的に開始する。

4.8.2 カナキヌマブに関する公表文献

公表文献による AOSD に対するカナキヌマブの有効性及び安全性の評価は以下の 3 つの調査結果を基に実施した。文献検索ストラテジー及び調査結果の概略を以下に示す。

4.8.2.1 文献検索ストラテジー

1. AOSD の米国での承認申請時資料に添付した Literature review
   検索サイト，検索語，調査期間，及びレビュー結果の詳細は Literature review（5.3.5.4-1）の 2.2 項に示した。
2. 2019 年 10 月 1 日以降に公表された文献
   検索サイト：PubMed
   検索語：(AOSD or adult still disease or adult onset still disease) AND canakinumab
   調査期間：2019 年 10 月 1 日～
   検索日：2023 年 11 月 30 日
3. 医中誌 Web に公表された国内症例報告
   検索サイト：医中誌 web
   検索語：（成人 or スチル or AOSD or still）AND カナキヌマブ
   調査期間：～2023 年 11 月 30 日
   検索日：2023 年 11 月 30 日

4.8.2.2 調査結果の要約

4.8.2.2.1 AOSD の米国での承認申請時資料に添付した Literature review

AOSD 患者に対しカナキヌマブが投与された報告が 16 報抽出され，計 33 名での有効性を検討した（5.3.5.4-1-Literature review-Table 4-1）。カナキヌマブ治療を受けた患者の年齢は 19～50 歳であった。報告された患者の多くは，カナキヌマブ投与開始前に 1～4 種類の生物学的製剤の治療

歴があった。ほとんどの患者はカナキヌマブ以外の IL-1 阻害薬の治療歴があり，約半数ではトシリズマブの治療歴もあった。4 名は生物学的製剤の治療歴がない患者であった。

カナキヌマブ治療により，ほとんどの患者で速やか，かつ高い有効性が得られた。報告された 33 名のうち 27 名（81.8%）で有効性が示され，9 名（27.3%）が寛解に至った。ステロイド減量について評価した報告のほとんどで，カナキヌマブ治療によるステロイド減量が可能であった。

抽出された 16 報のうち，カナキヌマブ 1 回 4 mg/kg を 4 週間ごとに皮下投与した症例集積報告［1 報，Cavalli et al. (2019)］，及び 10 名をまとめたカナキヌマブの症例集積報告［1 報，Ugurlu et al. (2018) (abstract)］の概略を以下に示す。

Cavalli G, Tomelleri A, De Luca G, et al. (2019) Efficacy of canakinumab as first-line biologic agent in adult-onset Still's disease.

生物学的製剤の治療歴がない，ステロイド及び MTX に抵抗性の AOSD 患者 4 名を対象にカナキヌマブの有効性及び安全性を評価した（Cavalli et al. 2019）。カナキヌマブの投与は 1 回 4 mg/kg，4 週ごとの皮下投与であった。全患者がカナキヌマブ投与後数日以内に著しい臨床効果を示した。発熱及び皮疹が最初に消失し，次いで関節炎が顕著に改善した。CRP，ESR，及びフェリチンの著しい低下とともに臨床症状は改善した（Table 4-50）。4 名中 2 名はステロイドの中止，他の 2 名はステロイドの減量が可能となった。有害事象の報告はなく，カナキヌマブは良好な忍容性を示した。

Table 4-50　患者背景及びカナキヌマブの反応性

	臨床所見	病型	効果	検査所見		Modified Pouchot score*	
				CAN 前	CAN 後	CAN 前	CAN 後
1	関節痛，筋肉痛，皮疹，発熱，漿膜炎	全身型	Complete	ESR 40 CRP 31.5 フェリチン 715	ESR 12 CRP 4.2 フェリチン 140	7	1
2	関節痛，筋肉痛，皮疹，発熱，肝脾腫	全身型	Complete	ESR 45 CRP 8.2 フェリチン 880	ESR 7 CRP 3.7 フェリチン 135	6	2
3	関節炎，筋肉痛，発熱，漿膜炎，リンパ節腫脹	全身型	Complete	ESR 32 CRP 31.1 フェリチン 1324	ESR 12 CRP 5.7 フェリチン 98	5	1
4	関節炎，筋肉痛，皮疹，発熱，咽頭炎	全身型	Complete	ESR 57 CRP 17.4 フェリチン 1025	ESR 9 CRP 2.1 フェリチン 119	6	1

* The modified Pouchot score for measuring AOSD disease activity evaluates clinical and laboratory manifestations and ranges from 0 to 12, with scores above 4 indicating active disease.

CAN：カナキヌマブ，ESR：erythrocyte sedimentation rate (mm/h, normal values < 30 mm/h)，CRP：C-reactive protein (mg/L, < 6 mg/L)，フェリチン (ng/mL, 15-150 ng/mL)

Ugurlu S, Guzelant G, Yurttas B, et al. (2018) Canakinumab Treatment in Adult-Onset Still's Disease: Case Series [abstract].

ステロイド，MTX，及び／又は種々の生物学的製剤（アナキンラ 8 名，トシリズマブ 8 名を含む）に抵抗性又は不耐容の AOSD 患者 10 名（女性 8 名，男性 2 名）を対象にカナキヌマブの有効性及び安全性を評価した（Ugurlu et al. 2018）。カナキヌマブの投与は主に 1 回 150 mg，4 週ごとの皮下投与であった。カナキヌマブ投与後，全患者でフェリチン，ESR，及び患者 VAS（visual analog scale）が低下した。イソニアジドの予防投与を受けていた 1 名が結核再発のためカナキヌマブを中止したが，種々の生物学的製剤の治療歴がある患者であったため，著者はカナキヌマブが結核再発を誘発したとは結論しなかった。

4.8.2.2.2 2019 年 10 月以降に公表された主要な文献

抽出された文献のうち，最新のシステマティックレビュー及び 20 名以上のデータをまとめたカナキヌマブの症例集積報告の概略を以下に示す。また，SJIA 及び AOSD 患者に対するカナキヌマブの反応性を比較した公表文献についても記載した。

最新のシステマティックレビュー

Cota-Arce JM, Cota J, De León-Nava MA, et al. (2021) Efficacy and safety of canakinumab in the treatment of adult-onset Still's disease: A systematic review.

Scopus，Web of Science，PubMed，及び Cochrane Library を用いて網羅的文献検索を行った結果（調査期間：2009 年 4 月～2021 年 4 月 21 日），17 報の報告が文献採用基準に合致した［症例報告・症例集積報告：11 報，観察研究 4 報，プラセボ対照試験（本申請資料として提出した GDE01T 試験）：1 報，SJIA 併合解析報告（本申請資料として提出した SJIA 併合データ）：1 報］（Cota-Arce et al. 2021）。GDE01T 試験及び SJIA 併合データ結果，並びに米国での承認申請時資料に添付した Literature review と重複する報告を除く 4 報の概略は Table 4-51 に示す。

17 報の計 99 名の患者のうち，84 名（84.9%）は観察期間終了時に関節症状及び全身症状の完全寛解（68.7%）又は部分寛解（16.2%）を示し，残り 15 名（15.1%）は臨床的改善が得られない，若しくは除外された。カナキヌマブ投与中に 69 名で 210 件の有害事象が報告された。有害事象の大部分は呼吸器感染症，関節痛，疾患再燃，腹痛，悪心，及び下痢であり，最も多かった重篤な有害事象は MAS と重篤な感染症であった。また，多くの患者でステロイドの減量効果が認められた。

Table 4-51 最新のシステマティックレビューで新たに抽出された報告の概略一覧

Reference	Previous biologic agents	CAN responder	Remission	CS reduction	Adverse events	CAN dose
Kiltz et al. 2020	tadekinig alfa	yes	NA	no	NA	150 mg/q4w
Khairoun et al. 2020	anakinra	no	NA	NA	Erysipelas, MAS	NA

Reference	Previous biologic agents	CAN responder	Remission	CS reduction	Adverse events	CAN dose
Vitale et al. 2020	Of 9 patients: 5 anakinra 3 tocilizumab 2 adalimumab 1 etanercept	8/9	NA	NA	none	150 mg/q4w 300 mg/q4w
Laskari et al. 2021	anakinra, tocilizumab, TNF-α inhibitors, abatacept, intravenous immunoglobulin	37/50	NA	yes	Infection, Leucopenia,	4 mg/kg/q4w 150 mg /q4w 150 mg/q8w

CS：corticosteroid，NA：not available，q4w：once in 4 week period，q8w：once in 8 week period

Table 4-51 に示した報告のうち，症例集積報告である以下の 2 報について詳細を述べる。

Vitale A, Berlengiero V, Sota J, et al. (2020) Real-Life Data on the Efficacy of Canakinumab in Patients with Adult-Onset Still's Disease.

ステロイド，NSAIDs，DMARDs，及び／又は生物学的製剤に抵抗性の AOSD 患者 9 名を対象にカナキヌマブの有効性及び安全性を評価した（Vitale et al. 2020）。カナキヌマブの投与は 1 回 150 mg，4 週ごと（うち 2 名は投与後 3 ヵ月以内に 1 回 300 mg/4 週に増量）の皮下投与であった。カナキヌマブ投与中に 9 名中 8 名でベースラインに比べて有意な圧痛関節数（$p = 0.009$），腫脹関節数（$p = 0.027$），及び DAS28-CRP（$p = 0.044$）の改善が認められた。疾患活動性スコアもベースラインに比べて投与後 3 ヵ月，6 ヵ月，及び最終評価時に有意に改善した（それぞれ $p = 0.028$，$p = 0.028$，及び $p = 0.018$）。また，投与後 3 ヵ月及び最終評価時に有意なステロイドの減量効果が認められた（それぞれ $p = 0.017$ 及び $p = 0.018$）。観察期間中に有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

Laskari K, Tektonidou MG, Katsiari C, et al. (2021) Outcome of refractory to conventional and/or biologic treatment adult Still's disease following canakinumab treatment: Countrywide data in 50 patients.

ステロイド，DMARDs，及び／又は生物学的製剤に抵抗性のスチル病に対してカナキヌマブが適応外使用された 50 名（AOSD：39 名，SJIA：11 名）を対象にカナキヌマブの有効性及び安全性を評価した（Laskari et al. 2021）。カナキヌマブの投与は主に 1 回 4 mg/kg，4 週ごとの皮下投与であった。10 名がカナキヌマブ 1 回 150 mg を 4 週ごと又は 3 名が 8 週ごとに投与した。

発症時の年齢にかかわらずカナキヌマブ投与後 6 ヵ月以内の完全寛解率は 78%（39 名），部分寛解率は 20%（10 名）であり，1 名は効果が得られなかった。完全寛解率とカナキヌマブの初回投与量，疾患活動性スコア，及びアナキンラ／トシリズマブの治療歴の有無との関連は認められなかった（Table 4-52）。完全寛解例 39 名中 15 名で投与量の減量及び／又は投与間隔の延長が試みられ，21 名では 8 ヵ月間（中央値）でカナキヌマブの投与を中止した。中止後に 11 名が再燃した。再燃を認めた 11 名中 9 名はカナキヌマブの治療強化又は再導入により治療が成功した。ス

テロイドが併用されていた 41 名中 21 名でステロイドの離脱が可能であった。感染症が 10 名（20%，うち 2 名が重度），白血球減少症が 3 名（6%）に発現した。肺炎及び白血球減少症を認めた 1 名がカナキヌマブの投与を中止した。

Table 4-52　　生物学的製剤の治療歴の有無別のカナキヌマブの有効性

	Previous Tx with Anakinra		Previous Tx with TCZ		Previous Tx with biologics	
	Yes N = 24	No N = 26	Yes N = 7	No N = 43	> 2 N = 8	≤ 2 N = 42
Complete response						
Month 0 - 3	11 (46%)	11 (42%)	1 (14%)	21 (49%)	0 (0%)	22 (52%)
Month > 3	6 (25%)	11 (42%)	4 (57%)	13 (30%)	3 (38%)	14 (33%)
Partial response						
Month 0 - 3	6 (25%)	3 (12%)	2 (28%)	7 (16%)	4 (50%)	5 (12%)
Month > 3	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (13%)	0 (0%)
Primary failure (no response)						
Month 0 - 3	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
Month > 3	—	—	—	—	—	—
Secondary failure (relapse)						
Month 0 - 3	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
Month > 3	9 (38%)	9 (35%)	4 (57%)	14 (33%)	2 (25%)	16 (38%)
1)	4 (17%)	6 (23%)	2 (28%)	8 (19%)	2 (25%)	8 (19%)
2)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
3)	6 (25%)	5 (19%)	2 (28%)	9 (21%)	0 (0%)	11 (26%)
Drug D/C for safety issues						
Month 0 - 3	—	—	—	—	—	—
Month > 3	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)

1) Before treatment de-escalation or discontinuation

2) During treatment de-escalation

3) After treatment discontinuation

Tx：treatment，TCZ：tocilizumab，D / C：discontinuation

20 名以上のデータをまとめたカナキヌマブの症例集積報告

Vitale A, Caggiano V, Maggio MC, et al. (2022) Canakinumab as first-line biological therapy in Still's disease and differences between the systemic and the chronic-articular courses: Real-life experience from the international AIDA registry.

生物学的製剤の治療歴がないスチル病患者に対するカナキヌマブの有効性を病型別に比較することを目的として，自己炎症性疾患の国際レジストリー（AIDA Registory）を用いたレトロスペクティブ研究を実施した（Vitale et al. 2022）。カナキヌマブの投与は主に 1 回 150 mg，4 週ごと（31%），1 回 300 mg，4 週ごと（34.6%），又は 1 回 4 mg/kg，4 週ごと（31%，小児患者）の皮下投与であった。

計 26 名（うち AOSD 患者は 18 名）が登録され，病型は「全身型」が 16 名（61.5%），「慢性関節型」が 10 名（38.5%）であった。カナキヌマブ投与後 3 ヵ月，6 ヵ月，12 ヵ月，及び最終評

価時の完全寛解率はそれぞれ 69.2%（18/26 名），87.5%（21/24 名），95.0%（19/20 名），及び 92.3%（25/26 名）であった。完全寛解率，カナキヌマブ投与後の再燃率，治療の継続率，疾患活動性スコア（Pouchot スコア），DAS28-CRP，ステロイド・DMARDs の減量効果，及び ESR / CRP/フェリチンの低下に病型による差は認められなかった。4 名に有害事象が発現し，内訳は浮動性めまい，外耳炎，胃食道逆流に伴う胸やけ，及び潰瘍性大腸炎の再発（各 1 名）であった。

SJIA 及び AOSD 患者に対するカナキヌマブの反応性の比較

Dunger-Baldauf C, Nakasato P, Noviello S, et al. (2022) Similar Clinical Outcomes in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult-Onset Still's Disease Treated with Canakinumab: Bayesian and Population Model-Based Analyses.

SJIA 及び AOSD 患者に対するカナキヌマブの反応性の類似性を検討するため，両患者集団を対象としたカナキヌマブの臨床試験の評価項目についてベイズ解析を実施した（Dunger-Bldauf et al. 2022）。

Meta-analytic predictive（MAP）アプローチを用いて SJIA の臨床試験データ（併合データ）を借用したベイズ解析を実施した結果，AOSD 試験（GDE01T 試験）におけるカナキヌマブのアウトカム（Adapted ACR30 達成率，活動性関節数の改善量，CRP，及び発熱の有無）の事後中央値は SJIA の MAP 事後中央値の 95%信用区間内にあり，カナキヌマブの反応性は SJIA 患者と AOSD 患者で類似することが示された。

4.8.2.2.3 国内報告

医中誌 web による文献検索の結果，AOSD 患者又は SJIA の成人移行例に対するカナキヌマブ投与に関する症例報告（いずれも学会報告）が 3 報抽出された。いずれも生物学的製剤の治療歴がある患者に対して，カナキヌマブが有効であったことを示す報告であった。各症例報告の概要を Table 4-53 に示した。

Table 4-53 ASD に対してカナキヌマブを使用した国内症例一覧

文献	診断	生物学的製剤の前治療歴	有効性	カナキヌマブの投与量
熊野，松沢 2020	AOSD	なし	CRP 及びフェリチン高値が速やかに改善	150 mg/q2w × 2 回
野口 他 2020	SJIA の成人移行例	インフリキシマブ，トシリズマブ，ゴリムマブ	CRP が 0.5 mg/dL まで改善 発熱及び関節痛消失	300 mg × 4 回
仲澤 他 2023	AOSD	トシリズマブ	フェリチン安定 心機能は完全に改善 CS 漸減	285 mg/q4w × 3 回

CS：コルチコステロイド，q2w：2 週間に 1 回，q4w：4 週間に 1 回

上記に提示した以外の公表文献の要約は，1.13.2-2-[redacted]相談記録 相談内容の概略 添付資料 2 に示した。

4.9 有効性の結論

ステロイド治療を行っても活動性を示す日本人 AOSD 患者にカナキヌマブ 4 mg/kg を 4 週間隔で皮下投与した結果，疾患活動性，炎症所見，関節症状，並びに全身症状（SFS，発熱，及び皮疹）を迅速かつ Week 48 まで持続的に改善するとともにステロイドの減量に対しても効果を示した。また，これらの治療効果は部分集団別（生物学的製剤の治療歴の有無を含む）で大きな違いはないと考えられた。さらに，カナキヌマブの有効性は日本人 AOSD 患者，外国人 AOSD 患者，及び SJIA 患者（16 歳以上の成人移行例も含む）で大きな違いはなく，公表文献からも支持された。

AOSD 患者に対するカナキヌマブの有効性の詳細を以下に示す。なお，Week 28 までの有効性の結果は FAS-P（11 名），Week 48 までの結果は FAS-S（14 名）に基づいている。

疾患活動性

- G1302 試験：
  FAS-P における Week 8 の Adapted ACR30 達成率（95% CI）は 54.5%（20.6, 88.5）であった。95% CI の下限値が事前に規定した閾値有効率 40%を下回り，統計学的な有意性は認められなかった（片側 p = 0.249）。Adapted ACR30 達成率（Observed）は Day 15 から約 70%に達し，その後も概ね 70%で推移した。Adapted ACR コンポーネントの PhGA，PtGA，及び HAQ-DI は早期（Day 3）から改善が認められ，その効果は Week 28 まで持続した。
  DAS28-CRP による疾患活動性は，ベースライン時では高疾患活動性の被験者の割合が 63.6%と高かったが，早期（Day 15）に 18.2%に減少し，Week 4 以降は 9.1%～20.0%の範囲で推移した。一方で，寛解又は低疾患活動性の被験者の割合は Day 15 から 54.5%に増加し，Week 28 まで約 50%～70%で推移した。EULAR 基準の good response 達成率も Day 15 から 50%を超え，Week 28 まで安定して高値（45.5%～70%）で推移した。
- GDE01T 試験：
  Adapted ACR30 達成率は投与開始後のいずれの評価時点でもプラセボ群に比べて ACZ885 群で一貫して高かった（ACZ885 群：約 65%～80%，プラセボ群：約 30%～60%）。ACZ885 群において，ACR の各コンポーネントは Week 4 には低下し，以降 Week 12 まで概ねプラセボ群に比べて低値で推移した。
  Week 12 の DAS28-ESR 改善率は ACZ885 群で 66.7%（12/18 名），プラセボ群で 41.2%（7/17 名）とプラセボ群に比べて ACZ885 群で高かったが，統計学的な有意性は認められなかった（p = 0.1202）。DAS28-ESR スコア及び DAS28-CRP スコアの平均値は Week 4 でプラセボ群

に比べて ACZ885 群で顕著に低下し，以降 Week 12 まで効果は持続した。また，DAS28-ESR で寛解（DAS28-ESR < 2.6）となった被験者の割合及び EULAR 基準による good response 達成率もいずれの評価時点でもプラセボ群に比べて ACZ885 群で高かった。

- SJIA 併合データ：
  Adapted ACR30 達成率はいずれの年齢区分でも Day 15 から高く（約 69%～84%），Day 85 まで同程度（約 65%～87%）で推移した。ACR の各コンポーネントの中央値は Day 15 から改善し，その後も改善率（又は改善量）は持続又は増加した。
  DAS28-CRP スコアの中央値及び EULAR 基準による good response 達成率は，いずれの年齢区分でも Day 15 から改善（又は上昇）し，その後も改善量（又は達成率）は持続又は上昇した。

炎症所見

- G1302 試験：CRP の中央値は Day 3 から改善がみられ（中央値で 50%以上），Day 15 から Week 28 まで安定して高い改善率（中央値で 97%以上）で推移した。ESR も Day 15 から低下（中央値で 20 mm/h 未満への低下）し，Week 28 まで同程度で推移した。フェリチンは Day 15 にはベースラインから約 70%低下し，その後も Week 28 まで高い改善率（約 90%）で推移した。IL-6 の中央値は，Week 8 でベースラインから 90%以上低下した。
- GDE01T 試験：CRP，ESR，及びフェリチンの中央値は ACZ885 群及びプラセボ群ともに Week 4 には低下し，ACZ885 群では一貫してプラセボ群に比べて改善の程度が大きかった。
- SJIA 併合データ：CRP はいずれの年齢区分でも Day 15 には低下し（中央値で 10 mg/L 以下），Day 29 以降もさらに低値で推移した。

関節症状

- G1302 試験：活動性関節炎数の中央値は Day 3 から Week 4 にかけて減少し，Week 28 まで効果（減少率は 100%）は持続した。圧痛関節数及び腫脹関節数の中央値も Day 3 から減少し，Week 4 以降 Week 28 までの減少率は 100%であった。
- GDE01T 試験：圧痛関節数及び腫脹関節数の中央値は Week 4 には減少し，以降 Week 12 まで ACZ885 群では一貫してプラセボ群に比べて低値で推移した。
- SJIA 併合データ：活動性関節炎数及び動作制限のある関節数の中央値は，いずれの年齢区分でも Day 15 から減少し，Day 85 まで 0～2 の範囲（ベースライン値：それぞれ 7.0～7.5 及び 5.0～6.0）で推移した。

全身症状

- G1302 試験：本試験にはベースライン前 1 週間以内に発熱を認めた被験者が組み入れられた。Day 15 以降 Week 28 までほとんどの被験者で発熱は認められなかった。皮疹を認めた被

験者の割合はベースラインの 63.6%（7 名）から Week 8 には 18.2%（2 名）に低下し，以降 Week 28 まで 1～2 名の発現で推移した。SFS 合計スコアの平均値は Day 15 には改善し，Week 4 以降 Week 28 まで 0.3～1.0 の範囲（ベースラインから約 80%～90%の改善率）で推移した。

- GDE01T 試験：発熱が認められなかった被験者の割合は Week 4 では両群で同程度であったが，Week 12 ではプラセボ群に比べて ACZ885 群で高かった。
- SJIA 併合データ：発熱が認められなかった被験者の割合はいずれの年齢区分でもベースラインの約 20%から Day 15 には約 85%以上に顕著に増加し，以降は Day 85 まで同程度で推移した。

ステロイド減量

- G1302 試験：本試験では組み入れられた被験者全員がステロイドを投与していた（10 mg/日以上，最大 30 mg/日）。ステロイド減量達成率（Adapted ACR30 達成かつステロイドの減量達成基準を満たした被験者の割合）は Week 12 から経時的に上昇し，Week 20～28 は 60.0%を維持した。ステロイド 5 mg/日未満への減量を達成した被験者の割合は Week 20 から上昇し，Week 28 では 40.0%であった。

部分集団別の検討

- G1302 試験：被験者数が少なく結果の解釈には留意する必要があるものの，年齢別，性別，体重別の有効性（Adapted ACR 達成率，ステロイド減量達成率）に明らかな違いは認められなかった。FAS-P における部分集団解析の結果，トシリズマブの治療歴のない被験者では Adapted ACR30（Observed）は投与期間を通して概ね 100%で推移した。一方，治療歴のある被験者では Week 8 の Adapted ACR30 達成率（Observed）は 20%（1/5 名）であったが，投与期間を通して概ね 40%で推移した。さらに，FAS-S では治療歴のある被験者 7 名のうち 4 名が Week 28 で Adapted ACR30（Observed）を達成した。また，腫脹関節数，CRP，発熱（評価時点の過去 1 週以内），及び SFS の合計スコアについては，トシリズマブの治療歴の有無にかかわらず有効性が示された。
- GDE01T 試験：生物学的製剤の治療歴のある被験者の割合は ACZ885 群で 72.2%（13/18 名），プラセボ群で 76.5%（13/17 名）であった。ACR 達成率，DAS28-ESR 改善率，EULAR 基準による good response 達成率は，生物学的製剤の治療歴の有無にかかわらず有効性が示された。

長期投与時の有効性

- G1302 試験の Week 48 の中間解析の結果，Week 28 で認められたカナキヌマブの有効性（疾患活動性，炎症所見，関節症状，及び全身症状）は Week 48 まで持続した。ステロイドの減量効果について，ステロイド 1 日投与量の中央値は Week 28 以降も減少し，ステロイドフリ

ーとなった被験者及び 5 mg/日未満へのステロイド減量を達成した被験者の割合も，Week 28 以降 Week 48 まで増加した。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

AOSD 患者に対するカナキヌマブの安全性は評価資料とした AOSD 患者対象の国内第 III 相試験（G1302 試験）の第 1 回中間解析（Week 28，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）及び外国第 II 相医師主導試験（GDE01T 試験）の最終解析の結果に基づき評価した。また，16 歳以上の成人移行例を含む SJIA の国内外 6 試験（G2305 試験，G2301 試験，G2301E1 試験，G2306 試験，G1301 試験，及び A2203 試験）の安全性併合解析データ（以下，SJIA 併合データ）の年齢別解析の結果を参照した（Table 1-2）。

なお，審査中に得られた G1302 試験の第 2 回中間解析（Week 48，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の安全性の結果は，長期投与時の安全性成績として 5.6 項に要約し，詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部に添付する CSR に示す。

また，国内外での市販後の安全性情報をその他の情報源とし，5.5 項に記載した。

5.1.1 安全性の評価方法

本項では，G1302 試験及び GDE01T 試験の安全性の評価方法を要約する。各試験の評価方法の詳細及び SJIA 併合データを構成する各試験の評価方法は CSR に示す。

5.1.1.1 評価項目

安全性評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び免疫原性とした。このうち，免疫原性の結果は 3.4 項に記載した。本項では，5.2 項～5.4 項で提示する有害事象，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図の評価方法について記載する。

5.1.1.1.1 有害事象

有害事象は同意取得から安全性追跡調査終了（G1302 試験：治験薬最終投与後 30 日，GDE01T 試験：治験薬最終投与後 20 週）までの情報を収集した。

G1302 試験では治験担当医師が重症度を「軽度，中等度，高度」の 3 段階で，治験薬との関連を「あり，なし」の 2 段階で評価した。治験薬との関連ありと判断された有害事象を副作用として扱った。なお，すべての新たな悪性腫瘍は医学的に重要なものとして重篤と評価した。

GDE01T 試験では治験担当医師が重症度を「無症候性，軽度，中等度，高度」の 4 段階で，治験薬との関連を「あり（confirmed），可能性あり（possible），おそらくあり（probable），おそらくなし（unlikely），なし（none）」の 5 段階で評価した。

有害事象の標準化には，G1302試験は MedDRA 26.0版を，GDE01T試験及び SJIA 併合データでは 21.0 版を使用し，和訳には対応する MedDRA 日本語版を用いた。本書では特筆しない限り PT を記載した。

死亡及び重篤な有害事象に加え，治験薬の投与中止に至った有害事象をその他の重要な有害事象とした。

器官別又は症候群別の有害事象

カナキヌマブに関連した安全性及びリスクは，さまざまな対象疾患に対して国内外で実施したカナキヌマブの臨床試験及び市販後安全性情報に基づき評価され，最新のグローバル RMP で特定されている。カナキヌマブの注目すべき有害事象は，各試験又は SJIA 併合データの解析時までに得られた情報に基づき定義し，関連する PT をグループ化して評価した。本書では，このうち現行の国内 RMP で重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとした事象を提示した（Table 5-1）。以下，本書の文中では注目すべき有害事象に「」を付与して表記する。本書に提示した事象の定義は[2.7.4-7.1 項]に，各試験及び SJIA 併合データで評価したすべての注目すべき有害事象の定義は G1302 試験-Listing 16.1.9-1.1（G1302 試験，MedDRA 26.0 版）及び GDE01T 試験-Listing 16.2.7-1.1a（GDE01T 試験及び SJIA 併合データ，MedDRA 21.0 版），結果は G1302 試験-Table 14.3.1-1.23，Table 14.3.1-1.24，GDE01T 試験-Table 14.3.1-1.9，SCS Appendix 1-Table 2.3-1a1，Table 2.3-2a1 に示す。

Table 5-1　本書で提示した注目すべき有害事象

	本書で提示した注目すべき有害事象		
現行国内 RMP	G1302 試験	GDE01T 試験	SJIA 併合データ
重要な特定されたリスク			
感染症（日和見感染を含む）	感染症 日和見感染	感染症 日和見感染	感染症 日和見感染
好中球減少	好中球減少	好中球減少	好中球減少
重要な潜在的リスク			
ショック，アナフィラキシー	アナフィラキシー反応	免疫原性／アレルギー性誘発性	免疫原性／アレルギー性誘発性
悪性腫瘍	悪性腫瘍	悪性腫瘍	悪性腫瘍
肝機能障害	薬物誘発性肝障害	薬物誘発性肝障害	薬物誘発性肝障害
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）	MAS	MAS	MAS
薬剤性過敏症症候群	薬剤性過敏症症候群	—	—

5.1.1.1.2 臨床検査

本書では，血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査の結果を評価した。それぞれの検査のすべての測定項目は各試験の CSR に示す。なお，GDE01T 試験では臨床検査値の測定結果はデータ収集せず，異常所見は有害事象として収集した。

5.1.1.1.3 バイタルサイン

G1302 試験では体温，血圧，及び脈拍を，GDE01T 試験では血圧及び脈拍を評価した。

5.1.1.1.4 心電図

G1302 試験では臨床的な判断には QTcF を用いることを治験実施計画書で規定した。GDE01T 試験では特別な規定はなかった。

5.1.1.2 解析対象集団

安全性の解析対象集団は下表のとおりであった。

Table 5-2 安全性の解析対象集団（G1302 試験，GDE01T 試験，及び SJIA 併合データ）

試験	解析対象集団	定義
G1302 試験	SAF	治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者
GDE01T 試験	SAF-I	ランダム化され，パート I で治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者
SJIA 併合データ	SAF [a)]	治験薬の投与を 1 回以上受け，治験薬投与開始後の安全性を 1 回以上評価された全被験者

a) SJIA 併合データセットでは試験間で重複する被験者は 1 名とカウントとした。4.1.1.3 項に示した有効性の併合解析に加え，ACZ885 の投与量が異なった A2203 試験の全被験者（23 名）及び G2306 試験の 4 名を含めた計 445 名を SAF とした。

5.1.1.3 解析手法

G1302 試験

治験薬投与開始からデータカットオフまでの有害事象（治験薬の初回投与以降に発現又は重症度が悪化した事象）は，SOC 別，PT 別，又は最悪重症度別に発現した被験者の数及び割合を集計した。また，曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数（100 × 有害事象総件数/総人年）を算出した。さらに，有害事象の初回発現時期別（治験薬投与開始後 28 日未満，28～84 日未満，84～168 日未満，168 日以上）に発現した被験者の数及び割合を集計した。カナキヌマブの安全性に対する内因性及び外因性要因の影響を検討するため，ベースラインの年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別（男性，女性），体重（50 kg 以下，50 kg 超 75 kg 以下，75 kg 超），トシリズマブの治療歴（有，無）別に有害事象の部分集団解析を実施した。

臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図は記述統計量を示し，要約した。また，臨床的に注目すべき臨床検査値異常及びバイタルサイン異常を事前に定義し，ベースライン後に新たに該当

した被験者の数及び割合を算出した。これらの定義は結果とともに Table 5-21，Table 5-23，及び [2.7.4-Table 7-5]に示す。

GDE01T 試験

パート I でのすべての有害事象，重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象，並びに Core 期（パート I 及び II）での注目すべき有害事象は SOC 別又は PT 別に発現した被験者の数及び割合を集計し，LTE 期を含むすべての有害事象は一覧に示した。また，Core 期での曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象及び重篤な有害事象の発現率を集計した。パート I は投与群別に集計し，Core 期はパート I での投与群別の集計に加え，パート I の ACZ885 群の被験者及びパート II でプラセボからカナキヌマブにスイッチされた被験者を含む Any ACZ885 群を集計した。なお，本書ではパート I 又は Core 期での集計結果を中心に示し，死亡や重篤な有害事象は LTE 期を含む試験全体の結果を示す。

バイタルサイン及び心電図の結果は一覧に示した。

SJIA 併合データ

ベースラインの年齢別（2～12 歳未満，12～16 歳未満，16 歳以上）に有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図を解析した。用量，投与経路，又は投与方法を区別せず，ACZ885 群のみを提示した。ただし，カナキヌマブの半減期が長いことから，ランダム化治療中止デザインであった G2301 試験パート II でプラセボを投与中に発現した事象も ACZ885 群の解析に含めた。G1302 試験と同様，事前に定義した臨床的に注目すべき臨床検査値異常及びバイタルサイン異常に該当した被験者の数及び割合を算出した。これらの定義は結果とともに Table 5-22，Table 5-24，及び[2.7.4-Table 7-8]に示す。

5.1.2 全般的な曝露状況

G1302 試験

治験薬が投与された 14 名を SAF とした。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は 508.5（84～869）日であり，投与回数の中央値（範囲）は 18.5（3～31）回であった。投与期間が 24 週以上及び 48 週以上の被験者の割合はそれぞれ 85.7%及び 64.3%であった（Table 5-3）。

Table 5-3 治験薬投与期間（G1302 試験，SAF）

	ACZ885 N = 14
Duration of exposure categories, n (%)	
≥ 4 weeks (28 days)	14 (100)
≥ 12 weeks (84 days)	14 (100)
≥ 24 weeks (168 days)	12 (85.7)

	ACZ885 N = 14
≥ 36 weeks (252 days)	10 (71.4)
≥ 48 weeks (336 days)	9 (64.3)
≥ 60 weeks (420 days)	9 (64.3)
≥ 72 weeks (504 days)	8 (57.1)
≥ 84 weeks (588 days)	4 (28.6)
≥ 96 weeks (672 days)	4 (28.6)
≥ 108 weeks (756 days)	3 (21.4)
≥ 120 weeks (840 days)	1 (7.1)
Duration of exposure (days)	
Mean (SD)	476.5 (256.26)
Median (min, max)	508.5 (84, 869)
Total exposure in patient years	18.3
Number of injections	
Mean (SD)	17.3 (8.91)
Median (min, max)	18.5 (3, 31)

Source：G1302 試験-Table 14.3-1.1

Duration of exposure (days) is calculated as the day of the last study visit for discontinued subjects or the cut-off day for ongoing subjects − the day of first dose of study treatment + 1.

Total exposure in patient years is calculated as the total patient days divided by 365.25.

GDE01T 試験

パート I では，ACZ885 群にランダム化された 19 名（のちに Whipple 病と診断された 1 名を含む），プラセボ群にランダム化されたが Week 4 にカナキヌマブが誤投与された 2 名の計 21 名を SAF-I の ACZ885 群とした。パート II では，パート I の ACZ885 群のレスポンダー12 名，プラセボ群のノンレスポンダー7 名にカナキヌマブが投与された。Core 期（パート I 及び II）全体では，ACZ885 群にランダム化された 19 名，プラセボ群で Week 4 にカナキヌマブが誤投与された 2 名，パート II（Week 12）にプラセボからカナキヌマブにスイッチされた 7 名の計 28 名を SAF-I の Any ACZ885 群として評価した。治験薬投与期間の平均値（SD）は Any ACZ885 群で 203.8（68.51）日，プラセボ群で 129.6（74.88）日と Any ACZ885 群で長く，総曝露期間もプラセボ群に比べて Any ACZ885 群で高かった（Any ACZ885 群 15.633 人年，プラセボ群 5.326 人年）。投与期間が 24 週以上の被験者の割合は Any ACZ885 群で 82.1%であった（Table 5-4）。

パート II に移行した全被験者が試験を完了した。パート I で ACZ885 群にランダム化された 4 名，プラセボ群にランダム化された 3 名（うち 2 名は Week 4 にカナキヌマブが誤投与された被験者）の計 7 名が LTE 期に移行し，非盲検下でカナキヌマブの投与が継続された（GDE01T 試験-Listing 16.2.1-1.1）。試験の早期中止を反映して LTE 期での治験薬投与期間の平均値は 351.3 日（総曝露期間 6.732 人年）であった（GDE01T 試験-Table 14.3-1.5）。

Table 5-4 治験薬投与期間（GDE01T 試験 Core，SAF-I）

Duration of exposure	ACZ885 N = 21 n (%)	Placebo N = 15 n (%)	Any ACZ885 N = 28 n (%)
Any exposure	21 (100.0)	15 (100.0)	28 (100.0)
≥ 1 week	21 (100.0)	14 (93.3)	28 (100.0)
≥ 2 weeks	21 (100.0)	14 (93.3)	28 (100.0)
≥ 3 weeks	21 (100.0)	14 (93.3)	28 (100.0)
≥ 4 weeks	21 (100.0)	14 (93.3)	28 (100.0)
≥ 8 weeks	20 (95.2)	14 (93.3)	27 (96.4)
≥ 12 weeks	19 (90.5)	10 (66.7)	26 (92.9)
≥ 16 weeks	19 (90.5)	7 (46.7)	26 (92.9)
≥ 20 weeks	19 (90.5)	6 (40.0)	26 (92.9)
≥ 24 weeks	18 (85.7)	5 (33.3)	23 (82.1)
≥ 28 weeks	13 (61.9)	3 (20.0)	18 (64.3)
Days			
n	21	15	28
Mean (SD) (days)	209.7 (76.59)	129.6 (74.88)	203.8 (68.51)
Median duration (min, max) (days)	197.0 (29, 338)	85.0 (6, 292)	197.0 (29, 338)
Patient-time (patient-years)	12.066	5.326	15.633

Source：GDE01T 試験-Table 14.3-1.4

Duration of exposure to study treatment is defined as end of treatment period − start date of study treatment + 1.

Exposure for the 2 placebo patients who each received one wrong ACZ dose includes exposure to placebo.

Patient-time in patient-years is calculated as a sum of individual patient durations in days divided by 365.25.

SJIA 併合データ

国内外 6 試験の計 445 名（2～12 歳未満：321 名，12～16 歳未満：88 名，16 歳以上：36 名）を SAF とした。

投与期間が 48 週以上の割合は各年齢区分ともに 2/3 以上，96 週以上の割合は 54.5%～69.4%であった。投与期間が 192 週以上の被験者の割合は他の年齢区分に比べて 16 歳以上で高く（33.3%），投与期間の平均値は 1006.5 日であった。各年齢区分の総曝露期間の違いは各年齢区分の被験者数の違いによるものと考えられた。また，投与回数の平均値（SD）及び中央値（範囲）は 16 歳以上でそれぞれ 33.2（26.12）回及び 26.5（1～94）回であり，他の年齢区分に比べて多かった（Table 5-5）。

Table 5-5 治験薬投与期間（SJIA 併合データ，SAF）

	2 - < 12 years N = 321	12 - < 16 years N = 88	≥ 16 years N = 36
Duration by time interval (%)			
≥ 1 day	321 (100.0)	88 (100.0)	36 (100.0)
≥ 12 weeks	270 (84.1)	79 (89.8)	33 (91.7)
≥ 24 weeks	246 (76.6)	72 (81.8)	30 (83.3)
≥ 36 weeks	235 (73.2)	68 (77.3)	28 (77.8)

	2 - < 12 years N = 321	12 - < 16 years N = 88	≥ 16 years N = 36
≥ 48 weeks	224 (69.8)	65 (73.9)	27 (75.0)
≥ 96 weeks	179 (55.8)	48 (54.5)	25 (69.4)
≥ 144 weeks	105 (32.7)	27 (30.7)	15 (41.7)
≥ 192 weeks	92 (28.7)	16 (18.2)	12 (33.3)
Mean duration (days)	888.5	817.0	1006.5
Median duration (min, max) (days)	725.0 (3, 3703)	768.5 (5, 2742)	799.0 (16, 2638)
Patient - years	780.8	196.8	99.2
Number of injections			
Mean (SD)	28.9 (24.57)	25.5 (19.02)	33.2 (26.12)
Median (min, max)	24.0 (1, 107)	22.0 (1, 95)	26.5 (1, 94)

Source：SCS Appendix 1-Table 1.2-1a1，Table 1.2-2a1

The exposure was calculated without adjusting for possible gaps between enrollments of patients in different studies.

5.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

G1302 試験

SAF は FAS-S と同一であった。FAS-S での人口統計学的特性及びその他の特性は Table 4-14 に示した。

年齢の中央値（範囲）は 48.5（27～74）歳であり，18～45 歳未満の被験者が 50.0%（7/14 名）を占めた。女性の割合が多く（71.4%），すべて日本人被験者であった（G1302 試験-Table 14.1-3.1）。

罹病期間の中央値（範囲）は 1.48（0.0～8.0）年であり，ベースラインの圧痛関節数及び腫脹関節数の中央値（範囲）はそれぞれ 9.0（2～66）箇所及び 4.0（0～9）箇所であった。CRP の中央値（範囲）は 260.71（75.0～1080.7） mg/L，フェリチンの中央値（範囲）は 1302.55（25.1～19043.2） μg/L であった。ベースラインのステロイドの 1 日投与量（経口プレドニゾン換算）の中央値（範囲）は 20.0（10～30） mg/日であり，被験者の半数（7 名）は生物学的製剤の治療歴を有していた。トシリズマブの使用例は 7 名（50.0%）であった（G1302 試験-Table 14.1-3.2）。

GDE01T 試験

SAF-I は FAS-I と同様であった（4.3.1.1.2 項）。FAS-I での人口統計学的特性及びその他の特性は 4.3.1.2.2 項に示した。

SJIA 併合データ

SAF での人口統計学的特性及びその他の特性に各年齢区分で大きな違いはなかった（Table 5-6）。年齢上昇とともに罹病期間が長くなる傾向が認められたものの，他の疾患特性及び前治療歴に各年齢区分で大きな違いはなかった。

Table 5-6 人口統計学的特性及びその他の特性（SJIA 併合データ，SAF）

Variable		2 - < 12 years N = 321	12 - < 16 years N = 88	≥ 16 years N = 36
Age (years)	n	321	88	36
	Mean (SD)	6.4 (2.75)	13.4 (1.11)	17.1 (1.04)
Sex - n (%)	Male	138 (43.0)	33 (37.5)	16 (44.4)
	Female	183 (57.0)	55 (62.5)	20 (55.6)
Predominant Race - n (%)	Caucasian	270 (84.1)	74 (84.1)	30 (83.3)
	Black	6 (1.9)	5 (5.7)	1 (2.8)
	Asian	17 (5.3)	6 (6.8)	4 (11.1)
	Native American	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	26 (8.1)	3 (3.4)	1 (2.8)
Disease duration* - n (%)	≤ 6 months	48 (15.0)	6 (6.8)	1 (2.8)
	> 6 months	185 (57.6)	54 (61.4)	30 (83.3)
	Missing	88 (27.4)	28 (31.8)	5 (13.9)
BMI (kg/m^2)	n	321	87	36
	Mean (SD)	17.272 (2.9767)	21.618 (5.0717)	23.143 (5.2779)
Baseline BMI percentiles - n (%)	Underweight	18 (5.6)	4 (4.5)	3 (8.3)
	Normal / Overweight	247 (76.9)	67 (76.1)	28 (77.8)
	Obese	54 (16.8)	16 (18.2)	5 (13.9)
C-Reactive Protein (mg/L) (standardized)	n	321	88	36
	Mean (SD)	168.390 (164.2729)	236.471 (530.1363)	170.717 (184.4672)
	Median (min-max)	126.000 (0.00-1311.40)	138.300 (0.40-4897.96)	114.367 (−28.89-651.20)
Previous Steroid treatment - n (%)		242 (75.4)	64 (72.7)	23 (63.9)
Use of MTX or oral steroids - n (%)		244 (76.0)	61 (69.3)	26 (72.2)
Use of MTX - n (%)		149 (46.4)	36 (40.9)	14 (38.9)
Use of oral steroids - n (%)		205 (63.9)	51 (58.0)	23 (63.9)

Source：SCS Appendix 1-Table 1.3-1a1

C-reactive protein level standardized to range 0 − 10 mg/L.

MTX = methotrexate

* This variable is not collected for patients in G2306 and/or G1301.

5.2 有害事象

5.2.1 比較的よくみられる有害事象

G1302 試験

全被験者（14 名）に 1 件以上の有害事象が認められた。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり，高度の事象は小腸炎，腸出血，及びスチル病 各 1 名（いずれも重篤な有害事象）であった（[2.7.4-Table 7-3]，G1302 試験-Listing 16.2.7-1.1）。最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は「皮膚および皮下組織障害」（85.7%）であり，次いで「胃腸障害」（78.6%），「感染症および寄生虫症」（64.3%）であった（G1302 試験-Table 14.3.1-1.4）。PT 別では上咽頭炎（4 名，

28.6%）の発現割合が最も高く，次いで齲歯，悪心，末梢性浮腫，肝機能異常，そう痒症，及び発疹（各 3 名，21.4%）が高かった（Table 5-7）。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数（100 × 有害事象総件数/総人年）が最も多かった有害事象は末梢性浮腫，上咽頭炎，及びそう痒症（各 4 件）であった（Table 5-8）。

Table 5-7　PT 別の有害事象発現割合（2 名以上）（G1302 試験，SAF）

PT	ACZ885 N = 14 n (%)
合計	14 (100)
上咽頭炎	4 (28.6)
齲歯	3 (21.4)
悪心	3 (21.4)
末梢性浮腫	3 (21.4)
肝機能異常	3 (21.4)
そう痒症	3 (21.4)
発疹	3 (21.4)
腹痛	2 (14.3)
下痢	2 (14.3)
口内炎	2 (14.3)
倦怠感	2 (14.3)
蜂巣炎	2 (14.3)
結膜炎	2 (14.3)
帯状疱疹	2 (14.3)
尿路感染	2 (14.3)
スチル病	2 (14.3)
浮動性めまい	2 (14.3)
頭痛	2 (14.3)
ざ瘡	2 (14.3)
薬疹	2 (14.3)
蕁麻疹	2 (14.3)

Source：G1302 試験-Table 14.3.1-1.6

Preferred terms are sorted in descending frequency of AEs.

A patient with multiple AEs with the same preferred term is counted only once for that preferred term.

MedDRA version 26.0

Table 5-8 曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数（2 名以上）（G1302 試験，SAF）

PT	ACZ885 N = 14 exposure time = 18.3 years n (ER/100 patient-years)
合計	123 (673.4)
末梢性浮腫	4 (21.9)
上咽頭炎	4 (21.9)
そう痒症	4 (21.9)
齲歯	3 (16.4)
悪心	3 (16.4)
肝機能異常	3 (16.4)
結膜炎	3 (16.4)
スチル病	3 (16.4)
頭痛	3 (16.4)
発疹	3 (16.4)
蕁麻疹	3 (16.4)
腹部不快感	2 (11.0)
腹痛	2 (11.0)
下痢	2 (11.0)
口内炎	2 (11.0)
倦怠感	2 (11.0)
過敏症	2 (11.0)
蜂巣炎	2 (11.0)
帯状疱疹	2 (11.0)
尿路感染	2 (11.0)
浮動性めまい	2 (11.0)
ざ瘡	2 (11.0)
薬疹	2 (11.0)
湿疹	2 (11.0)
皮下出血	2 (11.0)

Source：G1302 試験-Table 14.3.1-1.21

n = total number of events. A patient may have had an event multiple times.

ER = 100 × (total number of occurrence of events／total patient-years)

MedDRA version 26.0

GDE01T 試験

パート I の有害事象発現割合は ACZ885 群で 90.5%（19/21 名）であり，プラセボ群（66.7%，10/15 名）に比べて高かった（Table 5-9）。ほとんどの有害事象は軽度であり，治験薬との関連はなし又はおそらくなしと判断された。高度の事象は ACZ885 群で脳虚血 1 名（重篤な有害事象）のみであり，プラセボ群では認められなかった（GDE01T 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（ACZ885 群 28.6% vs プラセボ群 40.0%，以下同順），次いで「筋骨格系および結合組織障害」（33.3% vs 20.0%），「胃腸障害」（28.6% vs 20.0%）であった（GDE01T 試験-Table 14.3.1-1.1）。いずれかの投与群で 10%以上の PT 別の有害事象は，スチル病（23.8% vs 6.7%），上咽頭炎（14.3% vs 20.0%），下痢（9.5% vs 13.3%），視力障害及び疲労（4.8% vs 13.3%）であった。

パート I でスチル病が有害事象として報告された被験者数は ACZ885 群 5 名及びプラセボ群 1 名であった。ACZ885 群でスチル病を発現した 5 名のうち 2 名がレスポンダー（Week 12 の DAS28-ESR がベースラインから 1.2 超えて改善），3 名がノンレスポンダーであった。レスポンダーの 2 名はパート I 期間中に 7 日以内のスチル病の再燃を認めたが，カナキヌマブ投与継続中に改善した（GDE01T 試験-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.6-1.4）。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現率はプラセボ群に比べて Any ACZ885 群で高かった（Any ACZ885 群 859.0 vs プラセボ群 418.4，以下同順）（Table 5-10）。発現率が高かった PT 別の上位 5 事象は上咽頭炎（54.0 vs 67.4），スチル病（45.7 vs 41.7），頭痛（28.2 vs 65.4），関節痛（28.2 vs 19.3），悪心（20.9 vs 19.3）であり，関節痛を除き Any ACZ885 群で高くなる傾向は認められなかった。被験者数が少ないため，結果の解釈には留意する必要がある。

Table 5-9 PT 別の有害事象発現割合（いずれかの群で 2 名以上）（GDE01T 試験パート I，SAF-I）

	ACZ885 N = 21		Placebo N = 15	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	19	(90.5)	10	(66.7)
スチル病	5	(23.8)	1	(6.7)
上咽頭炎	3	(14.3)	3	(20.0)
下痢	2	(9.5)	2	(13.3)
悪心	2	(9.5)	1	(6.7)
関節痛	2	(9.5)	1	(6.7)
眼瞼浮腫	2	(9.5)	0	(0.0)
肝酵素上昇	2	(9.5)	0	(0.0)
頭痛	1	(4.8)	3	(20.0)
視力障害	1	(4.8)	2	(13.3)
疲労	1	(4.8)	2	(13.3)

Source：GDE01T 試験-Table 14.3.1-1.1

A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.

AEs from the follow-up after Week 12 for patients not entering Part II are presented under their respective treatments.

MedDRA version 21.0

PT は ACZ885 群での発現割合降順に提示

Table 5-10 曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上）（GDE01T 試験 Core，SAF-I）

	ACZ885 N = 21			Placebo N = 15			Any ACZ885 N = 28		
PT	n	EX	(IR)	n	EX	(IR)	n	EX	(IR)
合計	21	0.019	(1110.022)	10	0.024	(418.385)	27	0.031	(859.037)
上咽頭炎	6	0.098	(61.130)	3	0.044	(67.431)	7	0.130	(54.008)
スチル病	5	0.097	(51.342)	2	0.048	(41.695)	6	0.131	(45.666)
頭痛	2	0.116	(17.274)	3	0.046	(65.379)	4	0.142	(28.237)
関節痛	3	0.112	(26.896)	1	0.052	(19.254)	4	0.142	(28.188)
悪心	2	0.111	(18.024)	1	0.052	(19.346)	3	0.144	(20.895)
そう痒症	1	0.119	(8.398)	0	0.053	(0.000)	3	0.150	(19.981)
眼瞼浮腫	2	0.108	(18.522)	0	0.053	(0.000)	2	0.144	(13.925)
下痢	2	0.110	(18.194)	2	0.049	(41.109)	2	0.146	(13.739)
気管支炎	1	0.117	(8.572)	1	0.053	(18.925)	2	0.147	(13.608)
インフルエンザ様疾患	2	0.112	(17.839)	1	0.052	(19.356)	2	0.148	(13.535)
肝酵素上昇	2	0.112	(17.839)	0	0.053	(0.000)	2	0.148	(13.535)
腹痛	1	0.118	(8.471)	0	0.053	(0.000)	2	0.149	(13.414)
血腫	2	0.114	(17.476)	0	0.053	(0.000)	2	0.150	(13.325)
トランスアミナーゼ上昇	2	0.115	(17.451)	0	0.053	(0.000)	2	0.150	(13.311)
胸膜炎	1	0.118	(8.492)	0	0.053	(0.000)	2	0.151	(13.224)
視力障害	1	0.115	(8.680)	2	0.045	(44.734)	1	0.151	(6.629)
疲労	1	0.118	(8.508)	2	0.047	(42.397)	1	0.153	(6.528)

Source：GDE01T 試験-Table 14.3.1-1.4

EX = exposure in 100 patient years, IR = incidence rate per 100 patient years

For patients with event, exposure time extends from first intake of study medication to occurrence of the first event and to the end of the observation period for patients without event.

Exposure for the 2 placebo patients who each received one canakinumab dose includes exposure to placebo.

MedDRA version 21.0

SJIA 併合データ

有害事象発現割合は 2～12 歳未満で 89.1%，12～16 歳未満で 92.0%，16 歳以上で 88.9%であった（Table 5-11）。最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」，次いで「筋骨格系および結合組織障害」，「胃腸障害」であった（SCS Appendix 1-Table 2.1-7a1）。PT 別では，いずれの年齢区分でも上咽頭炎（他に比べ 16 歳以上で高割合），頭痛（他に比べ 2～12歳未満で低割合），鼻炎（他に比べ 16歳以上で高割合），及び咳嗽（他に比べ 2～12歳未満で高率）の発現割合が高かった。また，発熱（他に比べ 12～16 歳未満で低割合），関節痛，関節腫脹（他に比べ 16 歳以上で高割合），若年性特発性関節炎，四肢痛等の SJIA に関連する症状の発現割合が高かった。感染症が幅広く報告されたが，各年齢区分で発現割合に明らかな傾向は認められなかった。嘔吐（他に比べ 16 歳以上で低割合，ただし悪心は低割合），腹痛・上腹部痛，下痢，及び悪心等の胃腸障害の発現割合も高く，各年齢区分で PT 別の発現割合に差が認め

られた。MAS（PT：貪食細胞性組織球症）が 2～12 歳未満で 6.2%，12～16 歳未満で 10.2%，及び 16 歳以上で 8.3%［曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現率はそれぞれ 2.95，4.57，及び 5.04］に発現した（SCS Appendix 1-Table 2.1-10a1）。貪食細胞性組織球症の多くは中等度～高度の重篤な有害事象として報告された（SCS Appendix 1-Listing 2-1）。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現率は，2～12 歳未満（803.77）に比べて 12～16 歳未満及び 16 歳以上で低かった（それぞれ 679.25 及び 693.54）。発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」，次いで「胃腸障害」，「筋骨格系および結合組織障害」であった。これらの発現率に年齢上昇による一貫した傾向は認められなかった。また，PT 別では，他の年齢区分に比べて 16 歳以上で発現率が高かった事象は上腹部痛及び悪心（各 22.18），インフルエンザ及びリンパ節症（各 10.08）であった。若年性特発性関節炎の発現率は 2～12 歳未満及び 12～16 歳未満（それぞれ 16.91 及び 18.29）に比べて 16 歳以上でわずかに低かった（11.09）。各年齢区分で発現率に若干の違いが認められた事象もあったが，被験者数の偏りが影響した可能性が考えられた（SCS Appendix 1-Table 2.1-10a1）。

Table 5-11　PT 別の有害事象発現割合（いずれかの年齢区分で 10%以上）（SJIA 併合データ，SAF）

	2 - < 12 years N = 321		12 - < 16 years N = 88		≥ 16 years N = 36	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	286	(89.1)	81	(92.0)	32	(88.9)
上咽頭炎	102	(31.8)	27	(30.7)	16	(44.4)
発熱	103	(32.1)	19	(21.6)	12	(33.3)
頭痛	63	(19.6)	26	(29.5)	11	(30.6)
悪心	29	(9.0)	15	(17.0)	11	(30.6)
鼻炎	75	(23.4)	13	(14.8)	10	(27.8)
関節痛	68	(21.2)	22	(25.0)	10	(27.8)
上腹部痛	38	(11.8)	10	(11.4)	9	(25.0)
胃腸炎	67	(20.9)	13	(14.8)	8	(22.2)
下痢	66	(20.6)	12	(13.6)	8	(22.2)
若年性特発性関節炎	72	(22.4)	20	(22.7)	7	(19.4)
腹痛	67	(20.9)	14	(15.9)	7	(19.4)
口腔咽頭痛	55	(17.1)	15	(17.0)	7	(19.4)
インフルエンザ	35	(10.9)	8	(9.1)	7	(19.4)
咳嗽	98	(30.5)	15	(17.0)	6	(16.7)
上気道感染	82	(25.5)	17	(19.3)	6	(16.7)
尿路感染	11	(3.4)	8	(9.1)	6	(16.7)
発疹	48	(15.0)	10	(11.4)	5	(13.9)
四肢痛	46	(14.3)	11	(12.5)	5	(13.9)
扁桃炎	30	(9.3)	8	(9.1)	5	(13.9)
関節腫脹	13	(4.0)	2	(2.3)	5	(13.9)

	2 - < 12 years N = 321		12 - < 16 years N = 88		≥ 16 years N = 36	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼻漏	12	(3.7)	1	(1.1)	5	(13.9)
湿疹	47	(14.6)	8	(9.1)	4	(11.1)
蕁麻疹	30	(9.3)	3	(3.4)	4	(11.1)
気道感染	29	(9.0)	10	(11.4)	4	(11.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20	(6.2)	4	(4.5)	4	(11.1)
ウイルス性上気道感染	16	(5.0)	4	(4.5)	4	(11.1)
疲労	12	(3.7)	6	(6.8)	4	(11.1)
副鼻腔炎	12	(3.7)	0	(0.0)	4	(11.1)
浮動性めまい	6	(1.9)	8	(9.1)	4	(11.1)
無力症	5	(1.6)	4	(4.5)	4	(11.1)
毛包炎	2	(0.6)	1	(1.1)	4	(11.1)
嘔吐	72	(22.4)	14	(15.9)	3	(8.3)
咽頭炎	55	(17.1)	6	(6.8)	3	(8.3)
貪食細胞性組織球症	20	(6.2)	9	(10.2)	3	(8.3)
背部痛	16	(5.0)	13	(14.8)	3	(8.3)
ウイルス感染	35	(10.9)	4	(4.5)	2	(5.6)
便秘	23	(7.2)	9	(10.2)	2	(5.6)
気管支炎	43	(13.4)	3	(3.4)	0	(0.0)

Source：SCS Appendix 1-Table 2.2-1a1

A subject with multiple occurrences of an AE under one age group is counted only once in the AE category for that treatment.
MedDRA Version 21.0

PT は 16 歳以上での発現割合降順に提示

5.2.2 副作用

G1302 試験

副作用発現割合は 50.0%（7/14 名）であった。2 名以上に発現した副作用は帯状疱疹（2 名，14.3%）であった（G1302 試験-Table 14.3.1-1.16）。

GDE01T 試験

治験薬との関連性を含む有害事象の一覧を CSR に示す（GDE01T 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

ほとんどの有害事象は治験薬との関連はなし又はおそらくなしと判断された。

SJIA 併合データ

副作用発現割合は 2～12 歳未満（38.3%）に比べて 12～16 歳未満及び 16 歳以上でわずかに高かった（それぞれ 44.3%及び 44.4%）（[2.7.4-Table 7-7]）。

5.2.3 用量，投与期間，又はその他の因子との関係

5.2.3.1 投与期間別の集計

G1302 試験

合計 3 名以上に発現した事象を含む投与期間別の有害事象発現割合を Table 5-12 に，すべての SOC 別及び PT 別の投与期間別の有害事象発現割合を[2.7.4-Table 7-4]に示す。

有害事象の発現割合は投与開始後 28 日未満が最も高く，長期間投与することにより高くなる傾向は認められなかった。PT別でも，上咽頭炎を除き，長期間投与することにより発現割合が高くなる傾向は認められなかった。上咽頭炎は投与開始後 84 日以降に計 4 名に認められたが，いずれも軽度で治験薬の投与を変更することなく消失し，治験薬との関連はなしと判断された。

Table 5-12 投与期間別の有害事象発現割合（G1302 試験，SAF）

	ACZ885 投与期間（日）				
	Total	1 - < 28	≥ 28 - < 84	≥ 84 - < 168	≥ 168
被験者数	14	14	14	14	12
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	14 (100)	6 (42.9)	5 (35.7)	2 (14.3)	1 (8.3)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	6 (42.9)	2 (14.3)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
投与中止に至った有害事象	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
合計 3 名以上の有害事象（PT）					
上咽頭炎	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (25.0)
齲歯	3 (21.4)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (16.7)
悪心	3 (21.4)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (16.7)
末梢性浮腫	3 (21.4)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (8.3)
肝機能異常	3 (21.4)	1 (7.1)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	3 (21.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (8.3)
発疹	3 (21.4)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (8.3)

Source：G1302 試験-Table 14.3.1-1.22

Preferred terms are sorted in descending frequency of Total AEs.

A subject with AEs in multiple intervals is counted only once in the interval of the first AE start.

A subject with SAEs other than deaths in multiple intervals is counted only once in the interval of the first AE start.

A subject with AEs leading to study drug discontinuation in multiple intervals is counted only once in the interval of the first AE start.

A subject with same preferred term in multiple intervals is counted only once in the interval of the first AE start.

MedDRA version 26.0

5.2.4 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.2.4.1 死亡

G1302 試験

本試験では死亡の報告はなかった（G1302 試験-Table 14.3.1-1.20）。

GDE01T 試験

本試験では死亡の報告はなかった（GDE01T 試験-Listing 14.3.2-1.1）。

SJIA 併合データ

国内外 6 試験のうち G2305 試験，G2306 試験，及び G1301 試験では死亡の報告はなかった。

G2301 試験では，1[redacted] 歳，男性，黒人の 1 名がカナキヌマブの 3 回目投与の 22 日後（Day 81）に MAS（PT：貪食細胞性組織球症）に併発した肺高血圧症のため死亡した。治験担当医師は本事象と治験薬との関連を否定できないと判断した。また，治験担当医師は Day 41 に発現した胃腸炎が MAS を引き起こした要因であると報告した（SCS Appendix 1-Table 2.1-9a1，1.13.1-3-SJIA 承認時資料-2.7.4）。

G2301 試験，G2301E 試験，及び A2203 試験の中止又は終了後に 3 名の死亡が報告された。

- G2301 試験（1[redacted] 歳，女性，黒人）
  パート I でカナキヌマブを 8 回，パート II でプラセボを 6 回投与後の Day 399（カナキヌマブの最終投与日：Day 197，プラセボの最終投与日：Day 365）に貪食細胞性組織球症及び敗血症のため死亡した。治験担当医師はいずれも治験薬との関連を否定できないと判断した（1.13.1-3-SJIA 承認時資料-2.7.4）。
- G2301E 試験（1[redacted]歳，女性，白人）
  カナキヌマブを 5 回投与後に効果不十分のため試験を中止した（最終投与日：Day 116）。最終投与から約 4 ヵ月後（Day 246）に原疾患の悪化のため死亡した。治験担当医師により本事象と治験薬との関連は否定された（1.13.1-3-SJIA 承認時資料-2.7.4）。
- A2203 試験（1[redacted] 歳，女性，白人）
  1.5 mg/kg のカナキヌマブを 2 回，3 mg/kg を 2 回投与後の Day 957（約 2 年後）に肺炎球菌性敗血症のため死亡した。治験担当医師により本事象と治験薬との関連は否定された（1.13.1-3-SJIA 承認時資料-2.7.4）。

5.2.4.2 重篤な有害事象

G1302 試験

重篤な有害事象発現割合は 42.9%（6/14 名）であった（G1302 試験-Table 14.3.1-1.14）。内訳は，小腸炎，腸出血，肺炎，蜂巣炎，骨髄炎，COVID-19 肺炎，腰部脊柱管狭窄症，発疹，肝機能異常，COVID-19，及びスチル病（各 1 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は 3 名に認められた。いずれも SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象であり，内訳は肺炎，蜂巣炎，骨髄炎，COVID-19 肺炎，及び COVID-19（各 1 名）であった（G1302 試験-Table 14.3.1-1.18）。

小腸炎の 1 名（被験者番号[redacted]）を除くすべての重篤な有害事象は消失又は軽快した（Table 5-13）。被験者番号[redacted]は Day 74に小腸炎を発症し，5 日後に入院した。治験担当医師は本事象と自己炎症性疾患との関連を疑い，治験薬との関連をなしと判断した。同時に治験担当医師は治験薬の効果が不十分と判断し，Day 84（発症から 10 日後）に試験を中止した。カナキヌマブの最終投与日は Day 54 であった。絶食及び保存的治療により入院から 19 日後（発症から 24 日後）に事象は消失した。

Table 5-13 重篤な有害事象一覧（G1302 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別	PT	発現日（Day）	継続期間（日）	重症度	関連	治験薬	処置	転帰
JPN[redacted]	5[redacted]/M	小腸炎	74	継続中	SEV	2	5	1	1
JPN[redacted]	7[redacted]/F	腸出血	19	63	SEV	2	4	1	2
JPN[redacted]	4[redacted]/F	肺炎	355	13	MOD	1	2	1	2
JPN[redacted]	7[redacted]/F	蜂巣炎	408	49	MOD	1	4	1	2
		骨髄炎	408	49	MOD	1	4	1	2
		COVID-19 肺炎	439	18	MOD	1	2	1	2
		腰部脊柱管狭窄症	530	継続中	MOD	2	2	1	3
JPN[redacted]	6[redacted]/F	発疹	2	15	MOD	2	2	1	2
		肝機能異常	3	21	MOD	2	2	1	2
JPN[redacted]	2[redacted]/F	COVID-19	37	23	MILD	1	2	1	2
		スチル病	58	17	SEV	2	2	1	2

Source：G1302 試験-Listing 14.3.2-1.2
性別：M = 男性，F = 女性
重症度：MILD = 軽度，MOD = 中等度，SEV = 高度
治験薬との関連：1 = あり，2 = なし
治験薬：1 = 増量，2 = 変更なし，3 = 減量，4 = 休薬，5 = 投与中止
処置：0 = 追加の処置なし，1 = 追加の処置あり
転帰：1 = 未回復／未消失，2 = 回復／消失，3 = 軽快，4 = 回復／消失したが後遺症あり，5 = 死亡

GDE01T 試験

パートI（12週間）での重篤な有害事象発現割合はACZ885群で14.3%（3/21名），プラセボ群で0%であった。内訳は，軟骨軟化症及び膝蓋大腿関節痛症候群（1名，同一被験者），肝毒性（1名），脳虚血（1名）であった（Table 5-14，GDE01T試験-Section 14.3.3）。

- 軟骨軟化症及び膝蓋大腿関節痛症候群（5[redacted]歳，女性，白人）
  下肢浮腫及び骨減少症を合併した被験者であり，カナキヌマブ投与後のDay 78に軟骨軟化症，膝蓋大腿関節痛症候群，滑膜炎，及び半月板損傷（いずれも中等度）を認め，軟骨軟化症のため入院した。本被験者はDay 88にパートII，Day 169にLTE期に移行した。パートII期間中に血種，関節痛，及び関節腫脹（いずれも軽症）が発現したが，Day 129には消失した。Day 169には半月板損傷，Day 171には軟骨軟化症及び滑膜炎が消失し，翌日退院した。最終報告時点で膝蓋大腿疼痛症候群は継続中であった。膝蓋大腿疼痛症候群及び軟骨軟化症と治験薬との関連はおそらくなしと判断された。
- 肝毒性（3[redacted]歳，女性，その他）
  ベースライン時に軽度の肝酵素上昇（AST：79 U/L，ALT：75 U/L，γ-GTP：143 U/L，ALP：155 U/L，及びフェリチン：4995 U/L）を認めた被験者であり，種々の併用薬の使用下で2回目の治験薬（カナキヌマブ）の投与を受けた。カナキヌマブ投与12日後に肝酵素の上昇（AST：663 U/L，ALT：1148 U/L，γ-GTP：286 U/L，ALP：211 U/L，及びフェリチン：5347 U/L）を認め，精査・治療目的で入院した。サイトメガロウイルスDNA，EBウイルスDNA，B型肝炎ウイルスDNA，及びC型肝炎ウイルスRNAは陰性であった。治験薬及び併用薬（ゾルピデム，プレドニゾロン，及びロラタジン）の中止後（カナキヌマブの最終投与から76日後）に事象は消失，他の併用薬も中止した後に肝機能の改善を認めたことから治験薬との関連性は明らかではなかった。治験担当医師は肝毒性と治験薬との関連は可能性ありと判断された。
- 脳虚血（5[redacted]歳，女性，白人）
  カナキヌマブ投与後のDay 29に身体虚弱，再発性失神を伴う浮動性めまい，発熱，及び遍在性多発性関節痛を認め，話せない状態となった。Day 37に虚弱状態悪化のため入院し，末梢神経病変を伴う右腓骨神経麻痺と診断された。その後，神経学的検査，頭部CT検査，及びMRI血管造影が行われ，アテローム性動脈硬化症が原因と疑われる脳虚血（高度）と診断された。言語訓練，理学療法，及びシクロフォスファミドによる治療が行われ，カナキヌマブの最終投与（Day 29）から57日後に脳虚血は消失した。カナキヌマブ中止後に診断名がAOSDからBrain Impairment Secondary to Whipple's Diseaseに変更された（GDE01T試験-Listing 14.3.2-1.2，Section 14.3.3）。脳虚血と治験薬との関連は可能性ありと判断された。

Table 5-14 重篤な有害事象一覧（GDE01T 試験パート I，SAF-I）

被験者番号	年齢/性別/人種	PT	発現日（Day）	継続期間（日）	重症度	関連	処置
Treatment：ACZ885							
DEU[redacted]	5[redacted]/F/CA	軟骨軟化症	78	94	Mod	5	1
		膝蓋大腿関節痛症候群	78	継続中	Mod	5	1
DEU[redacted]	3[redacted]/F/OT	肝毒性	28	77	Mod	3	2
DEU[redacted]	5[redacted]/F/CA	脳虚血	37	50	Sev	3	2

Source：GDE01T 試験-Listing 14.3.2-1.2

M = 男性，F = 女性，CA = 白人，OT = その他

重症度：M = 男性，F = 女性，CA = 白人，OT = その他

治験薬との関連：1 = あり（Confirmed），2 = なし（None），3 = 可能性あり（Possible），4 = おそらくあり（Probable），5 = おそらくなし（Unlikely）

処置：1 = なし，2 = 治験薬投与中止

Day is relative to first day of study treatment (Day 1).

パート II では，カナキヌマブの投与を受けた 1 名（パート I もカナキヌマブ投与）で重篤な深部静脈血栓症が発現した（Table 5-15）。

- 深部静脈血栓症（3[redacted] 歳，男性，白人）
  パート II を完了したが LTE 期には移行しなかった（理由は不明）。カナキヌマブの最終投与日は Day 142 であった。最終投与から 79 日後に鼠径リンパ節腫脹，並びに右下肢の疼痛及び腫脹を認め，超音波検査にて右大腿の深部静脈血栓症（中等度）と診断された。イグザレルトにて治療したが最終報告時点では継続中であった。深部静脈血栓症と治験薬との関連はおそらくなしと判断された。

パート II 以降にカナキヌマブの投与を受けた 2 名（パート I ではプラセボ投与）で重篤な有害事象が発現した。内訳は，手骨折（左手の第 5 中手骨骨折），骨折，医療機器除去，急性胆嚢炎，胆嚢炎，及び上腹部痛（1 名，同一被験者），筋緊張低下 1 名であった。

- 手骨折，骨折，医療機器除去，急性胆嚢炎，胆嚢炎，及び上腹部痛（7[redacted] 歳，女性，白人）
  パート II 期間中（プラセボ投与中）の Day 93 に手骨折（左手の第 5 中手骨骨折，高度）を認め，観血的整復固定術及びプレート骨接合術が施行された。Day 162 には抜釘手術（高度）が行われ，事象は消失した。本被験者は Day 196 に LTE 期に移行し，カナキヌマブの投与が開始された。Day 453 に上腹部痛を認め，Day 530 に急性胆嚢炎（高度）及び総胆管結石と診断された。被験者は入院した。治験薬の投与に変更はなかった。
  Day 532 にステント留置及び腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行し，Day 538 に急性胆嚢炎は消失，被験者は退院した。Day 542 に上腹部痛（高度）が発現し再入院した。治験薬の投

与に変更はなかった。入院加療により Day 548 に上腹部痛は消失し，被験者は退院した。これらの事象と治験薬との関連はなしと判断された。

- 筋緊張低下（6[redacted]歳，女性，白人）
  パート II のカナキヌマブの最終投与から 30 日後の Day 170 に発熱，筋緊張低下（高度），脱水を認め，臨床検査では単球，ALT，AST，LDH，及び CRP が基準値上限を超え（それぞれ 12%，61 U/L，153 U/L，980 U/L，7.35 mg/dL），血中 Na 濃度が基準値下限未満（127 mmol/L）となった。被験者は筋緊張低下のため入院し，塩化ナトリウム投与によりカナキヌマブの最終投与から 34 日後に回復した。同日，ALT，AST，及び CRP も基準値範囲内に回復した。治験担当医師はスチル病の再燃を疑い，筋緊張低下と治験薬との関連はなしと判断した。

Table 5-15　重篤な有害事象一覧（GDE01T 試験パート II/LTE，SAF-I）

被験者番号	年齢/性別/人種	PT	Part	Treatment	発現日（Day）	継続期間（日）	重症度	関連	処置
Part I Treatment：ACZ885									
DEU[redacted]	3[redacted]/M/CA	深部静脈血栓症	Part II	ACZ885	221	継続中	Mod	5	1
Part I Treatment：Placebo									
DEU[redacted]	7[redacted]/F/CA	手骨折	Part II	Placebo	93	70	Mod	2	1
		骨折	Part II	Placebo	113	5	Sev	2	1
		医療機器除去	Part II	Placebo	162	1	Sev	2	1
		急性胆嚢炎	LTE	ACZ885	530	9	Sev	2	1
		胆嚢炎	LTE	ACZ885	530	9	Sev	2	1
		上腹部痛	LTE	ACZ885	542	7	Sev	2	1
DEU[redacted]	6[redacted]/F/CA	筋緊張低下	Part II	ACZ885	170	5	Sev	3	1

Source：GDE01T 試験-Listing 14.3.2-1.2

M = 男性，F = 女性，CA = 白人，OT = その他，LTE = long term extension

重症度：Asym = 無症候性，Mild = 軽度，Mod = 中等度，Sev = 高度

治験薬との関連: 1 = あり（Confirmed），2 = なし（None），3 = 可能性あり（Possible），4 = おそらくあり（Probable），5 = おそらくなし（Unlikely）

処置：1 = なし，2 = 治験薬投与中止

Day is relative to first day of study treatment (Day 1).

Core 期（パート I 及び II）での曝露期間で調整した 100 人年あたりの重篤な有害事象発現率はプラセボ群に比べて Any ACZ885 群で高かった（Any ACZ885 群 33.6 vs プラセボ群 19.8）（[2.7.4-Table 7-6]）。発現した事象はいずれも 1 件であり，複数発現した事象はなかった。Any ACZ885 群で発現率が高くなった理由として，Any ACZ885 群では曝露期間が長く，プラセボ群に比べて被験者数が多かったことが影響した可能性が考えられた。

LTE 期では，カナキヌマブの既知の安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性シグナルは認められなかった（GDE01T 試験-Table 14.3.1-1.10，Table 14.3.1-1.12，Table 14.3.1-1.12a）。ただし，LTE 期の被験者数は極めて少ないため，結果の解釈には留意が必要である。

SJIA 併合データ

重篤な有害事象発現割合は 2～12 歳未満（112 名，34.9%）及び 12～16 歳未満（37 名，42.0%）に比べて 16 歳以上（10 名，27.8%）で低かった。16 歳以上では感染症の発現割合が比較的に低かったことが重篤な有害事象全体としての発現割合の低下に繋がったものと考えられた。PT 別では，若年性特発性関節炎（再燃及び悪化を含む）の発現割合が最も高く，次いで貪食細胞性組織球症，発熱が高かった（Table 5-16）。重篤な若年性特発性関節炎の発現割合は 12～16 歳未満（10 名，11.4%）に比べて 16 歳以上（3 名，8.3%）及び 2～12 歳未満（23 名，7.2%）で低かった。重篤な貪食細胞性組織球症の発現割合も 12～16 歳未満（9 名，10.2%）に比べて 16 歳以上（3 名，8.3%）及び 2～12 歳未満（19 名，5.9%）で低かった。また，発現例数は少ないものの，重篤な心膜炎（若年性特発性関節炎の合併症の 1 つ）の発現割合も 12～16 歳未満に比べて他の年齢区分で低かった。16 歳以上では重篤なサイトメガロウイルス感染が 2 名に報告されたが，他の年齢区分での発現はなかった。

曝露期間で調整した 100 人年あたりの重篤な有害事象発現率は 16 歳以上で最も低く（24.19），12～16 歳未満で最も高かった（49.28）（SCS Appendix 1-Table 2.1-11a1）。

Table 5-16　重篤な有害事象（いずれかの年齢区分で 2%以上）（SJIA 併合データ，SAF）

	2 - < 12 years N = 321		12 - < 16 years N = 88		≥ 16 years N = 36	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	112	(34.9)	37	(42.0)	10	(27.8)
若年性特発性関節炎	23	(7.2)	10	(11.4)	3	(8.3)
貪食細胞性組織球症	19	(5.9)	9	(10.2)	3	(8.3)
サイトメガロウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.6)
発熱	10	(3.1)	5	(5.7)	1	(2.8)
スチル病	8	(2.5)	3	(3.4)	1	(2.8)
腹痛	5	(1.6)	1	(1.1)	1	(2.8)
白血球減少症	3	(0.9)	1	(1.1)	1	(2.8)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(2.8)
リンパ節炎	4	(1.2)	0	(0.0)	1	(2.8)
上腹部痛	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(2.8)
変形性関節症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(2.8)
創傷感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
胃腸炎	7	(2.2)	3	(3.4)	0	(0.0)

	2 - < 12 years N = 321		12 - < 16 years N = 88		≥ 16 years N = 36	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心膜炎	1	(0.3)	3	(3.4)	0	(0.0)
肺炎	9	(2.8)	2	(2.3)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	2	(2.3)	0	(0.0)
薬効欠如	0	(0.0)	2	(2.3)	0	(0.0)

Source：SCS Appendix 1-Table 2.1-3a1

A subject with multiple occurrences of an AE under one age group is counted only once in the AE category for that treatment.

MedDRA Version 21.0

PT は 16 歳以上での発現割合降順に提示

5.2.4.3 投与中止に至った有害事象

G1302 試験

投与中止に至った有害事象は小腸炎（1 件）のみであった（G1302 試験-Table 14.3.1-1.10）。本被験者（被験者番号[redacted]）は Day 74 に小腸炎を発症し，5 日後に入院した。治験担当医師は本事象と自己炎症性疾患との関連を疑い，治験薬との関連をなしと判断した。同時に治験担当医師は治験薬の効果が不十分と判断し，Day 84（発症から 10 日後）に試験を中止した。カナキヌマブの最終投与日は Day 54 であった。絶食及び保存的治療により入院から 19 日後（発症から 24 日後）に事象は消失した（5.2.4.2 項「重篤な有害事象」）。

GDE01T 試験

パート I では ACZ885 群の 3 名が有害事象（肝毒性，脳虚血，及びスチル病）のため治験薬の投与を中止した（GDE01T 試験-Listing 14.3.2-1.3）。肝毒性及び脳虚血の詳細は 5.2.4.2 項「重篤な有害事象」に記載した。スチル病を認めた 1 名は，カナキヌマブ投与後の Day 57 にスチル病の病勢悪化（中等度）に伴う筋肉痛の悪化を認め，カナキヌマブの投与が中止された。イブプロフェン，アナキンラ，及びステロイドパルス療法が行われたが，最終報告時点でスチル病は継続中であった（GDE01T 試験-Listing 16.2.5-1.3）。プラセボ群では有害事象のために投与を中止した被験者はいなかった。

SJIA 併合データ

投与中止に至った有害事象発現割合は，2～12 歳未満で 12.8%（41/321 名），12～16 歳未満で 13.6%（12/88 名），16 歳以上で 16.7%（6/36 名）であり，各年齢区分で大きな違いはなかった。最も発現割合が高かった投与中止に至った有害事象は若年性特発性関節炎であり，次いで貪食細胞性組織球症，スチル病であった。

Table 5-17 投与中止に至った有害事象発現割合（いずれかの年齢区分で 2%以上）（SJIA 併合データ，SAF）

	2 - < 12 years N = 321		12 - < 16 years N = 88		≥ 16 years N = 36	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	41	(12.8)	12	(13.6)	6	(16.7)
若年性特発性関節炎	10	(3.1)	5	(5.7)	3	(8.3)
貪食細胞性組織球症	9	(2.8)	2	(2.3)	2	(5.6)
スチル病	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(2.8)
発熱	0	(0.0)	2	(2.3)	0	(0.0)

Source：SCS Appendix 1-Table 2.1-5a1
A subject with multiple occurrences of an AE under one age group is counted only once in the AE category for that treatment.
MedDRA Version 21.0
PT は 16 歳以上での発現割合降順に提示

5.2.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

G1302 試験

「感染症」（SOC：感染症および寄生虫症）の発現割合は 64.3%（9/14 名）であった。2 名以上に発現した事象は上咽頭炎（4 名，28.6%），蜂巣炎，結膜炎，帯状疱疹，及び尿路感染（各 2 名，14.3%）であった（Table 5-18）。高度の事象の発現はなく，いずれも軽度又は中等度の事象であった。重篤な事象の発現割合は 21.4%（3/14 名）であった（G1302 試験-Table 14.3.1-1.14）。内訳は，肺炎，蜂巣炎，骨髄炎，COVID-19 肺炎，及び COVID-19（各 1 名）であり，いずれも消失した。いずれも治験薬との関連はありと判断された。治験薬の投与中止に至った事象はなかったが，重篤な蜂巣炎及び骨髄炎を発現した 1 名（同一被験者）が治験薬を休薬した（G1302 試験-Listing 16.2.7-1.3）。「日和見感染」は認められなかった。

「好中球減少」の発現割合は 7.1%（1/14 名）であった。発現した事象は軽度，非重篤な好中球減少症 1 名のみであり，治験薬の投与を変更することなく消失した。

「アナフィラキシー反応」の発現割合は 7.1%（1/14 名）であった。発現した事象は軽度，非重篤なアナフィラキシー反応 1 名のみであり，治験薬の投与を変更することなく消失した。

「薬物誘発性肝障害」の発現割合は 28.6%（4/14 名）であった。2 名以上に発現した事象は肝機能異常（3 名，21.4%）であった。高度の事象の発現はなく，いずれも軽度又は中等度の事象であった。重篤な事象は肝機能異常が 1 名に認められたが，治験薬の投与を変更することなく消失し，治験薬との関連はなしと判断された。治験薬の投与中止や休薬又は減量に至った事象はなかった。また，Hy’s law 基準に合致した被験者はいなかった（Table 5-23）。

「MAS」の発現割合は 7.1%（1/14 名）であった。発現した事象は中等度，非重篤な譫妄 1 名のみであり，事象発現前後の検査では血球減少，肝機能検査値異常，フェリチンの著明高値等の臨床像は認められなかったことから，MAS ではないと判断した。発現 6 日後には治験薬の投与を変

更することなく事象は消失し，治験薬との関連はなしと判断された。一部の被験者では AOSD の増悪を認めたが，MASへの移行は認められなかった。また，約半数の被験者でカナキヌマブの投与開始直後に一過性のフェリチン上昇が認められたが，いずれも MAS に移行することなく治療継続が可能であった。

「悪性腫瘍」及び「薬剤性過敏症症候群」は認められなかった。

Table 5-18　　注目すべき有害事象発現割合（G1302 試験，SAF）

カテゴリー PT	ACZ885 N = 14 n (%)
感染症	9 (64.3)
上咽頭炎	4 (28.6)
蜂巣炎	2 (14.3)
結膜炎	2 (14.3)
帯状疱疹	2 (14.3)
尿路感染	2 (14.3)
膿瘍	1 (7.1)
COVID-19	1 (7.1)
COVID-19 肺炎	1 (7.1)
毛包炎	1 (7.1)
皮膚真菌感染	1 (7.1)
インフルエンザ	1 (7.1)
骨髄炎	1 (7.1)
歯周炎	1 (7.1)
肺炎	1 (7.1)
副鼻腔炎	1 (7.1)
好中球減少	1 (7.1)
好中球減少症	1 (7.1)
アナフィラキシー反応	1 (7.1)
アナフィラキシー反応	1 (7.1)
薬物誘発性肝障害	4 (28.6)
肝機能異常	3 (21.4)
脂肪肝	1 (7.1)
MAS	1 (7.1)
譫妄	1 (7.1)

Source：G1302 試験-Table 14.3.1-1.23

A subject with multiple occurrences of a level is counted only once for the same risk.

Preferred terms are sorted in descending frequency, as reported in the ACZ885 column.

MedDRA Version 26.0

GDE01T 試験

Core 期では「感染症」（SOC：感染症および寄生虫症）の発現割合は，ACZ885 群とプラセボ群で同程度であり（ACZ885 群 47.6% vs プラセボ群 46.7%），いずれも軽度又は中等度の事象であった。2 名以上に発現した感染症は上咽頭炎（ACZ885 群 28.6% vs プラセボ群 20.0%）のみであった。「日和見感染」は ACZ885 群の 3 名［口腔カンジダ症（ベースライン時にも発現，治験薬との関連はなし），肛門性器疣贅（治験薬との関連は可能性あり），及び口腔ヘルペス（治験薬との関連はなし）（同一被験者）：各 1 名］，プラセボ群の 1 名［帯状疱疹（治験薬との関連はなし）］に認められた。いずれも軽度の事象であり，口腔カンジダ症を除き，いずれも消失した。投与中止に至った有害事象はなかった（GDE01T 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

「薬物誘発性肝障害」の発現割合は ACZ885 群で 23.8%（5/21 名），プラセボ群で 0%であった。1 名は 2 回目のカナキヌマブ投与後に肝酵素の上昇を認め入院となったが，治験薬及び併用薬の中止により事象（生検により重篤な肝毒性と診断）は消失した（詳細は 5.2.4.2 項「重篤な有害事象」に記載した）。肝毒性と治験薬との関連は可能性ありと判断された。他の肝酵素上昇はいずれも一過性かつ軽度又は中等度の事象であり，治験薬の投与に変更はなかった。また，Hy's law 基準に合致した被験者の報告はなかった。

「免疫原性／アレルギー性誘発性」の発現割合は ACZ885 群で 9.5%（2/21 名），プラセボ群で 0%であった。いずれも軽度の眼瞼浮腫であり，治験薬の投与に変更はなかった（GDE01T 試験-Listing 16.2.7-1.1）（Table 5-19）。

「好中球減少」，「悪性腫瘍」，及び「MAS」は認められなかった。

Table 5-19　注目すべき有害事象発現割合（GDE01T 試験 Core，SAF-I）

カテゴリー PT	ACZ885 N = 21 n (%)	Placebo N = 15 n (%)	Any ACZ885 N = 28 n (%)
感染症	10 (47.6)	7 (46.7)	13 (46.4)
上咽頭炎	6 (28.6)	3 (20.0)	7 (25.0)
気管支炎	1 (4.8)	1 (6.7)	2 (7.1)
肛門性器疣贅	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.6)
丹毒	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.6)
感染	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.6)
口腔カンジダ症	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.6)
口腔ヘルペス	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.6)
上気道感染	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.6)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)

カテゴリー PT	ACZ885 N = 21 n (%)	Placebo N = 15 n (%)	Any ACZ885 N = 28 n (%)
尿路感染	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
日和見感染	3 (14.3)	1 (6.7)	3 (10.7)
口腔カンジダ症	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.6)
肛門性器疣贅	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.6)
口腔ヘルペス	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.6)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
薬物誘発性肝障害	5 (23.8)	0 (0.0)	5 (17.9)
肝酵素上昇	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (7.1)
トランスアミナーゼ上昇	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (7.1)
肝毒性	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.6)
免疫原性／アレルギー性誘発性	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (7.1)
眼瞼浮腫	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (7.1)

Source：GDE01T 試験-Table 14.3.1-1.9

A subject with multiple occurrences of a level under one treatment is counted only once for the same risk for that treatment.
All identified and potential risks occurring for at least one patient are presented.
Compound Case Retrieval Strategy Sheet MedDRA Version 21.0.

SJIA 併合データ

全体を通して 16 歳以上と他の年齢区分でカナキヌマブの安全性プロファイルに大きな違いはみられず，新たな安全性シグナルは特定されなかった。

いずれの年齢区分でも「感染症」（SOC：感染症および寄生虫症）の発現割合が最も高く，各年齢区分で同程度であった（2～12 歳未満 78.2%，12～16 歳未満 75.0%，16 歳以上 75.0%，以下同順）。「日和見感染」の発現割合は他の年齢区分に比べて 12～16 歳未満で低かった（44.2%，30.7%，44.4%）。高位グループ用語，高位用語，PT を用いた広範囲にわたる検索により抽出されたすべての感染症事象をレビューした結果，日和見感染と特定された事象はなかった。

「好中球減少」の発現割合は 2～12 歳未満で 7.2%（23 名），12～16 歳未満で 12.5%（11 名），16 歳以上で 5.6%（2 名）であった。

「薬物誘発性肝障害」の発現割合は他の年齢区分に比べて 16 歳以上で高かった（2～12 歳未満 16.8%，12～16歳未満 17.0%，16歳以上 30.6%）。有害事象として報告された肝酵素上昇はカナキヌマブ投与でよく認められる薬物反応である。Hy’s law の臨床検査値基準に 2 名（いずれも 2～12 歳未満）が該当したが（SCS Appendix 1-Listing 3-10），いずれも Hy’s law の基準には合致しないと判断された。16 歳以上で「薬物誘発性肝障害」の発現割合が高くなった理由は，主に有害事象として報告された臨床検査値異常（肝酵素上昇）によるものと考えられた（SCS Appendix 1-Table 2.3-1a1）。また，16 歳以上では高度の「薬物誘発性肝障害」は認められなかった（SCS Appendix 1-Listing 2-3）。

「悪性腫瘍」（SMQ：悪性および詳細不明の腫瘍）の発現割合は 2～12 歳未満で 0.6%（2 名）であり，12～16 歳未満及び 16 歳以上では認められなかった。内訳は，悪性度不明の脾臓新生物及び未分化大細胞型リンパ腫，T 細胞およびヌル細胞型（いずれも重篤な有害事象）であった（SCS Appendix 1-Listing 2-4）。

「免疫原性／アレルギー性誘発性」の発現割合は各年齢区分で同程度であった（2～12 歳未満 11.2%，12～16 歳未満 12.5%，及び 16 歳以上 11.1%）。最も発現割合が高かった「免疫原性／アレルギー性誘発性」は蕁麻疹［2～12 歳未満 9.3%（30 名），12～16 歳未満 3.4%（3 名），及び 16 歳以上 11.1%（4 名）］，次いで眼部腫脹，眼瞼浮腫であった。ほとんどが軽度の事象であり，ほとんどが消失した（SCS Appendix 1-Listing 2-4）。アナフィラキシー反応を認めた被験者はいなかった。

「MAS」の発現割合は 2～12 歳未満で 7.2%（23 名），12～16 歳未満で 11.4%（10 名），16 歳以上で 8.3%（3 名）であり，うち貪食細胞性組織球症（PT）は 2～12 歳未満で 6.2%（20 名），12～16 歳未満で 10.2%（9 名），16 歳以上で 8.3%（3 名）であった（Table 5-20）。

Table 5-20　　注目すべき有害事象発現割合（SJIA 併合データ，SAF）

カテゴリー	2 - < 12 years N = 321	12 - < 16 years N = 88	≥ 16 years N = 36
感染症	251 (78.2)	66 (75.0)	27 (75.0)
日和見感染	142 (44.2)	27 (30.7)	16 (44.4)
好中球減少	23 (7.2)	11 (12.5)	2 (5.6)
薬物誘発性肝障害	54 (16.8)	15 (17.0)	11 (30.6)
悪性腫瘍	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫原性／アレルギー性誘発性	36 (11.2)	11 (12.5)	4 (11.1)
MAS	23 (7.2)	10 (11.4)	3 (8.3)

Source：SCS Appendix 1-Table 2.3-1a1，Table 2.3-2a1

5.3　安全性に関する他の観察項目

5.3.1　血液学的検査

G1302 試験

最も頻度が高かった臨床的に注目すべき血液学的検査値異常はリンパ球数減少（44.4%）であり，次いで好中球数増加（42.9%），好中球数減少（35.7%）であった（Table 5-21）。Grade 3 又は 4 に該当する臨床的に注目すべき異常が認められた血液学的検査項目はなかった。有害事象として報告された血液学的検査値異常は好中球減少症 1 名，貧血 1 名，及び鉄欠乏性貧血（いずれも軽度）であり，鉄欠乏性貧血を除く事象は治験薬の投与を変更することなく消失した。鉄欠乏

性貧血はデータカットオフ時点で継続中であった。いずれも治験薬との関連はなしと判断された（G1302 試験-Table 14.3.1-1.2，Listing 16.2.7-1.1）。

Table 5-21 臨床的に注目すべき血液学的検査値異常の基準に該当した被験者の割合（G1302 試験，SAF）

Variable	Notable criterion	ACZ885 N = 14 n/M (%)
Hemoglobin	≥ 2 g/dL decreases from baseline	1/14 (7.1)
	< 10.0 g/dL	3/10 (30.0)
	Grade 1：< LLN – 100 g/L	2/4 (50.0)
	Grade 2：< 100 – 80 g/L	3/10 (30.0)
	Grade 3：< 80 – 65 g/L	0/13 (0.0)
	Grade 4：< 65 g/L	0/14 (0.0)
Platelet count	< LLN	2/13 (15.4)
	Grade 1：< LLN – 75.0 × 10^9/L	2/13 (15.4)
	Grade 2：< 75.0 – 50.0 × 10^9/L	0/14 (0.0)
	Grade 3：< 50.0 – 25.0 × 10^9/L	0/14 (0.0)
	Grade 4：< 25.0 × 10^9/L	0/14 (0.0)
White blood cell count	≤ 0.8 × LLN	4/14 (28.6)
	≥ 1.2 × ULN	2/10 (20.0)
	Grade 1：< LLN – 3.0 × 10^9/L	6/14 (42.9)
	Grade 2：< 3.0 – 2.0 × 10^9/L	4/14 (28.6)
	Grade 3：< 2.0 – 1.0 × 10^9/L	0/14 (0.0)
	Grade 4：< 1.0 × 10^9/L	0/14 (0.0)
Absolute Neutrophils	≤ 0.9 × LLN	5/14 (35.7)
	≥ 1.2 × ULN	3/7 (42.9)
	Grade 1：LLN – 1.5 × 10^9/L	6/14 (42.9)
	Grade 2：< 1.5 – 1.0 × 10^9/L	3/14 (21.4)
	Grade 3：< 1.0 – 0.5 × 10^9/L	0/14 (0.0)
	Grade 4：< 0.5 × 10^9/L	0/14 (0.0)
Absolute Eosinophils	≥ 1.1 × ULN	1/14 (7.1)
	≥ 0.45 × 10^9/L	2/14 (14.3)
Absolute Lymphocytes	< LLN	4/9 (44.4)
	≥ 1.1 × ULN	0/14 (0.0)

Source：G1302 試験-Table 14.3-2.4

Newly occurring：Subjects not meeting criterion at baseline and meeting criterion post-baseline

n：Number of subjects meeting the criterion

M：Number of subjects at risk (subjects having a baseline measurement not meeting the criterion or missing but at least one post-baseline measurement)

GDE01T 試験

有害事象として報告された好中球減少症及び血小板減少症はなかった（GDE01T 試験-Table 14.3.1-1.12，Table 14.3.1-1.12a）。

SJIA 併合データ

好中球数，血小板数，ヘモグロビン値，及び白血球数の変化はカナキヌマブの既知の安全性プロファイル及び作用機序，SJIA 及びその合併症，並びに治療後の状態と一致していた。いずれの年齢区分でも臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（SCS Appendix 1-Table 3.3-4a1，Figure 1.1-1a1）。

Table 5-22 臨床的に注目すべき血液学的検査値異常の基準に該当した被験者の割合（SJIA 併合データ，SAF）

		2 - < 12 years N = 321		12 - < 16 years N = 88		≥ 16 years N = 36	
Variable	Notable criterion	M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)
Hemoglobin	≥ 20 g/L decrease from baseline	317	36 (11.4)	85	8 (9.4)	35	0 (0.0)
	< 85 g/L (< 16 years of age) or < 100 g/L (≥ 16 years of age)	283	20 (7.1)	84	6 (7.1)	31	3 (9.7)
Neutrophils (absolute) ($\times 10^9$/L)	< LLN – 1.5	315	43 (13.7)	85	9 (10.6)	35	14 (40.0)
	< 1.5 – 1.0	316	78 (24.7)	84	14 (16.7)	34	9 (26.5)
	< 1.0 – 0.5	316	25 (7.9)	85	3 (3.5)	35	3 (8.6)
	< 0.5	317	4 (1.3)	85	0 (0.0)	35	0 (0.0)
Platelets ($\times 10^9$/L)	< LLN – 75.0	299	62 (20.7)	82	20 (24.4)	34	2 (5.9)
	< 75.0 – 50.0	308	5 (1.6)	84	0 (0.0)	34	0 (0.0)
	< 50.0 – 25.0	309	0 (0.0)	84	0 (0.0)	34	0 (0.0)
	< 25.0	309	2 (0.6)	84	0 (0.0)	34	1 (2.9)
Leukocytes ($\times 10^9$/L)	< LLN – 3.0	310	129 (41.6)	84	39 (46.4)	35	14 (40.0)
	< 3.0 – 2.0	316	38 (12.0)	84	11 (13.1)	35	3 (8.6)
	< 2.0 – 1.0	317	4 (1.3)	85	2 (2.4)	35	1 (2.9)
	< 1.0	317	0 (0.0)	85	0 (0.0)	35	0 (0.0)

Source：SCS Appendix 1-Table 3.3-1a1

n：Number of subjects meeting the criterion

M：Number of subjects at risk for a designated value with a non-missing value at baseline and at least one post baseline value

Age is calculated at the time of the visit.

5.3.2 血液生化学的検査及び尿検査

G1302 試験

最も頻度が高かった臨床的に注目すべき血液生化学的検査値異常は γ-GTP 増加（ULN 超）（57.1%）であり，次いでクレアチニンクリアランス低下（ベースラインから 25%以上の低下）

（42.9%），ALT 増加（ULN の 3 倍超），AST 増加（ULN の 3 倍超），ALT 又は AST 増加（いずれかが ULN の 3 倍超）（各 25.0%）であった（Table 5-23）。

ALT 又は AST が ULN の 3 倍超に増加した被験者は 3 名であった。1 名（被験者番号[redacted]，7[redacted] 歳女性）は Day 19 に腸出血（重篤な有害事象）を認め，Day 21 に ALT が ULN の 20 倍超（1,807 U/L），AST が ULN の 20 倍超（3,627 U/L），ビリルビンが ULN 超（23 µmol/L），ALP が ULN の 2 倍超（252 U/L）に増加した（ただし，検査値異常は有害事象として報告なし）。入院加療により Day 55 に検査値はベースライン付近まで回復し，腸出血自体も Day 81 には消失した（G1302 試験-Listing 14.3.4-1.2，Listing 16.2.5-1.6，Listing 16.2.7-1.1）。他の 1 名（被験者番号[redacted]，2[redacted] 歳女性）は COVID-19 罹患（Day 37）後の Day 58 に AOSD 増悪（COVID-19，AOSD 増悪ともに重篤な有害事象）を認め，Day 64 に ALT が ULN の 3 倍超（167 U/L），AST が ULN の 3 倍超（193 U/L）に増加した。入院加療により Day 59 に COVID-19 が，Day 74 に AOSD 増悪が消失した。肝機能異常（有害事象）はデータカットオフ時点で継続していたが，治験担当医師は治験薬との関連はなしと判断した。また，治験薬の投与を変更することなく試験は継続中である。残りの 1 名（被験者番号[redacted]，6[redacted] 歳女性）は Day 3 に ALT が ULN の 3 倍超（205 U/L），AST が ULN の 5 倍超（233 U/L）に増加し，肝機能異常（重篤な有害事象）として報告された。入院加療により Day 23 に事象は消失した。重篤な有害事象の詳細は 5.2.4.2 項「重篤な有害事象」に記載した。

Table 5-23 臨床的に注目すべき血液生化学的検査値及び尿検査値異常の基準に該当した被験者の割合（G1302 試験，SAF）

Variable	Notable criterion	ACZ885 N = 14 n/M (%)
ALT	> 3 × ULN	3/12 (25.0)
	> 5 × ULN	2/12 (16.7)
	> 8 × ULN	2/13 (15.4)
	> 10 × ULN	2/13 (15.4)
	> 20 × ULN	1/14 (7.1)
AST	> 3 × ULN	3/12 (25.0)
	> 5 × ULN	2/13 (15.4)
	> 8 × ULN	1/13 (7.7)
	> 10 × ULN	1/13 (7.7)
	> 20 × ULN	1/14 (7.1)
ALT or AST	> 3 × ULN	3/12 (25.0)
	> 5 × ULN	2/12 (16.7)
	> 8 × ULN	2/13 (15.4)
	> 10 × ULN	2/13 (15.4)
	> 20 × ULN	1/14 (7.1)
	> 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	1/14 (7.1)
	> 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	1/14 (7.1)
	> 10 × ULN & TBL > 2 × ULN	1/14 (7.1)

Variable	Notable criterion	ACZ885 N = 14 n/M (%)
	> 3 × ULN & TBL > 2 × ULN & ALP < 2 × ULN	0/14 (0.0)
TBL	> 1 × ULN	2/14 (14.3)
	> 1.5 × ULN	1/14 (7.1)
	> 2 × ULN	1/14 (7.1)
ALP	> 1.5 × ULN	2/14 (14.3)
	> 2 × ULN	2/14 (14.3)
	> 3 × ULN	1/14 (7.1)
	> 5 × ULN	0/14 (0.0)
	> 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	1/14 (7.1)
	> 5 × ULN & TBL > 2 × ULN	0/14 (0.0)
Albumin	< LLN	1/12 (8.3)
γ-GTP	> ULN	4/7 (57.1)
	> 3 × ULN	3/14 (21.4)
	> 5 × ULN	2/14 (14.3)
Creatinine	≥ 1.5 × ULN	0/14 (0.0)
Creatinine clearance	≥ 25% decrease from baseline	6/14 (42.9)
	≥ 25% decrease from baseline and ≥ 3 months in duration	3/14 (21.4)
	≥ 25% decrease from baseline in combination with protein urine dipstick resulting in new protein ≥ 1+ and ≥ 3 months in duration	0/14 (0.0)
Potassium	≥ 5.5 mmol/L	0/14 (0.0)
	≤ 3.0 mmol/L	1/14 (7.1)
Magnesium	≥ 1.5 mmol/L	0/14 (0.0)
	≤ 0.5 mmol/L	0/14 (0.0)
Sodium	≥ 150 mmol/L	0/14 (0.0)
	≤ 130 mmol/L	0/14 (0.0)
Calcium	≥ 1.2 × ULN	0/14 (0.0)
	< LLN	1/12 (8.3)
Protein urine dipstick	New protein ≥ 1+ and ≥ 3 months in duration	0/14 (0.0)
	≥ 2+	0/14 (0.0)
Cholesterol	≥ 1.5 × ULN	0/14 (0.0)
Triglycerides	≥ 5.7 mmol/L	0/14 (0.0)

Source：G1302 試験-Table 14.3-2.6，Table 14.3-2.8

n：Number of subjects meeting the criterion

M：Number of subjects at risk (subjects having a baseline measurement not meeting the criterion or missing but at least one post-baseline measurement)

TBL：total bilirubin

GDE01T 試験

カナキヌマブが投与された 1 名が 2 回目の投与後に肝酵素上昇のため入院し，治験薬及び併用薬の中止後に事象（生検により重篤な肝毒性と診断）は消失した（GDE01T 試験-Listing 14.3.2-

1.2）。治験薬との関連は可能性ありと判断された。詳細は 5.2.4.2 項「重篤な有害事象」に記載した。

SJIA 併合データ

臨床的に注目すべき血液生化学的検査値異常の基準に該当した被験者の年齢区分別の割合を Table 5-24 に示す。いずれの年齢区分でも血液生化学的検査値の臨床的に意味のある変化は認められなかった（SCS Appendix 1-Table 3.3-5a1，Figure 1.1-2a1）。

Table 5-24 臨床的に注目すべき血液生化学的検査値異常の基準に該当した被験者の割合（SJIA 併合データ，SAF）

		2 - < 12 years N = 321		12 - < 16 years N = 88		≥ 16 years N = 36	
		M	n (%)	M	n (%)	M	n (%)
ALT (U/L)	> 3 × ULN	315	44 (14.0)	87	15 (17.2)	36	5 (13.9)
	> 5 × ULN	316	22 (7.0)	87	10 (11.5)	36	2 (5.6)
	> 8 × ULN	317	13 (4.1)	87	7 (8.0)	36	0 (0.0)
	> 10 × ULN	317	9 (2.8)	87	6 (6.9)	36	0 (0.0)
AST (U/L)	> 3 × ULN	316	26 (8.2)	87	11 (12.6)	36	3 (8.3)
	> 5 × ULN	316	13 (4.1)	87	4 (4.6)	36	1 (2.8)
	> 8 × ULN	316	5 (1.6)	87	4 (4.6)	36	0 (0.0)
	> 10 × ULN	316	5 (1.6)	87	2 (2.3)	36	0 (0.0)
ALT or AST (U/L)	> 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	318	2 (0.6)	87	0 (0.0)	36	0 (0.0)
	> 3 × ULN & TBL > 2 × ULN & ALP < 2 × ULN	318	2 (0.6)	87	0 (0.0)	36	0 (0.0)
TBL (µmol/L)	> 1 × ULN	314	13 (4.1)	86	7 (8.1)	35	4 (11.4)
	> 1.5 × ULN	317	3 (0.9)	86	1 (1.2)	36	2 (5.6)
	> 2 × ULN	318	3 (0.9)	87	0 (0.0)	36	2 (5.6)
ALP (U/L)	> 1.5 × ULN	318	16 (5.0)	87	5 (5.7)	36	3 (8.3)
	> 3 × ULN & TBL > 2 × ULN	318	0 (0.0)	87	0 (0.0)	36	0 (0.0)
γ-GTP (U/L)	≥ 3 × ULN	317	16 (5.0)	85	7 (8.2)	36	1 (2.8)
	≥ 5 × ULN	317	6 (1.9)	85	2 (2.4)	36	1 (2.8)
Creatinine (µmol/L)	≥ 1.5 × ULN	318	5 (1.6)	87	0 (0.0)	36	0 (0.0)
Creatinine clearance (mL/min/1.73 m^2)	≥ 25% decrease from baseline and ≥ 3 months in duration	318	31 (9.7)	86	9 (10.5)	35	7 (20.0)
	≥ 25% decrease from baseline, protein urine dipstick resulting in new protein ≥ 1+ and ≥ 3 months in duration	318	2 (0.6)	86	1 (1.2)	35	0 (0.0)
Cholesterol (mmol/L)	≥ 1.5 × ULN	319	2 (0.6)	87	1 (1.1)	36	2 (5.6)
Triglycerides (mmol/L)	≥ 5.7	319	4 (1.3)	87	2 (2.3)	35	1 (2.9)

Source：SCS Appendix 1-Table 3.3-2a1

n：Number of subjects meeting the criterion.

M：Number of subjects at risk for a designated value with a non-missing value at baseline and at least one post baseline value.

Creatinine clearance = Modified Schwartz formula is used for SJIA patients.

TBL：total bilirubin

5.3.3 バイタルサイン，身体的所見，安全性に関する他の観察項目

G1302 試験

最も頻度が高かった臨床的に注目すべきバイタルサイン異常は拡張期血圧上昇（ベースラインから 25%以上）（50.0%）であり，次いで収縮期血圧上昇（ベースラインから 25%以上）（42.9%）であった（[2.7.4-Table 7-5]）。また，ベースライン後に 2 名が収縮期血圧 140 mmHg 以上，かつ拡張期血圧 90 mmHg以上の異常値を示した。しかしながら，治験担当医師により有害事象として報告されたバイタルサインの異常は軽度，非重篤な発熱 1 名のみであった。発熱は治験薬の投与を変更することなく消失し，治験薬との関連はなしと判断された（G1302 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

ベースライン後に QTcF が 450 msec を超えた被験者や臨床的に問題となる心電図異常を認めた被験者はいなかった（G1302 試験-Listing 16.2.9-1.2）。1 名（被験者番号[redacted]）で Day 15 に心拡大（軽度）を認めたが，治験薬の投与を変更することなく無治療にて回復傾向が認められ，治験薬との関連はなしと判断された（G1302 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

GDE01T 試験

予測できないバイタルサイン及び身体的所見の異常は認められなかった（GDE01T 試験-Listing 16.2.9-1.1，Listing 16.2.9-1.2）。

ACZ885 群の 1 名で Week 28 に不完全右脚ブロックを認めたが，ベースラインからの変化は認められなかった。プラセボ群の 1 名でベースライン時に上室性期外収縮を認めたが，Week 28 には回復した。他のプラセボ群の 1 名では Week 28 に徐脈が認められた（GDE01T 試験-Listing 16.2.9-2.2）。

SJIA 併合データ

臨床的に注目すべきバイタルサイン異常として，拡張期血圧低下（LLN 未満かつベースラインから 20 mmHg 超低下）が認められた被験者の割合が他の年齢区分に比べて 16 歳以上でわずかに高かったが，臨床的に意味のある傾向は認められなかった（[2.7.4-Table 7-8]）。

5.4 特別な患者集団での安全性

本項では，G1302 試験で発現した有害事象について，部分集団別（年齢，性別，体重，トシリズマブの治療歴の有無別）に評価した結果を記載する。被験者数が少なく十分な検討には至らなかったものの，全体として個々の部分集団で臨床上問題となる明らかな発現傾向の違いは認められなかった。

GDE01T 試験では部分集団別に有害事象の評価は行っていない。また，SJIA 併合データを用いて，年齢区分別（2～12 歳未満，12～16 歳未満，16 歳以上）の有害事象発現割合を比較した。なお，詳細な検討の結果は 5.2 項及び 5.3 項に記載した。

5.4.1 内因性要因

年齢別

65 歳未満（N = 9）で 2 名以上に発現した有害事象は上咽頭炎及び齲歯（各 3 名，33.3%），悪心，そう痒症，下痢，倦怠感，結膜炎，スチル病，頭痛，ざ瘡，及び蕁麻疹（各 2 名，22.2%）であり，65 歳以上（N = 5）では末梢性浮腫，肝機能異常，発疹，蜂巣炎，帯状疱疹，及び薬疹（各 2 名，40.0%）であった（Table 5-25）。65 歳未満で 2 名以上に発現した副作用はなく，65 歳以上では帯状疱疹（いずれも軽度）のみであった（G1302 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 5-25 年齢別，性別，体重別の有害事象発現割合（いずれかの部分集団で 2 名以上）（G1302 試験，SAF）

	ACZ885						
	年齢（歳）		性別		体重（kg）		
	< 65	≥ 65	Female	Male	≤ 50	> 50 - ≤ 75	> 75
PT	N = 9	N = 5	N = 10	N = 4	N = 5	N = 7	N = 2
合計	9 (100)	5 (100)	10 (100)	4 (100)	5 (100)	7 (100)	2 (100)
上咽頭炎	3 (33.3)	1 (20.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
齲歯	3 (33.3)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (14.3)	1 (50.0)
悪心	2 (22.2)	1 (20.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (14.3)	1 (50.0)
末梢性浮腫	1 (11.1)	2 (40.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (50.0)
肝機能異常	1 (11.1)	2 (40.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
そう痒症	2 (22.2)	1 (20.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
発疹	1 (11.1)	2 (40.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
腹痛	1 (11.1)	1 (20.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
下痢	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (50.0)
口内炎	1 (11.1)	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
倦怠感	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
結膜炎	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (50.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (11.1)	1 (20.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	ACZ885						
	年齢（歳）		性別		体重（kg）		
PT	< 65 N = 9	≥ 65 N = 5	Female N = 10	Male N = 4	≤ 50 N = 5	> 50 - ≤ 75 N = 7	> 75 N = 2
スチル病	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (11.1)	1 (20.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
頭痛	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (50.0)
ざ瘡	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (50.0)
薬疹	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)

Source：G1302 試験-Table 14.3.1-1.2a，Table 14.3.1-1.2c，Table 14.3.1-1.2d

PT は全体での発現割合降順に提示

A subject with multiple adverse events within a preferred term is counted only once in the preferred term category.

MedDRA version 26.0

性別

男性（N＝4）で 2 名以上に発現した事象はなく，女性（N＝10）では上咽頭炎（4 名，40.0%），悪心，末梢性浮腫，肝機能異常，そう痒症，及び発疹（各 3 名，30.0%），齲歯，腹痛，下痢，倦怠感，蜂巣炎，結膜炎，帯状疱疹，尿路感染，浮動性めまい，頭痛，及び薬疹（各 2 名，20.0%）であった（Table 5-25）。女性で 2 名以上に発現した副作用は帯状疱疹（いずれも軽度）のみであった（G1302 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

体重別

体重 75 kg 超の被験者は 2 名と少なかった。50 kg 以下（N＝5）で 2 名以上に発現した有害事象は上咽頭炎，肝機能異常，帯状疱疹，尿路感染，及び薬疹（各 2 名，40.0%）であり，50 kg 超 75 kg 以下（N＝7）では上咽頭炎，末梢性浮腫，そう痒症，発疹，及び蕁麻疹（各 2 名，28.6%）であった（Table 5-25）。体重 50 kg 超 75 kg 以下で 2 名以上に発現した副作用はなく，50 kg 以下では帯状疱疹（いずれも軽度）のみであった（G1302 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

5.4.2 外因性要因

トシリズマブの治療歴の有無別

トシリズマブの治療歴のない集団（N＝7）で 2 名以上に発現した有害事象は上咽頭炎及び口内炎（各 2 名，28.6%）であり，ある集団（N＝7）では悪心（3 名，42.9%），上咽頭炎，及び頭痛，末梢性浮腫，肝機能異常，そう痒症，発疹，腹痛，下痢，蜂巣炎，結膜炎，浮動性めまい，頭痛（各 2 名，28.6%）であった（Table 5-26）。いずれの集団でも 2 名以上に発現した副作用はなかった（G1302 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 5-26 トシリズマブの治療歴有無別の有害事象発現割合（いずれかの部分集団で2名以上）（G1302 試験，SAF）

	ACZ885 トシリズマブの治療歴 無	ACZ885 トシリズマブの治療歴 有
PT	N = 7	N = 7
合計	7 (100)	7 (100)
上咽頭炎	2 (28.6)	2 (28.6)
齲歯	1 (14.3)	2 (28.6)
悪心	0 (0.0)	3 (42.9)
末梢性浮腫	1 (14.3)	2 (28.6)
肝機能異常	1 (14.3)	2 (28.6)
そう痒症	1 (14.3)	2 (28.6)
発疹	1 (14.3)	2 (28.6)
腹痛	0 (0.0)	2 (28.6)
下痢	0 (0.0)	2 (28.6)
口内炎	2 (28.6)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	2 (28.6)
結膜炎	0 (0.0)	2 (28.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (28.6)
頭痛	0 (0.0)	2 (28.6)

Source：G1302 試験-Table 14.3.1-1.2b

PT は全体での発現割合降順に提示

A subject with multiple adverse events within a preferred term is counted only once in the preferred term category.

MedDRA version 26.0

5.5 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

本剤は CAPS の治療薬として，2009 年 6 月 17 日（国際誕生日）に米国で初めて承認され，2009 年 10 月に EU，2011 年 9 月に日本で承認された。さらに，FMF，TRAPS，HIDS/MKD の適応で 2016 年 9 月に米国，同 12 月に日本，2017 年 2 月に EU で承認された。SJIA の適応は 2013 年 5 月に米国，2013 年 8 月に EU，2018 年 7 月に日本で承認されている。2023 年 6 月時点，本剤は世界約 50 ヵ国で承認されている。

国際誕生日から最新の PSUR のデータロック日（2021 年 6 月 30 日）までの推定使用患者数は約 59,707 人・年であった。

最新の EU RMP（Version 13.1）では，「感染症（日和見感染を含む）」，「薬物性肝障害（肝トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇）：スチル病」，「カナキヌマブ - 免疫抑制薬併用療法の毒性」が特定されたリスクとして，「悪性腫瘍」，「薬物性肝障害（肝トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇）：周期性発熱症候群及び痛風性関節炎」，「マクロファージ活性化症候群：

スチル病」，「ワクチンとの相互作用」，「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）」が潜在的リスクとして定められている。

最新の PSUR の期間中（2018 年 7 月 1 日～2021 年 6 月 30 日）に，安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

最新の PSUR での検討の結果，DRESS が IL-1 阻害薬のクラスエフェクトリスクであり，本剤との関連性は明らかでないものの，海外の製造販売後に，主に SJIA 患者において DRESS が報告されていることから，Pharmacovigilance Risk Assessment Committee のシグナル評価報告書に従って「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）」が新たな重要な潜在的リスクとして EU RMP（Version 13.1，2021 年 6 月 25 日提出）に追加された。本剤の安全性プロファイル及びリスクベネフィットプロファイルは引き続き良好であった。

なお，全世界から集積された安全性情報はノバルティス社で定期的に分析され，新たに明らかになった安全性プロファイルは最新の企業中核データシート（CCDS）に反映されている。最新の CCDS は「1.6.2 企業中核データシート」に示す。

国内における安全性情報，文献・学会情報，最新の PSUR 及び CCDS について総合的に評価し，検討を行った結果，EU RMP 改訂を受けて J-RMP の重要な潜在的リスクに DRESS を追加する改訂案を PMDA へ相談し，最終的にリスク名を薬剤性過敏症症候群として 2023 年 4 月 27 日に J-RMP の重要な潜在的リスクに追加した。

5.6 長期投与時の安全性

Week 28 及び Week 48 の中間解析での有害事象の概要を Table 5-27 に示し，Week 48 の中間解析での安全性の結果を要約する。

G1302 試験の Week 48 の中間解析の結果，治験薬投与期間の中央値は 648.5 日であり（Week 28 の中間解析時は 508.5 日），Week 28 の中間解析時と比べ新たな安全性の懸念は認められなかった。

Week 48 の中間解析でも死亡は認められず，重篤な有害事象の発現割合は Week 28 の中間解析時と同じであった。同一被験者で新たな重篤事象が認められたものの，Week 28 の中間解析以降に報告された事象は，スチル病 2 名であった。Week 28 の中間解析以降に認められた投与中止に至った有害事象はスチル病（重篤な有害事象）1 名のみであった。注目すべき有害事象の発現割合は，「感染症」を除き，Week 28 の中間解析時と同じであった。「感染症」の発現割合は 85.7%であり（Week 28 の中間解析時は 64.3%），重症度が高度の事象の発現はなく，いずれも軽度又は中等度の事象であった（2.7.6-4.2.2 項）。

Table 5-27 Week 28 及び Week 48 の中間解析での有害事象の概要（G1302 試験, SAF）

	Week 28 の中間解析 N = 14	Week 48 の中間解析 N = 14
治験薬投与期間の中央値（範囲） - 日	508.5 (84, 869)	648.5 (84, 1009)
治験薬投与回数の中央値（範囲） - 回	18.5 (3, 31)	23.5 (3, 37)
全有害事象 - n（%）	14 (100)	14 (100)
死亡- n（%）	0	0
重篤な有害事象- n（%）	6 (42.9)	6 (42.9)
投与中止に至った有害事象- n（%）	1 (7.1)	2 (14.3)
注目すべき有害事象- n（%）		
感染症	9 (64.3)	12 (85.7)
好中球減少	1 (7.1)	1 (7.1)
アナフィラキシー反応	1 (7.1)	1 (7.1)
薬物誘発性肝障害	4 (28.6)	4 (28.6)
MAS	1 (7.1)	1 (7.1)

Source：G1302 試験-Table 14.3-1.1，Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.20，Table 14.3.1-1.23，G1302 試験 W48-Table 14.3-1.1，Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.20，Table 14.3.1-1.23

Duration of exposure (days) is calculated as the day of the last study visit for discontinued subjects or the cut-off day for ongoing subjects – the day of first dose of study treatment + 1.

Numbers (n) represent counts of subjects.

5.7 安全性に関するその他の事項

5.7.1 薬物相互作用

カナキヌマブと他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施していない。

本剤投与中は生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できない。したがって，本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと，本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましいことを現行の添付文書で注意喚起している。

また，CYP450 で代謝され，治療域が狭い薬剤，並びに抗 TNF 製剤との併用については，現行の添付文書の相互作用項で注意喚起している。

5.7.2 過量投与

報告されている過量投与の事例は限られている。初期の試験では，患者又は健康被験者に 10 mg/kg の高用量を静脈内投与又は皮下投与したが，急性毒性は認められなかった。

5.7.3 乱用を誘発する可能性

カナキヌマブの乱用の可能性は知られておらず，薬物乱用に関する特別な試験は実施していない。本申請に際して薬物乱用に関する新たな情報は得られていない。

5.7.4 離脱症状及び反跳現象

SJIA を対象とした G2301 試験パート II では，プラセボ対照のランダム化治療中止デザインを用いてカナキヌマブ投与中止による影響を評価した。活動性疾患の再燃を認めた被験者の割合は，カナキヌマブ投与継続群に比べてプラセボ群で高かったことから，再燃予防に対してカナキヌマブ継続投与が重要な役割を果たすことが示唆された。

5.7.5 妊娠，出産，及び授乳

完了した臨床試験や市販後の使用経験から得られた頑健なデータから，妊娠，出産，及び授乳に関する新たな安全性リスクは特定されていない。

非臨床試験で，カナキヌマブは母体への投与により胎児への移行が認められている。したがって，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することを現行の添付文書で注意喚起している。

また，妊娠中及び授乳期のマウスに，マウス抗マウス IL-1β 抗体を投与した際，マウス新生児に同抗体が移行したとの報告がある。したがって，授乳婦に対しては，治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討することを現行の添付文書で注意喚起している。

5.7.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響を検討する臨床試験は実施していない。

5.8 安全性の結論

日本人 AOSD 患者にカナキヌマブ 4 mg/kg を 4 週間隔で皮下投与したときの安全性プロファイルは，既報の安全性プロファイルと同様であると考えられた。日本人 AOSD 患者でのカナキヌマブの安全性プロファイルは外国人 AOSD 患者及び SJIA 患者と大きな違いはなく，新たな安全性シグナルは認められなかった。また，SJIA の成人移行例（16 歳以上）と他の年齢区分でも安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

- AOSD 患者を対象とした国内第 III 相試験（G1302 試験）及び外国医師主導第 II 相試験（GDE01T 試験），並びに国内外 6 試験の SJIA 併合データでは，SOC 別でいずれも「感染症および寄生虫症」や「胃腸障害」の発現割合が高かった。加えて，G1302 試験では「皮膚および皮下組織障害」，GDE01T 試験及び SJIA 併合データでは「筋骨格系および結合組織障害」の発現割合が高かった。
- G1302 試験及び GDE01T 試験では発現割合の高い有害事象の 1 つとしてスチル病が認められたが，SJIA 併合データでも同様に若年性特発性関節炎が高い発現割合で認められた。また，G1302 試験では有害事象の多くは投与開始後 28 日未満に発現し，長期投与による発現割合の増加は認められなかった。

- G1302 試験及び GDE01T 試験では死亡の報告はなく，SJIA 併合データでは 4 名の死亡が報告されたが，うち 3 名は安全性追跡調査終了後に発現した事象であった。SJIA 併合データでは 16 歳以上における重篤な有害事象発現割合は他の年齢区分に比べて低く，AOSD 患者を対象とした GDE01T 試験でも同程度に低かった。G1302 試験での重篤な有害事象発現割合は，GDE01T 試験及び SJIA 併合データの 16 歳以上に比べて高かったものの，SJIA 併合データの他の年齢区分とは同程度であった。
- G1302 試験では投与中止に至った有害事象は小腸炎（治験薬との関連はなし）の 1 名のみであった。SJIA 併合データで最も発現割合が高かった投与中止に至った有害事象は若年性特発性関節炎及びスチル病，並びに貪食細胞性組織球症であった。各年齢区分で投与中止に至った有害事象発現割合に大きな違いは認められなかった（12.8%～16.7%）。同様に，GDE01T 試験でもパート I 期間中の投与中止に至った有害事象発現割合は ACZ885 群で 14.3%であった。
- AOSD 患者及び SJIA 患者でのカナキヌマブの注目すべき有害事象を評価した結果，新たな安全性シグナルは特定されなかった。
- G1302 試験及び GDE01T 試験で認められた注目すべき有害事象はすべて軽度又は中等度であった。重篤な「感染症」や「薬物誘発性肝障害」が認められたが，ほとんどは治験薬の投与を変更することなく消失した。SJIA 併合データでは 16 歳以上での「薬物誘発性肝障害」の発現割合は他の年齢区分に比べて高かったが，主に臨床検査値異常によるものと考えられ，高度の事象も認められなかった。
- G1302 試験で認められた臨床検査値の変化はカナキヌマブの既知の安全性プロファイル及び作用機序から想定される変化と一致していた。また，バイタルサイン及び心電図の評価でも臨床上問題となる明らかな傾向は認められなかった。
- G1302 試験の Week 48 の中間解析の結果，Week 28 の中間解析時と比べ新たな安全性の懸念は認められなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

AOSD は，関節症状に加えて，発熱，皮疹等の全身症状を呈する。一般的に，AOSD の予後は良好であるが，AOSD の疾患活動性の悪化やウイルス感染を契機に発現する MAS 等，死亡に至る重篤な合併症が存在する。

AOSD の基本的治療はステロイドの全身投与であり，患者の全身状態，臓器障害の有無，その他合併症の有無によって投与量が調整される。ステロイドによる治療は長期に及ぶことが多く，感染症の増加，骨粗鬆症等の副作用の懸念のため，ステロイドを減量していくことが望ましい。そのため，ステロイド減量困難例や治療抵抗例では，疾患活動性・臨床症状の改善及びステロイドの減量を目的とした免疫抑制薬（主に MTX）の追加使用（適応外）が強く推奨されている。治療抵抗性 AOSD 患者（外国ではスチル病患者）に対しては生物学的製剤の積極的な使用が国内外で提案されているが，国内で使用可能な生物学的製剤はトシリズマブのみであり，またトシリズマブでも十分な治療効果が得られない患者が少なからず存在する。さらに，投与後の MAS 発症の安全性の懸念もある。

IL-1β は AOSD の病態形成の中心となるサイトカインであり（Feist et al. 2018），カナキヌマブは IL-1β を阻害することで IL-1β による遺伝子発現及び炎症性メディエーターの産生を抑制する。カナキヌマブは 2016 年に EU で，2020 年には米国でスチル病（SJIA 及び AOSD）の適応で承認を取得している。一方，外国で治療抵抗性 AOSD の第一選択薬として臨床使用可能な IL-1 阻害薬が国内では未承認であること，国内で唯一臨床使用可能なトシリズマブ（IL-6 阻害薬）でも十分な治療効果が得られない患者が存在すること，最新のエキスパートコンセンサスでも治療目標達成のために長期のステロイド投与を避けるべきことや IL-1/IL-6 阻害薬の早期治療介入により疾患活動性・臨床症状の改善と持続的なコントロールを目指すことが推奨されていること等を踏まえると，国内においても AOSD の新たな治療薬として IL-1 阻害薬を医療現場に提供することが急務である。

6.2 ベネフィット

既存治療で効果不十分な AOSD 患者の治療目標を達成するために，AOSD の疾患活動性，炎症所見，臨床症状の改善を確実に維持した上で，ステロイドが減量可能となることが臨床的に重要であると考え，以下の評価項目を指標として，カナキヌマブのベネフィットを評価した。なお，炎症所見，関節症状，及び全身症状の一部は疾患活動性の評価指標に含まれるが，それぞれの評価項目でも別途評価した。なお，Week 28 までの有効性の結果は FAS-P（11 名），Week 48 までの結果は FAS-S（14 名）に基づいている。

疾患活動性・炎症所見・臨床症状（関節症状及び全身症状）に対する改善効果

- Adapted ACR 達成率及びコンポーネントの改善
- DAS28-CRP による寛解／低疾患活動性達成率及び EULAR 基準による good response 達成率
- 炎症所見（CRP，ESR，及びフェリチン）の改善
- 関節症状（活動性関節数，腫脹関節数，圧痛関節数，及び動作制限のある関節数）の改善
- 全身症状（発熱，皮疹，及び SFS）の改善

ステロイドの減量効果

- ステロイドの減量達成率
- 5 mg/日未満への減量が可能となった被験者の割合

また上記とは別に，生物学的製剤で効果不十分な AOSD 患者に対するカナキヌマブの効果も重要なベネフィットと判断し，「生物学的製剤の治療歴の有無別の有効性」も評価した。

6.2.1 疾患活動性・炎症所見・臨床症状（関節症状及び全身症状）に対する改善効果

カナキブマブは，既存治療で効果不十分な AOSD 患者の疾患活動性及び炎症所見を，迅速かつ持続的に改善する

- 疾患活動性

  AOSD の生命予後は一般的に良好であるが，活動期や再燃時には予後不良な重篤な合併症（MAS，播種性血管内皮凝固症候群，及び急性呼吸窮迫症候群等）を併発する場合があることから，疾患活動性（炎症所見を含む）を早期に改善し，持続的にコントロールすることが治療上重要となる。

  G1302 試験では主要評価項目である Week 8 の Adapted ACR30 達成率に統計学的な有意性は認められなかったものの（片側 p = 0.249），Adapted ACR30 達成率（Observed）は投与開始後早期の Day 15 には約 70%に達し，その後も概ね同程度で推移した。Adapted ACR コンポーネントの改善（又は改善傾向）はいずれも Day 3 からみられ，活動性関節数，PhGA，及び CRP は Day 15 から，PtGA 及び HAQ-DI は Week 16 から高い改善率で Week 28 まで安定して推移した。DAS28-CRP の寛解／低疾患活動性達成率，EULAR 基準による good response 達成率は Day 15 には約 50%に達し，その後も Week 28 まで 45.5%～70%の範囲で推移した。いずれの評価項目でも，Week 28 までに認められたカナキヌマブの有効性は Week 48 まで持続した。

  GDE01T 試験では Week 12 の DAS28-ESR 改善率に統計学的なプラセボ群との有意性は認めら

れなかったものの，Adapted ACR30 達成率，ACR の各コンポーネントの改善量，DAS28-ESR 改善率，及び EULAR 基準による good response 達成率は Week 12 までのいずれの評価時点でもプラセボ群に比べて一貫して ACZ885 群で高かった。ACZ885 群の疾患活動性の改善傾向は G1302 試験の結果と大きな違いはなかった。

SJIA 併合データでは，Adapted ACR30 達成率及び EULAR 基準による good response 率は Day 15 以降のいずれの評価時点でも高値（約 70%～85%）を示した。16 歳以上と他の年齢区分で改善傾向に大きな違いはみられず，G1302 試験の結果とも違いはなかった。

- 炎症所見

AOSD では炎症を反映して CRP 高値，ESR 亢進がみられ，疾患活動性を反映してフェリチン，血清 IL-18 が増加する（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 2023）。また，IL-6 は IL-1β 及び IL-18 とともに慢性炎症性疾患の病態形成に深く関与するとともに，急性期蛋白（CRP 等）の合成を促進する（Feist et al. 2018，藤本，仲 2020）。

G1302 試験では Day 3 には CRP の中央値が顕著に低下し，ベースラインからの低下率は Day 15 以降 Week 28 までのいずれの評価時点でも中央値で 97%以上であった。Week 8 には IL-6 及び IL-18 もベースラインから中央値でそれぞれ 90%以上及び 45%以上低下し，Week 48 まで改善が持続した。IL-6 の著明な低下はカナキヌマブの日本人 SJIA 患者を対象とした臨床試験（G1301 試験）でも同様に認められている（Nishimura et al. 2021）。ESR も同様に，Day 15 から Week 48 まで著明な低下（中央値で 20 mm/h 未満への低下）を認めた。フェリチンは一部の被験者で Day 3 に一過性の上昇を認めたものの，フェリチンの中央値は Day 15 には顕著に低下し（約 70%），その後も Week 48 まで高い改善率（約 75%～95%）で推移した。

GDE01T 試験では Week 4 には CRP，ESR，及びフェリチンの顕著な低下が認められ，いずれの評価時点でもプラセボ群に比べて一貫して ACZ885 群で低かった。ACZ885 群の CRP 及び ESR の改善傾向は G1302 試験の結果とも大きな違いはなかった。

SJIA 併合データでは Day 15 には CRP の顕著な低下が認められ，16 歳以上と他の年齢区分で CRP の改善傾向に大きな違いはみられず，G1302 試験の結果とも大きな違いはなかった。

カナキヌマブは AOSD の関節症状及び全身症状を早期かつ持続的に改善する

AOSD は関節炎のほか，高熱，一過性皮疹，リンパ節腫脹，肝脾腫等の全身症状を呈する疾患であることから，関節症状と全身症状は治療上重要な指標となる。

- 関節症状

G1302 試験では活動性関節数，圧痛関節数，及び腫脹関節数（中央値）の減少は投与開始直後の Day 3 からみられ，ベースラインからの減少率は Week 4 以降 Week 28 まで，いずれの評価時点でも高値（中央値で 100%）で推移した。いずれの評価項目でも，Week 48 まで改善が

持続した。

GDE01T 試験では，圧痛関節数及び腫脹関節数の中央値はいずれの評価時点でもプラセボ群に比べて一貫して ACZ885 群で低かった。ACZ885 群の関節症状の改善傾向は G1302 試験の結果とも大きな違いはなかった。

SJIA 併合データでは，Day 15 には活動性関節数及び動作制限のある関節数の中央値が著明に改善し，その後も低値で推移した。16 歳以上の年齢区分と他の年齢区分で改善傾向に大きな違いはみられず，G1302 試験の結果とも違いはなかった。

- 全身症状

  G1302 試験にはベースライン前 1 週間以内に発熱を認めた被験者が組み入れられた。Day 15 以降 Week 28 までほとんどの被験者で発熱を認めなかった。皮疹を認めた被験者の割合はベースラインの 63.6%（7 名）から Week 8 には 18.2%（2 名）に低下し，以降も Week 28 まで同程度で推移した。臨床所見（発熱，皮疹，リンパ節腫脹，肝脾腫，及び漿膜炎）及び検査所見（ESR，CRP，白血球数，ヘモグロビン，及び血小板数）で構成される SFS の合計スコアの平均値は Day 15 には著明に低下し，その後も Week 28 まで低値で推移した。いずれの評価項目でも，Week 48 まで改善が持続した。

  GDE01T 試験では，Week 12 に ACZ885 群で発熱を認めた被験者の割合はプラセボ群に比べて低かった。ACZ885 群の発熱の改善傾向は G1302 試験の結果と大きな違いはなかった。

  SJIA 併合データでは，各評価時点の過去 1 週間以内に発熱を認めた被験者の割合は Day 15 には著明に低下し，その後も低い割合で推移した。16 歳以上と他の年齢区分で改善傾向に大きな違いはみられず，G1302 試験の結果とも違いはなかった。

6.2.2 ステロイドの減量効果

カナキヌマブは疾患活動性・臨床症状を改善し，かつステロイドの減量を達成する

G1302 試験では組み入れられた被験者全員が 10 mg/日以上（最大 30 mg/日）のステロイドを投与していた。ステロイド減量達成率（Adapted ACR30 達成かつステロイドの減量基準を満たした被験者の割合）は Week 12（ステロイド減量を許容した Week 8 の 4 週後）から上昇し，Week 20 以降は 60%で推移した。また，5 mg/日未満へのステロイド減量を達成した被験者の割合は Week 20 から上昇し，Week 28 では 40%であった。Week 28 以降は，ステロイド 1 日投与量の中央値はさらに減少し，ステロイドフリーとなった被験者及び 5 mg/日未満へのステロイド減量を達成した被験者の割合は増加した（Week 48 で，それぞれ 36.4%及び 54.5%）。

日本人 SJIA 患者を対象とした国内第 III 相試験（G1301 試験）でもステロイド減量達成率（Adapted pedi ACR30 達成かつステロイドの減量基準を満たした被験者の割合）は Week 12（ステロイド減量を許容した Week 8 の 4 週後）から上昇した。減量達成率及び離脱率は Week 48 でそ

れぞれ 81.3%及び 31.3%（Nishimura et al. 2021），Week 96 では 87.5%及び 68.8%であった（Iwata et al. 2023）。

6.2.3 生物学的製剤の治療歴の有無別の有効性

生物学的製剤の治療歴を問わず，カナキヌマブは既存治療で効果不十分な AOSD に対して有効な薬剤である

G1302 試験では組み入れられた被験者の半数がトシリズマブの治療歴のある被験者であった。FAS-P における部分集団解析の結果，トシリズマブの治療歴のないステロイド治療抵抗例では Adapted ACR30 達成率（Observed）は投与期間を通して概ね 100%で推移し，非常に高い有効性を示した。Week 28 のステロイド減量達成率は 83.3%であった。一方，トシリズマブの治療歴のある被験者では Week 8 の Adapted ACR30 達成率（Observed）は 20%（1/5 名）であったが，投与期間を通して概ね 40%で推移し，治療選択肢が限られる AOSD 難治例に対しても治療効果が示された。さらに，FAS-S ではトシリズマブの治療歴のある 7 名のうち 4 名が Week 28 で Adapted ACR30（Observed）を達成し，Week 48 まで改善が持続した。また，腫脹関節数，CRP，発熱（評価時点の過去 1 週以内），及び SFS の合計スコアについては，トシリズマブの治療歴の有無にかかわらず有効性が示された。

GDE01T 試験では組み入れられた被験者の約 7～8 割が生物学的製剤の治療歴のある被験者であった（約 7～8 割がアナキンラ，約 1～2 割がトシリズマブ）。部分集団解析の結果，Week12 の ACR 達成率，DAS28-ESR 改善率，及び EULAR 基準による good response 達成率において，生物学的製剤の治療歴の有無にかかわらず有効性が示された。

2012 年から 2023 年 2 月までの文献報告では，一部の文献では生物学的製剤の治療歴のある患者は治療歴のない患者と比べて一部の有効性評価項目で改善が低いことが示唆されているものの，有効性の差異は評価指標や文献によって異なっており，生物学的製剤の治療歴が有効性に影響を与えるとの結論は得られていない（1.13.2-2-[redacted]相談記録 相談内容の概略）。

以上，G1302 試験及び GDE01T 試験の結果，並びに文献報告でも生物学的製剤の治療歴がカナキヌマブの有効性に影響を与えるとの結論は得られていないことを踏まえ，カナキヌマブは生物学的製剤の治療歴の有無を問わず，AOSD 患者に対して有効な薬剤であると考えた。

6.3 リスク

AOSD 患者にカナキヌマブを投与した際に予想される重要なリスクは，既承認適応及びこれまでに得られている市販後データから予測されたもののうち，臨床的に特に重要と考えられる以下のリスクに着目して評価した。また，G1302 試験では比較対照がないことから，AOSD 患者を対象としたプラセボ対照の GDE01T 試験結果及び AOSD と病態が類似する SJIA の併合データの年齢別解析の結果を参照し，AOSD 患者におけるカナキヌマブのリスクを評価した。

- 重要な特定されたリスク：「感染症（日和見感染含む）」，「好中球減少」
- 重要な潜在的リスク：「MAS」

「感染症（日和見感染含む）」

カナキヌマブは IL-1β 作用を抑制することで細菌や他の感染源に対する免疫反応に影響する可能性があり，感染症が悪化するおそれがある。

G1302 試験では，「感染症」（SOC：感染症および寄生虫症）が 14 名中 9 名（64.3%）に発現し，うち 3 名（21.4%）で重篤な事象［肺炎，蜂巣炎，骨髄炎，COVID-19 肺炎，及び COVID-19（各 1 名）］が認められた。「日和見感染」は認められなかった。「感染症」はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な事象はいずれも治験薬との関連はありと判断されたが，いずれも消失した。治験薬の投与中止に至った事象はなかったが，重篤な蜂巣炎及び骨髄炎を発現した 1 名（同一被験者）が治験薬を休薬した。感染症の重症化リスクの高い高齢者（65 歳以上）で「感染症」の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

GDE01T 試験では「感染症」が ACZ885 群とプラセボ群で同程度（47.6% vs 46.7%）に発現したが，いずれの群でも重篤な事象は認められなかった。「感染症」はいずれも軽度又は中等度であり，ほとんどの事象が消失した。治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

SJIA 併合データでは 16 歳以上と他の年齢区分で「感染症」の発現割合に大きな違いはみられず，G1302 試験の結果とも違いはなかった。また，日和見感染と判定された事象は認められなかった。

既承認適応と比較して感染症に関する新たな懸念は認められなかったが，「感染症（日和見感染を含む）」はカナキヌマブの重要な特定されたリスクであり，AOSD 患者においても疾患概念及び治療法が類似する SJIA と同様の安全対策を実施することが必要と考えた。

「好中球減少」

IL-1 はストローマ細胞からの IL-6 及びコロニー刺激因子（CSF）の産生を高め，血液細胞の増殖・分化を促進させる。炎症時には血液内皮細胞，線維芽細胞等から IL-6 及び各種 CSF の産生を誘導し，造血作用をさらに亢進させる（小野嵜 2013）。カナキヌマブは IL-1β 作用を抑制することで末梢血中の好中球数を正常化することが期待されるが，一部の患者では好中球減少を引き起こす可能性がある。

G1302 試験では好中球減少症が 1 名（7.1%）に発現したが，一過性の軽度の事象であり，治験薬の投与を変更することなく無治療で回復した。感染症のリスクが高まる Grade 3 以上（1000/μL 未満）の好中球減少を呈した被験者はいなかった。

GDE01T 試験では「好中球減少」の報告はなかった。

SJIA 併合データでは 16 歳以上と他の年齢区分で「好中球減少」の発現割合に大きな違いはみられず，G1302 試験の結果とも違いはなかった。

既承認適応と比較して好中球減少に関する新たな懸念は認められなかったが，「好中球減少」はカナキヌマブの重要な特定されたリスクであり，AOSD 患者においても疾患概念及び治療法が類似する SJIA と同様の安全対策を実施することが必要と考えた。

「MAS」

MASは高サイトカイン血症によるマクロファージの異常活性化により血球貪食をきたす病態であり，発熱，肝脾腫，汎血球減少，肝機能障害，高フェリチン血症，血球貪食像等の臨床像を呈する。MAS は AOSD の 10%～15%に併発し（Asanuma et al. 2015，Qin et al. 2022），SJIA における発症の契機は疾患活動性の増悪が 52%，感染症が 34%と報告されている（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 2023）。

G1302 試験では「MAS」として譫妄（中等度）が 1 名に発現したが，事象発現前後の検査では血球減少，肝機能検査値異常，フェリチンの著明高値等の臨床像は認められなかったことから，MAS ではないと判断した。発現 6 日後には治験薬の投与を変更することなく事象は消失し，治験薬との関連はなしと判断された。一部の被験者では AOSD の増悪を認めたが，MAS への移行は認められなかった。また，約半数の被験者でカナキヌマブの投与開始直後に一過性のフェリチン上昇が認められたが，いずれも MAS に移行することなく治療の継続が可能であった。

GDE01T 試験では，「MAS」の発現はなかった。

SJIA 併合データでは 16 歳以上と他の年齢区分で「MAS」の発現割合に大きな違いはみられず，G1302 試験の結果とも違いはなかった。

既承認適応と比較して MAS に関する新たな懸念は認められなかったが，「MAS」はカナキヌマブの重要な潜在的リスクであり，AOSD 患者においても疾患概念及び治療法が類似する SJIA と同様の安全対策を実施することが必要と考えた。

G1302 試験の有害事象の発現割合について部分集団別（年齢，性別，体重，生物学的製剤の治療歴の有無）に集計した結果，発現傾向に明らかな違いは認められず，特段注意を要する患者集団は特定されなかった。また，審査中に得られた G1302 試験の Week 48 の中間解析の結果，申請時（Week 28 の中間解析時）と比べ新たな安全性の懸念は認められなかった。

6.4 ベネフィット・リスク評価

6.4.1 推奨する使用法

推奨する効能又は効果は，「既存治療で効果不十分な成人発症スチル病」とし，推奨する用法及び用量は，G1302 試験，GDE01T 試験，及び SJIA 併合データの結果に基づき，「通常，カナキヌマブ（遺伝子組換え）として 1回4 mg/kgを，4週ごとに皮下投与する。1回最高用量は 300 mg

とする。」と設定した。詳細は，「1.8.2　効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠」に示す。

6.4.2　総合的なベネフィットとリスク

AOSD の基本的治療はステロイドであるが，減量中又は維持療法中に再燃する例も少なくなく，長期使用による副作用の懸念がある。治療抵抗性の患者に対しては免疫抑制薬及び生物学的製剤の使用が検討されるが，外国では治療抵抗性 AOSD の第一選択薬として臨床使用可能な IL-1 阻害薬が国内では未承認であること，国内で唯一使用可能なトシリズマブでも十分な治療効果が得られない患者が少なからず存在すること，IL-1/IL-6 阻害薬による疾患活動性・臨床症状の改善と持続的コントロールが最新のエキスパートコンセンサスでも推奨されている等の理由から，IL-1 阻害薬の早期臨床導入が実地医療の場で強く求められている。

AOSD 患者を対象とした G1302 試験及び GDE01T 試験の結果から，カナキヌマブ投与により，ステロイドで治療しても活動性を示す AOSD 患者の疾患活動性及び臨床症状（関節症状，全身症状）を迅速かつ持続的に改善するとともにステロイドの減量が可能となることが示された。G1302 試験の結果からは特にトシリズマブによる治療歴がないステロイド治療抵抗例で著明な効果が認められ，また治療選択肢が限られるトシリズマブによる治療歴がある患者に対しても治療効果が示された。なお，SJIA の成人移行例を含む SJIA 併合データの年齢別の結果から，SJIA の成人移行例においても同様の有効性が既に示されており，上記の AOSD 患者を対象とした 2 試験と併せて日本人 AOSD 患者に対する有効性が示された。

また，G1302 試験の結果から日本人 AOSD 患者に対してカナキヌマブは良好な安全性プロファイルを示した。長期投与による有害事象の発現割合の増加も認められず，新たな安全性シグナルは特定されなかった。さらに，長期にわたる AOSD の治療に際し，4 週間に 1 回の皮下投与により効果を発揮するカナキヌマブは他の生物学的製剤に比べて利便性の高い薬剤である。

以上のことから，カナキヌマブは AOSD の病態形成の中心となるサイトカインである IL-1β を阻害する薬剤であり，生物学的製剤の治療歴の有無を問わず，既存治療で効果不十分の AOSD 患者に対してカナキヌマブのベネフィットはリスクを確実に上回ると考える。

7 参考資料

7.1 参考文献

第 5 部に添付した参考文献は，「1.12 添付資料一覧」の「5.4 参考文献」に示した。

その他の参考文献を以下に示す。

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 (2023) 成人スチル病診療ガイドライン 2017 年版 [2023 年 Update]; 東京:診断と治療社. (available upon request)

難病情報センター (2024) 成人発症スチル病（指定難病 54）(Internet) Available from:<https://www.nanbyou.or.jp/entry/132> (Accessed 01 April 2024) (available upon request)