目　次

目　次 2
略号一覧 3
1　背景及び概観 4
1.1　製剤開発の経緯 4
1.2　分析方法 4
1.2.1　ヒト血清中カナキヌマブ濃度分析法 4
1.2.2　ヒト血清中総 IL-1β 濃度分析法 5
1.2.3　抗薬物抗体評価のための分析法 5
2　個々の試験結果の要約 6
3　全試験を通しての結果の比較と解析 6

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
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
CAPS	cryopyrin-associated periodic syndrome	クリオピリン関連周期性症候群
CP	cut point	カットポイント
CPF	cut point factor	カットポイント係数
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定（吸着）法
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HRP	horseradish peroxidase	ホースラディッシュ ペルオキシダーゼ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL-1β	interleukin-1β	インターロイキン-1β
ISR	incurred sample reanalysis	-
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
SJIA	systemic-onset juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限

1 背景及び概観

カナキヌマブ（開発コード：ACZ885）は，ヒトインターロイキン-1β（IL-1β）に対するヒト型モノクローナル抗体（アイソタイプ：immunoglobulin，IgG1/κ）であり，炎症性サイトカインであるヒト IL-1β に結合し，その活性を中和する。IL-1β は損傷又は感染に反応して単核食細胞から放出され，クリオピリン関連周期性症候群（cryopyrin-associated periodic syndrome，CAPS）や全身型若年性特発性関節炎（systemic-onset juvenile idiopathic arthritis，SJIA）のような炎症性疾患の病態生理において重要な役割を果たしている。本申請医薬品であるカナキヌマブは，SJIA に対する適応を 2018 年 7 月に取得済みである。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（adult onset still's disease，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。

1.1 製剤開発の経緯

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。本申請にあたり新たな生物薬剤学試験は実施していない。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。

1.2 分析方法

本申請では薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の指標としてそれぞれ血清中カナキヌマブ濃度及び血清中総 IL-1β 濃度を測定した。さらに，免疫原性評価のために血清中の抗カナキヌマブ抗体を評価した。既承認の適応症の申請資料に示した測定法との間に大きな相違はない。各試験で用いた測定法の概要を以下に述べる。

1.2.1 ヒト血清中カナキヌマブ濃度分析法

ヒト血清中カナキヌマブ濃度は酵素結合免疫測定（吸着）法（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）により測定した（ICPP(EU) R0250521 及びその Amendment，CAPS の承認申請で提出済み，並びにクロスバリデーションレポート NBx R0850250a，地中海熱等の一部変更承認申請で提出済み）。精製した カナキヌマブの抗イディオタイプ抗体をコーティングしたマイクロプレートを血清試料及びビオチン標識カナキヌマブとともにインキュベートし，抗イディオタイプ抗体に競合的に結合させた。結合したビオチン化カナキヌマブを horseradish peroxidase（HRP）標識ストレプトアビジン及び酵素基質のフェニレンジアミン二塩酸塩とインキュベートし，発色を吸光度 490/650 nm にて測定した。定量下限（lower limit of quantification，LLOQ）は当初 100 ng/mL であった（BxSD RS710569，BxSD RS710569-01，地中海熱等の承認申請で提出済み）。その後，改訂された Bioanalytical Method Validation ガイダンス（FDA 2018）に従い，LLOQ で選択性を評価した結果，判定基準を満たさなかったため，LLOQ を 300 ng/mL とし，その適格性を確認した（BxSD RS710569-03 及び DMPK RS710569-04）。日内及び日間の精度及び真度は± 20%

（LLOQ は± 25%）以下であった。ヒト血清中でカナキヌマブは-24 ± 6℃及び-75 ± 10℃で少なくともそれぞれ 1191 日間及び 1189 日間は安定であった（BxSD RS710569-02）。G1302 試験では分析法の再現性を評価するために，選択性（upper limit of quantification，ULOQ 及び LLOQ）の検討及び incurred sample reanalysis（ISR）を実施した。すべての選択性及び ISR の評価は判定基準を満たした（詳細は DMPK RS710569 の次回改訂時に報告する予定である）。

1.2.2 ヒト血清中総 IL-1β 濃度分析法

GDE01T 試験及び G1302 試験では，ヒト血清中総 IL-1β 濃度（遊離の IL-1β とカナキヌマブに結合した IL-1β の総和）は市販のキットを用いてサンドイッチ ELISA 法により測定した。GDE01T 試験では，R&D System 社の Quantikine-HS kit （HSLB00C/SSLB00C kit）を用いて分析を開始したが，HSLB00C/SSLB00C kit の販売終了に伴い，その後の検体については同社の別カタログ番号のキット（Quantikine-HS kit：HSLB00D/SSLB00D/PHSLB00D kit）を用いた。両キットは補正係数（0.6801）での補正が必要であり，LLOQ は 0.299 pg/mL であった（DMPK R1680038-pd，SJIA の承認申請で提出済み）。G1302 試験では HSLB00D/SSLB00D/PHSLB00D kit を用いた。試料中のカナキヌマブ濃度が 100 ng/mL を超える場合，補正係数による補正が不要となるように，キャリブレータ希釈液及びヒト血清試料に過剰量のカナキヌマブを添加し，HSLB00D/SSLB00D/PHSLB00D kit の分析法を改良した（DMPK R1720559-pd）。ヒト血清中総 IL-1β は-24 ± 6℃で少なくとも 1101 日間（DMPK R1680038-pd-02），-75 ± 10℃で少なくとも 9 カ月間（DMPK R1720559-pd-01）は安定であった。G1302 試験では，測定法の再現性を評価するために，選択性の検討及び ISR を実施した。選択性及び ISR の評価は判定基準を満たした（DMPK RCACZ885G1302-pd-int1，詳細は DMPK R1720559-pd の次回改訂時に報告する予定である）。

1.2.3 抗薬物抗体評価のための分析法

G1302 試験及び GDE01T 試験では，抗薬物抗体（anti-drug antibody，ADA）の評価に電気化学発光免疫測定法（electrochemiluminescence immunoassay，ECLIA）によるブリッジングアッセイを用いた（DMPK R1381027-ig，DMPK R1381027-ig-01，地中海熱等の一部変更承認申請で提出済み）。本分析法の相対感度はウサギ抗カナキヌマブポリクローナル抗体を使用した場合は 12.0 ng/mL，モノクローナル抗体を使用した場合は 42.8 ng/mL であった。その後，モノクローナル抗体を用いて 60.0 ng/mL の濃度で感受性を確認した（DMPK R1381027-ig-01 及び DMPK R1381027-ig-02）。また，drug tolerance は，陽性対照として 250 ng/mL のウサギ抗カナキヌマブポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体を使用したとき，それぞれ 34.0 µg/mL 及び 133 µg/mL であった。さらに，ウサギ抗カナキヌマブポリクローナル抗体を用いたスクリーニング試験では 9.58 µg/mL，確認試験では 3.23 µg/mL であった。陽性対照として 100 ng/mL のモノクローナル抗体を用いたスクリーニング試験では 14.1 µg/mL，確認試験では 12.4 µg/mL であった（DMPK R1381027-ig-04）。

第一段階のスクリーニング試験では，ADA陽性の可能性について，陰性対照値及びカットポイント係数（cut point factor，CPF）を用いて評価した。スクリーニング試験で設定したカットポイント（cut point，CP）を上回るシグナル応答値を示した実試料はADA陽性である可能性が示唆される。CPFは1.19を使用した（DMPK R1381027）。

第二段階の確認試験では，スクリーニング試験においてADA陽性が疑われる場合，そのシグナルがカナキヌマブに特異的であるかどうかを評価し，ADA陽性又は陰性を判定する。過剰量のカナキヌマブを添加した試料のシグナル応答値が，カナキヌマブを添加しなかった試料と比較して，CP値を上回る拮抗阻害を示した試料を，カナキヌマブに特異的な試料として陽性と判定した。CPは26.9%を使用した（DMPK R1381027）。

なお，スクリーニング試験でADA陽性が疑われた検体を確認試験で評価した結果，G1302試験及びGDE01T試験のいずれの試験においてもADA陽性と判定した検体は確認されなかった（DMPK RCACZ885GDE01T-ig Table 8-1及びDMPK RCACZ885G1302-ig-int1 Table 8-1）。

2 個々の試験結果の要約

本申請にあたり，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本申請にあたり，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

本申請に際して，新たな臨床薬理試験は実施していない。

臨床薬理試験に関する内容は CTD2.5 の 3 項「臨床薬理に関する概括評価」と重複するため，CTD2.5 を参照することとした。

目次

目次 2
表一覧 2
図一覧 3
略号一覧 4
1 背景及び概観 5
2 個々の試験結果の要約 5
3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 5
5 効果の持続，耐薬性 5
6 付録 6
6.1 G1302 試験（Week 28） 9
6.2 GDE01T 試験 12
6.3 SJIA 併合解析 20
6.4 G1302 試験（Week 48） 27

表一覧

Table 6-1 有効性の SJIA 併合解析に含めた臨床試験の概要（SJIA 併合解析） 6
Table 6-2 主な選択・除外基準（G1302 試験及び GDE01T 試験） 7
Table 6-3 Adapted ACR 30/50/70/90/100 response at Week 8 (Supportive analysis for primary estimand) (G1302 試験, FAS-S) 9
Table 6-4 Adapted ACR 30/50/70/90/100 response by visit (G1302 試験, FAS-S) 9
Table 6-5 Successful oral corticosteroid tapering at Week 28 (G1302 試験, FAS-S) 10
Table 6-6 Physician assessment of disease activity（NRS 0 – 10 Scale）（GDE01T 試験パート I，FAS-I） 12
Table 6-7 Patient’s assessment of disease activity（NRS 0 – 10 Scale）（GDE01T 試験パート I，FAS-I） 13
Table 6-8 Patient’s assessment of pain（NRS 0 – 10 Scale）（GDE01T 試験パート I，FAS-I） 14
Table 6-9 Summary statistics of HAQ-DI by visit（GDE01T 試験パート I，FAS-I） 14
Table 6-10 Summary statistics of 68 tender joint count by visit（GDE01T 試験パート I，FAS-I） 15
Table 6-11 Summary statistics of 66 swollen joint count by visit（GDE01T 試験パート I，FAS-I） 16
Table 6-12 Summary statistics of CRP (mg/L) by visit（GDE01T 試験パート I，FAS-I） 17
Table 6-13 Summary statistics of ESR (mm/hr) by visit（GDE01T 試験パート I, FAS-I） 18

Table 6-14 Summary statistics of Ferritin (ug/L) by visit（GDE01T 試験パート I, FAS-I） 19
Table 6-15 Physician's global assessment of disease activity on a 0-100 mm VAS - Summary statistics by age group（SJIA 併合解析，FAS） 20
Table 6-16 Parent's or patient's global assessment of patient's overall well-being on a 100 mm VAS -Summary statistics by age group（SJIA 併合解析，FAS） 21
Table 6-17 CHAQ disability score - Summary statistics by age group（SJIA 併合解析，FAS） 22
Table 6-18 Number of active joints - Summary statistics by age group（SJIA 併合解析，FAS） 23
Table 6-19 Number of joints with limitation of motion - Summary statistics by age group（SJIA 併合解析，FAS） 24
Table 6-20 C-reactive protein level (standardized in mg/L) - Summary statistics by age group（SJIA 併合解析，FAS） 25
Table 6-21 Absence of intermittent fever due to sJIA - Number (%) of patients by age group（SJIA 併合解析，FAS） 26
Table 6-22 EULAR response (DAS28-CRP) – Number (%) of patients by age group（SJIA 併合解析，FAS） 26
Table 6-23 Adapted ACR 30/50/70/90/100 response by visit（G1302 試験 W48, FAS-S） 27
Table 6-24 Successful oral corticosteroid tapering by visit after Week 8（G1302 試験 W48, FAS-S） 28
Table 6-25 被験者ごとの主要な有効性結果 1，トシリズマブの治療歴有無別（G1302 試験 W48，FAS-S） 30
Table 6-26 被験者ごとの主要な有効性結果 2，トシリズマブの治療歴有無別（G1302 試験 W48，FAS-S） 31

図一覧

Figure 6-1 Adapted ACR 30/50/70/90/100 response by visit (G1302 試験, FAS-S) 11

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
AOSD	adult onset still's disease	成人発症スチル病
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire	小児期健康評価質問票
CI	confidence interval	信頼区間
CRP	c-reactive protein	C 反応性蛋白
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
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
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）
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire - disease index	—
IL	interleukin	インターロイキン
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
LOCF	last observation carried forward	—
MAS	macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
SCE	Summary of Clinical Efficacy	臨床的有効性
SJIA	systemic-onset juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
VAS	Visual Analogue Scale	ビジュアルアナログスケール

本書の有効性評価に関する内容は「2.5 臨床に関する概括評価」と重複するため，これらの文書を参照することとした。これらの文書に含まない表を本書の付録に示した。

1 背景及び概観

「2.5-4.1 有効性評価の計画」参照

2 個々の試験結果の要約

「2.7.6 個々の試験のまとめ」参照

3 全試験を通しての結果の比較と解析

「2.5-4.3 目標適応症に対する有効性」及び「2.5-4.4 特別な患者集団での有効性」参照

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

「2.5-4.2 用法・用量設定の根拠」参照

5 効果の持続，耐薬性

「2.5-4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性」参照

6 付録

Table 6-1 有効性の SJIA 併合解析に含めた臨床試験の概要（SJIA 併合解析）

試験番号	試験デザイン	対象／被験者数	試験期間	用法・用量
G2305	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与	SJIA 患者 84 名（ACZ885：43 プラセボ：41）	4 週間	カナキヌマブ 4 mg/kg（1 回最高用量 300 mg）又はプラセボを皮下投与
G2301	パート I: 多施設共同，非盲検， 非対照 パート Ia/Ib/Id: ステロイド用量一定 パート Ic: ステロイド減量 パート II: 多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，randomized withdrawal	SJIA 患者 パート I：177 名 パート II：100 名（ACZ885: 50 名，プラセボ: 50 名）	パート I：32 週間 パート II：37 名が再燃した時点まで（最長 617 日）	パート I 及びパート II: 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
G2301E1	多施設共同，非盲検，非対照	コホート 1：G2305 試験又は G2301 試験でカナキヌマブの治療効果が認められた被験者 コホート 2：カナキヌマブによる治療経験のない SJIA 患者 計 270 名	特定の試験期間は設定されていなかった（各施設で G2306 試験の実施準備が整うまで）	カナキヌマブ 4 mg/kg（1 回最高用量 300 mg）を 4 週間ごとに皮下投与
G2306	多施設共同，非盲検，非対照	SJIA 患者 182 名	216 週間	カナキヌマブ 4 mg/kg（1 回最高用量 300 mg）を 4 週間ごとに皮下投与。 その後，治療群 1 では 2 mg/kg を 4 週間ごとに皮下投与し，治療群 2 では 4 mg/kg を 8 週間ごとに皮下投与
G1301	多施設共同，非盲検，非対照	日本人 SJIA 患者 19 名	48 週間以上	4 mg/kg（1 回最高用量 300 mg）を 4 週間ごとに皮下投与

Table 6-2 主な選択・除外基準（G1302 試験及び GDE01T 試験）

	G1302 試験	GDE01T 試験
主な選択基準	以下のすべての基準を満たす患者を組み入れた • 16 歳以上の日本人の男女患者 • Yamaguchi の基準に基づき AOSD と診断され，かつ発症年齢が 16 歳以上である患者 • ベースライン時に以下のすべての疾患活動性を有する患者; - ベースライン前 1 週間以内に AOSD による発熱（体温 38°C 超）が 1 日以上認められる - 2 関節以上に活動性関節炎（圧痛関節数又は腫脹関節数）が認められる - CRP ≥ 10 mg/L • 2 週間を超えるコルチコステロイド投与（プレドニゾロン換算 0.4 mg/kg/日以上）で十分な効果が得られなかった患者	以下のすべての基準を満たす患者を組み入れた • 18 歳以上 75 歳以下の男女 • Yamaguchi の基準に基づき AOSD と診断された患者 • スクリーニング時の DAS28-ESR スコアが 3.2 以上 • ベースライン時に圧痛関節数及び腫脹関節数がそれぞれ 4 つ以上有する • NSAID の治療を受けている患者は，ランダム化前 2 週間は投与量が一定である • グルココルチコイドの治療を受けている患者は，ランダム化前少なくとも 1 週間は投与量（プレドニゾン換算で 10 mg/日以下）が一定である。 • DMARD の治療を受けている患者は，ランダム化前 6 週間は投与量が一定である • 生物学的製剤の治療を受けている患者は，ランダム化前の一定期間は治療しないこと（アナキンラ: 1 週間，エタネルセプト: 2 週間，アダリムマブ，トシリズマブ (s.c.)，セルトリズマブ: 1 ヵ月，インフリキシマブ，ゴリムマブ，アバタセプト (i.v.)，トシリズマブ (i.v.): 3 ヵ月，リツキシマブ: 9 ヵ月，カナキヌマブ: 6 ヵ月）
主な除外基準	• 治験薬又は生物学的製剤に対して重大な過敏症の既往歴がある患者 • 登録前 6 ヵ月以内に活動性の MAS 又は播種性血管内凝固症候群（DIC）の既往又は発現した患者 • 疾患修飾薬，又は免疫抑制薬を含む併用療法，あるいはその両方を受けている患者。ただし以下の薬剤の併用は許容する。 - ベースラインの 1 週間以上前から用量が一定で，1 日用量として経口プレドニゾン換算 10 mg 以上かつ 1.0 mg/kg/日以下（最高 60 mg/日）の全身コルチコステロイドの使用 - ベースライン来院の 1 週間以上前から使用している非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）が 1 剤でその用量が一定 - ベースライン来院の 4 週間以上前から使用しているメトトレキサート（最高 20 mg/m^2/週），及び葉酸／フォリン酸サプリメントの用量が一定の付加投与（実施医療機関の標準的な方法により投与） • 以下のいずれかの治療を受けている患者: - ベースライン来院前 24 時間以内にアナキンラを使用した患者	• ベースライン前 4 週間以内のグルココルチコイドの関節内又は静脈内投与，又は麻薬性鎮痛剤の使用。ただし，本治験で併用が許容される鎮痛剤（コデイン及びトラマドール）は該当しない。 • 前治療の IL-1 阻害薬（アナキンラ，リロナセプト）等で MAS を発現した患者

G1302 試験	GDE01T 試験
- ベースライン来院前 1 週間以内にリロナセプトを使用した患者 - ベースライン前 3 週間以内にトシリズマブを使用した患者 - ベースライン前 4 週間以内にエタネルセプトを使用した患者 - ベースライン来院前 12 週間以内にインフリキシマブを使用した患者 - ベースライン来院前 12 週間以内にゴリムマブを使用した患者 - ベースライン来院前 8 週間以内にアダリムマブを使用した患者 - ベースライン来院前 10 週間以内にアバタセプトを使用した患者 - ベースライン来院前 26 週間以内にリツキシマブを使用した患者 - ベースライン来院前 4 週間以内にレフルノミドを使用した患者。最後のレフルノミド使用後に薬物除去のためのコレスチラミン投与を完了したことが記録されている必要がある。 - ベースライン来院前 12 週間以内にセルトリズマブ ペゴルを使用した患者 - ベースライン来院前 4 週間以内にシクロスポリンを使用した患者 - ベースライン来院前 2 週間以内にタクロリムスを使用した患者 - ベースライン来院前 8 週間以内に静脈内免疫グロブリン（Intravenous immunoglobulin，i.v. Ig）を使用した患者 - ベースライン来院前 12 週間以内に 6-メルカプトプリン，アザチオプリン，シクロホスファミド又はクロラムブシルを使用した患者 - ベースライン来院前 3 週間以内にダプソン又はミコフェノール酸モフェチルを使用した患者 - ベースライン来院前 4 週間以内に関節内，関節周囲又は筋肉内コルチコステロイド注射を使用した患者	

Source: G1302 試験-16.1.1，GDE01T 試験-16.1.1

6.1 G1302 試験（Week 28）

Table 6-3 Adapted ACR 30/50/70/90/100 response at Week 8 (Supportive analysis for primary estimand) (G1302 試験, FAS-S)

Response	ACZ885 N = 14 n/M (%)	95% CI [1)]
Adapted ACR 30	7/14(50.0)	(20.2, 79.8)
Adapted ACR 50	6/14(42.9)	(13.4, 72.4)
Adapted ACR 70	6/14(42.9)	(13.4, 72.4)
Adapted ACR 90	5/14(35.7)	(7.0, 64.4)
Adapted ACR 100	3/14(21.4)	(0.0, 46.5)

Source：G1302 試験-Table 14.2-1.1

n=Number of subjects who responded.
N=The total number of subjects in the treatment group.
M=The total number of subjects 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.
1) The Wald asymptotic confidence interval with continuity correction was used.

Table 6-4 Adapted ACR 30/50/70/90/100 response by visit (G1302 試験, FAS-S)

Visit	Response	ACZ885 N = 14 n/M (%)
Day 15	Adapted ACR 30	11/14(78.6)
	Adapted ACR 50	10/14(71.4)
	Adapted ACR 70	8/14(57.1)
	Adapted ACR 90	5/14(35.7)
	Adapted ACR 100	3/14(21.4)
Week 4	Adapted ACR 30	11/14(78.6)
	Adapted ACR 50	10/14(71.4)
	Adapted ACR 70	9/14(64.3)
	Adapted ACR 90	6/14(42.9)
	Adapted ACR 100	2/14(14.3)
Week 8	Adapted ACR 30	9/14(64.3)
	Adapted ACR 50	8/14(57.1)
	Adapted ACR 70	8/14(57.1)
	Adapted ACR 90	7/14(50.0)
	Adapted ACR 100	3/14(21.4)
Week 12	Adapted ACR 30	11/14(78.6)
	Adapted ACR 50	10/14(71.4)
	Adapted ACR 70	9/14(64.3)
	Adapted ACR 90	9/14(64.3)
	Adapted ACR 100	3/14(21.4)

Visit	Response	ACZ885 N = 14 n/M (%)
Week 16	Adapted ACR 30	9/13(69.2)
	Adapted ACR 50	9/13(69.2)
	Adapted ACR 70	9/13(69.2)
	Adapted ACR 90	6/13(46.2)
	Adapted ACR 100	3/13(23.1)
Week 20	Adapted ACR 30	9/13(69.2)
	Adapted ACR 50	9/13(69.2)
	Adapted ACR 70	7/13(53.8)
	Adapted ACR 90	6/13(46.2)
	Adapted ACR 100	4/13(30.8)
Week 24	Adapted ACR 30	8/13(61.5)
	Adapted ACR 50	8/13(61.5)
	Adapted ACR 70	8/13(61.5)
	Adapted ACR 90	6/13(46.2)
	Adapted ACR 100	3/13(23.1)
Week 28	Adapted ACR 30	9/12(75.0)
	Adapted ACR 50	9/12(75.0)
	Adapted ACR 70	7/12(58.3)
	Adapted ACR 90	7/12(58.3)
	Adapted ACR 100	4/12(33.3)

Source：G1302 試験-Table 14.2-1.3

n=Number of subjects who responded.
N=The total number of subjects in the treatment group.
M=The total number of subjects evaluable.

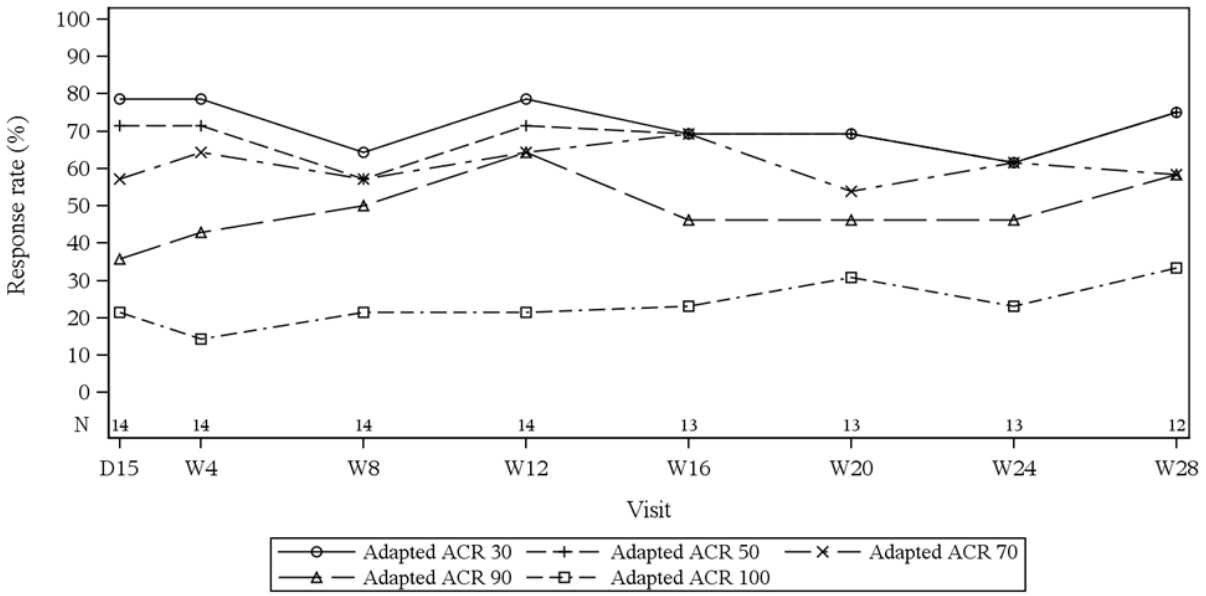
Table 6-5 Successful oral corticosteroid tapering at Week 28 (G1302 試験, FAS-S)

Successful oral steroid tapering	ACZ885 N = 14 n/M (%)
Yes	7/14(50.0)
-Tapered	7/14(50.0)
-Steroid free	0/14(0.0)
No	7/14(50.0)

Source：G1302 試験-Table 14.2-2.1

n=Number of subjects who are at the corresponding category.
N=Number of subjects who use systemic corticosteroid at baseline and are administered canakinumab at Week 8.
M=The total number of subjects evaluable.
n for Yes is the total number of tapered and steroid free.
If a participant 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 cannot be derived due to missing information, it is imputed with the last available data from Week 8 to Week 28 (LOCF).

Figure 6-1 Adapted ACR 30/50/70/90/100 response by visit (G1302 試験, FAS-S)



Source：G1302 試験-Figure 14.2-1.1

6.2 GDE01T 試験

Table 6-6 Physician assessment of disease activity（NRS 0 – 10 Scale）（GDE01T 試験パートI，FAS-I）

Visit	Statistic	ACZ885 N = 18	Placebo N = 17	Total N = 35
Baseline	n	18	17	35
	Mean	5.5	6.0	5.7
	SD	1.50	2.12	1.82
	Min	3	3	3
	Q1	4.0	5.0	4.0
	Median	6.0	5.0	6.0
	Q3	6.0	8.0	7.0
	Max	8	9	9
Week 4	n	18	14	32
	Mean	3.1	3.7	3.3
	SD	2.15	1.98	2.07
	Min	0	1	0
	Q1	2.0	2.0	2.0
	Median	2.0	3.5	3.0
	Q3	4.0	5.0	4.5
	Max	8	7	8
Week 8	n	18	13	31
	Mean	2.7	3.7	3.1
	SD	2.27	2.50	2.38
	Min	0	0	0
	Q1	1.0	3.0	1.0
	Median	2.0	3.0	3.0
	Q3	4.0	4.0	4.0
	Max	9	8	9
Week 12	n	17	14	31
	Mean	2.9	4.3	3.5
	SD	2.64	2.64	2.69
	Min	0	0	0
	Q1	1.0	2.0	1.0
	Median	2.0	4.0	3.0
	Q3	4.0	6.0	6.0
	Max	8	8	8

Source: GDE01T 試験-Table 14.2-2.24

Table 6-7 Patient's assessment of disease activity（NRS 0 – 10 Scale）（GDE01T 試験パートI，FAS-I）

Visit	Statistic	ACZ885 N = 18	Placebo N = 17	Total N = 35
Baseline	n	18	17	35
	Mean	6.9	6.5	6.7
	SD	2.47	2.50	2.46
	Min	2	2	2
	Q1	6.0	5.0	5.0
	Median	7.5	8.0	8.0
	Q3	9.0	8.0	9.0
	Max	10	10	10
Week 4	n	18	14	32
	Mean	3.8	4.8	4.2
	SD	2.78	2.97	2.86
	Min	0	1	0
	Q1	1.0	2.0	1.5
	Median	3.0	4.5	3.0
	Q3	6.0	8.0	6.5
	Max	8	9	9
Week 8	n	17	13	30
	Mean	2.6	4.7	3.5
	SD	2.09	2.87	2.64
	Min	0	0	0
	Q1	1.0	2.0	1.0
	Median	2.0	5.0	3.0
	Q3	4.0	8.0	5.0
	Max	6	9	9
Week 12	n	17	14	31
	Mean	3.6	4.4	3.9
	SD	3.12	2.41	2.80
	Min	0	1	0
	Q1	1.0	3.0	1.0
	Median	3.0	4.0	4.0
	Q3	5.0	7.0	6.0
	Max	10	8	10

Source: GDE01T 試験-Table 14.2-2.25

Table 6-8 Patient's assessment of pain（NRS 0 – 10 Scale）（GDE01T 試験パートI，FAS-I）

Visit	Statistic	ACZ885 N = 18	Placebo N = 17	Total N = 35
Baseline	n	18	17	35
	Mean	6.6	6.4	6.5
	SD	2.62	2.71	2.63
	Min	1	1	1
	Q1	5.0	5.0	5.0
	Median	7.5	7.0	7.0
	Q3	9.0	8.0	9.0
	Max	9	10	10
Week 4	n	18	14	32
	Mean	3.6	4.7	4.1
	SD	2.83	2.92	2.88
	Min	0	0	0
	Q1	1.0	2.0	2.0
	Median	3.0	4.5	4.0
	Q3	6.0	7.0	6.5
	Max	8	9	9
Week 8	n	17	13	30
	Mean	2.5	4.2	3.2
	SD	1.91	3.02	2.55
	Min	0	0	0
	Q1	1.0	1.0	1.0
	Median	3.0	3.0	3.0
	Q3	4.0	7.0	5.0
	Max	6	9	9
Week 12	n	17	14	31
	Mean	3.6	4.1	3.9
	SD	3.24	2.44	2.87
	Min	0	1	0
	Q1	1.0	2.0	1.0
	Median	3.0	4.0	3.0
	Q3	5.0	7.0	6.0
	Max	10	8	10

Source: GDE01T 試験-Table 14.2-2.26

Table 6-9 Summary statistics of HAQ-DI by visit（GDE01T 試験パートI，FAS-I）

Visit	Statistic	ACZ885 N=18	Placebo N=17	Total N=35
Baseline	n	18	17	35
	Mean	1.3056	1.2868	1.2964
	SD	0.64344	0.81342	0.72004
	Min	0.250	0.125	0.125
	Q1	0.7500	0.5000	0.7500
	Median	1.2500	1.2500	1.2500
	Q3	1.8750	1.7500	1.8750
	Max	2.750	3.000	3.000
Week 12	n	17	14	31
	Mean	0.6618	1.0000	0.8145
	SD	0.75876	0.80563	0.78586
	Min	0.000	0.000	0.000
	Q1	0.1250	0.1250	0.1250
	Median	0.2500	1.1250	0.7500
	Q3	1.1250	1.5000	1.2500
	Max	2.750	2.625	2.750

Source: GDE01T 試験-Table 14.2-2.28

Table 6-10 Summary statistics of 68 tender joint count by visit（GDE01T 試験パート I，FAS-I）

Visit	Statistic	ACZ885 N=18	Placebo N=17	Total N=35
Baseline	n	18	17	35
	Mean	8.9	11.2	10.0
	SD	5.28	12.25	9.27
	Min	4	4	4
	Q1	5.0	5.0	5.0
	Median	7.5	6.0	7.0
	Q3	11.0	11.0	11.0
	Max	24	52	52
Week 4	n	18	14	32
	Mean	5.3	6.6	5.9
	SD	8.20	8.71	8.31
	Min	0	0	0
	Q1	1.0	1.0	1.0
	Median	2.0	3.5	2.0
	Q3	5.0	8.0	6.0
	Max	31	32	32
Week 8	n	18	13	31
	Mean	3.7	6.0	4.7
	SD	7.00	9.56	8.10
	Min	0	0	0
	Q1	0.0	1.0	0.0
	Median	2.0	4.0	3.0
	Q3	3.0	6.0	5.0
	Max	30	36	36
Week 12	n	17	14	31
	Mean	4.8	7.8	6.1
	SD	7.63	9.90	8.71
	Min	0	0	0
	Q1	0.0	3.0	1.0
	Median	1.0	5.0	3.0
	Q3	7.0	7.0	7.0
	Max	27	37	37

Source: GDE01T 試験-Table 14.2-2.33

Table 6-11 Summary statistics of 66 swollen joint count by visit（GDE01T 試験パート I，FAS-I）

Visit	Statistic	ACZ885 N=18	Placebo N=17	Total N=35
Baseline	n	18	17	35
	Mean	5.8	8.0	6.9
	SD	1.66	8.40	5.99
	Min	4	4	4
	Q1	5.0	4.0	4.0
	Median	5.0	6.0	5.0
	Q3	6.0	8.0	8.0
	Max	9	39	39
Week 4	n	18	14	32
	Mean	2.5	3.0	2.7
	SD	3.17	3.55	3.29
	Min	0	0	0
	Q1	0.0	0.0	0.0
	Median	2.0	2.5	2.0
	Q3	3.0	4.0	4.0
	Max	13	13	13
Week 8	n	18	13	31
	Mean	1.3	3.4	2.2
	SD	2.03	4.79	3.54
	Min	0	0	0
	Q1	0.0	0.0	0.0
	Median	0.0	2.0	0.0
	Q3	2.0	4.0	4.0
	Max	6	15	15
Week 12	n	17	14	31
	Mean	2.9	5.4	4.0
	SD	3.66	7.16	5.56
	Min	0	0	0
	Q1	0.0	0.0	0.0
	Median	1.0	3.0	3.0
	Q3	4.0	8.0	5.0
	Max	11	26	26

Source: GDE01T 試験-Table 14.2-2.34

Table 6-12 Summary statistics of CRP (mg/L) by visit（GDE01T 試験パート I, FAS-I）

Visit	Statistic	ACZ885 N=18	Placebo N=17	Total N=35
Baseline	n	18	17	35
	Mean	57.19	66.61	61.77
	SD	59.3480	71.7499	64.8574
	Min	0.50	1.00	0.50
	Q1	20.50	9.400	9.900
	Median	36.70	38.00	38.00
	Q3	85.80	101.2	98.60
	Max	236.5	235.9	236.5
Week 4	n	17	14	31
	Mean	18.71	28.91	23.31
	SD	35.0565	27.9948	31.9637
	Min	0.10	1.00	0.10
	Q1	2.000	3.300	2.100
	Median	6.600	27.10	8.700
	Q3	15.60	38.90	35.30
	Max	143.1	91.60	143.1
Week 8	n	18	13	31
	Mean	14.61	26.66	19.66
	SD	22.0391	27.1415	24.6265
	Min	0.10	0.70	0.10
	Q1	1.200	4.400	1.200
	Median	4.370	22.00	6.400
	Q3	21.50	46.60	27.60
	Max	88.60	91.50	91.50
Week 12	n	17	14	31
	Mean	17.71	23.01	20.10
	SD	24.5940	25.8635	24.8924
	Min	0.30	0.80	0.30
	Q1	1.800	4.000	2.000
	Median	6.700	9.800	9.700
	Q3	21.30	42.80	37.20
	Max	87.80	76.00	87.80

Source: GDE01T 試験-Table 14.2-2.27

Table 6-13 Summary statistics of ESR (mm/hr) by visit（GDE01T 試験パートI, FAS-I）

Visit	Statistic	ACZ885 N=18	Placebo N=17	Total N=35
Baseline	n	18	17	35
	Mean	45.3	43.7	44.5
	SD	24.89	26.96	25.54
	Min	5	8	5
	Q1	30.0	22.0	24.0
	Median	44.0	46.0	46.0
	Q3	70.0	63.0	63.0
	Max	91	91	91
Week 4	n	16	14	30
	Mean	23.4	39.2	30.8
	SD	24.45	28.70	27.25
	Min	2	4	2
	Q1	4.0	10.0	7.0
	Median	15.0	33.5	24.0
	Q3	32.5	70.0	54.0
	Max	75	82	82
Week 8	n	17	12	29
	Mean	26.3	24.5	25.6
	SD	25.41	16.69	21.89
	Min	1	6	1
	Q1	6.0	9.0	6.0
	Median	14.0	22.0	22.0
	Q3	46.0	39.5	41.0
	Max	83	56	83
Week 12	n	16	14	30
	Mean	16.5	22.6	19.3
	SD	13.36	18.35	15.90
	Min	1	4	1
	Q1	6.0	6.0	6.0
	Median	11.0	20.5	14.0
	Q3	30.0	34.0	32.0
	Max	40	58	58

Source: GDE01T 試験-Table 14.2-2.38

Table 6-14 Summary statistics of Ferritin (ug/L) by visit（GDE01T 試験パートI, FAS-I）

Visit	Statistic	ACZ885 N=18	Placebo N=17	Total N=35
Baseline	n	18	17	35
	Mean	645.9444	471.3329	561.1331
	SD	1135.63950	851.27935	996.84646
	Min	14.000	4.559	4.559
	Q1	130.0000	44.0000	47.0000
	Median	336.5000	157.0000	213.1000
	Q3	636.0000	484.0000	636.0000
	Max	4995.000	3436.000	4995.000
Week 4	n	18	14	32
	Mean	405.7889	467.2143	432.6625
	SD	926.13433	1289.55775	1081.06137
	Min	15.000	9.000	9.000
	Q1	29.3000	28.0000	28.6500
	Median	118.5000	105.9000	105.9000
	Q3	340.0000	238.0000	270.0000
	Max	4029.000	4930.000	4930.000
Week 8	n	18	12	30
	Mean	483.3667	419.5000	457.8200
	SD	1161.48131	1056.19174	1102.25442
	Min	8.000	12.200	8.000
	Q1	30.9000	29.8500	30.9000
	Median	86.1000	77.5500	84.5500
	Q3	300.0000	210.5000	260.0000
	Max	4931.000	3752.000	4931.000
Week 12	n	17	14	31
	Mean	204.0588	288.5143	242.2000
	SD	269.15959	554.01343	416.49380
	Min	8.000	14.000	8.000
	Q1	28.0000	27.5000	27.5000
	Median	88.0000	64.0000	69.0000
	Q3	208.1000	173.0000	208.1000
	Max	835.000	2049.000	2049.000

Source: GDE01T 試験-Table 14.2-2.37

6.3 SJIA 併合解析

Table 6-15 Physician's global assessment of disease activity on a 0-100 mm VAS - Summary statistics by age group（SJIA 併合解析，FAS）

Time point	Physician's global assessment of disease activity (mm, VAS)	Age group: 2 - < 12 years N = 302	12 - < 16 years N = 82	≥ 16 years N = 34
Baseline	n	301	82	34
	Median (range)	60.0 (1, 100)	60.0 (1, 100)	65.0 (25, 100)
Day 15	n	226	59	30
	Median (range) at baseline	64.0 (1, 100)	65.0 (1, 100)	62.5 (25, 100)
	Median (range) at Day 15	17.5 (0, 100)	10.0 (0, 97)	12.0 (0, 76)
	Median (range) change from baseline	−38.5 (−94, 37)	−46.0 (−96, 11)	−50.5 (−78, −9)
Day 29	n	275	79	33
	Median (range) at baseline	59.0 (1, 100)	60.0 (1, 100)	63.0 (25, 100)
	Median (range) at Day 29	5.0 (0, 100)	5.0 (0, 70)	7.0 (0, 68)
	Median (range) change from baseline	−43.0 (−97, 44)	−45.0 (−97, 5)	−53.0 (−77, −15)
Day 57	n	254	74	31
	Median (range) at baseline	58.5 (1, 100)	60.0 (1, 100)	62.0 (25, 100)
	Median (range) at Day 57	2.0 (0, 84)	5.5 (0, 82)	4.0 (0, 57)
	Median (range) change from baseline	−47.0 (−99, 48)	−49.5 (−99, 8)	−59.0 (−85, 0)
Day 85	N	175	43	21
	Median (range) at baseline	59.0 (9, 100)	69.0 (17, 100)	72.0 (25, 100)
	Median (range) at Day 85	1.0 (0, 100)	3.0 (0, 47)	4.0 (0, 72)
	Median (range) change from baseline	−50.0 (−99, 7)	−54.0 (−100, −11)	−65.0 (−85, −18)

Source: SCE Appendix 1-Table 3.6-9c1

- SJIA studies G2305 (ACZ patients only), G2301, G2301E1, G2306 (Cohort 2 only) and G1301.
- Change from baseline included only subjects with a value at both baseline and post-baseline.
- Change = Post baseline - Baseline.
- Assessment of the ACR components were not collected at Day 15 for G2306 cohort 2 patients and at Day 85 for G2301E1 cohort 2 patients.

Table 6-16 Parent's or patient's global assessment of patient's overall well-being on a 100 mm VAS -Summary statistics by age group（SJIA 併合解析, FAS）

Time point	Parent's or patient's global assessment (mm, VAS)	Age group 2 - < 12 years N = 302	12 - < 16 years N = 82	≥ 16 years N = 34
Baseline	n	298	81	34
	Median (range)	56.0 (0, 100)	57.0 (0, 100)	58.5 (0, 100)
Day 15	n	225	58	29
	Median (range) at baseline	62.0 (0, 100)	60.5 (0, 100)	59.0 (0, 100)
	Median (range) at Day 15	18.0 (0, 100)	17.0 (0, 89)	9.0 (0, 89)
	Median (range) change from baseline	−26.0 (−100, 83)	−31.0 (−92, 59)	−43.0 (−100, 20)
Day 29	n	272	76	32
	Median (range) at baseline	56.5 (0, 100)	57.5 (0, 100)	59.0 (0, 100)
	Median (range) at Day 29	6.0 (0, 100)	12.0 (0, 82)	6.0 (0, 81)
	Median (range) change from baseline	−35.0 (−100, 99)	−31.5 (−98, 74)	−44.5 (−100, 7)
Day 57	n	249	72	31
	Median (range) at baseline	55.0 (0, 100)	56.5 (0, 100)	59.0 (0, 100)
	Median (range) at Day 57	4.0 (0, 87)	8.5 (0, 100)	7.0 (0, 81)
	Median (range) change from baseline	−41.0 (−100, 64)	−34.5 (−99, 84)	−41.0 (−100, 50)
Day 85	n	169	42	21
	Median (range) at baseline	59.0 (0, 100)	59.5 (2, 100)	74.0 (3, 100)
	Median (range) at Day 85	4.0 (0, 98)	2.0 (0, 95)	5.0 (0, 80)
	Median (range) change from baseline	−43.0 (−100, 40)	−39.5 (−100, 41)	−52.0 (−100, 7)

Source: SCE Appendix 1-Table 3.6-10c1

- SJIA studies G2305 (ACZ patients only), G2301, G2301E1, G2306 (Cohort 2 only) and G1301.
- Change from baseline included only subjects with a value at both baseline and post-baseline.
- Change = Post baseline - Baseline.
- Assessment of the ACR components were not collected at Day 15 for G2306 cohort 2 patients and at Day 85 for G2301E1 cohort 2 patients.

Table 6-17 CHAQ disability score - Summary statistics by age group（SJIA 併合解析，FAS）

		Age group		
Time point	CHAQ disability score	2 - < 12 years N = 302	12 - < 16 years N = 82	≥ 16 years N = 34
Baseline	n	298	81	34
	Median (range)	1.50 (0.0, 3.0)	1.50 (0.0, 3.0)	1.50 (0.0, 3.0)
Day 15	n	225	58	29
	Median (range) at baseline	1.63 (0.0, 3.0)	1.75 (0.0, 3.0)	1.50 (0.0, 2.8)
	Median (range) at Day 15	0.63 (0.0, 3.0)	0.13 (0.0, 2.9)	0.25 (0.0, 2.6)
	Median (range) change from baseline	−0.50 (−3.0, 2.1)	−0.63 (−2.9, 0.3)	−0.88 (−2.3, 1.5)
Day 29	n	271	76	32
	Median (range) at baseline	1.50 (0.0, 3.0)	1.50 (0.0, 3.0)	1.50 (0.0, 3.0)
	Median (range) at Day 29	0.38 (0.0, 3.0)	0.25 (0.0, 2.6)	0.25 (0.0, 2.6)
	Median (range) change from baseline	−0.63 (−3.0, 1.0)	−0.62 (−2.9, 0.7)	−1.00 (−3.0, 0.3)
Day 57	n	247	72	31
	Median (range) at baseline	1.50 (0.0, 3.0)	1.38 (0.0, 3.0)	1.38 (0.0, 3.0)
	Median (range) at Day 57	0.13 (0.0, 3.0)	0.00 (0.0, 2.3)	0.13 (0.0, 2.8)
	Median (range) change from baseline	−0.75 (−3.0, 0.6)	−0.75 (−2.9, 0.8)	−1.00 (−3.0, 0.3)
Day 85	n	169	42	21
	Median (range) at baseline	1.50 (0.0, 3.0)	1.25 (0.0, 3.0)	1.63 (0.4, 3.0)
	Median (range) at Day 85	0.13 (0.0, 3.0)	0.00 (0.0, 2.1)	0.25 (0.0, 2.6)
	Median (range) change from baseline	−0.88 (−2.9, 0.6)	−0.81 (−2.9, 0.4)	−1.13 (−3.0, 0.1)

Source: SCE Appendix 1-Table 3.6-11c1

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

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

- Change = Post baseline - Baseline.

- Assessment of the ACR components were not collected at Day 15 for G2306 cohort 2 patients and at Day 85 for G2301E1 cohort 2 patients.

Table 6-18 Number of active joints - Summary statistics by age group（SJIA 併合解析，FAS）

Time point	Number of active joints	Age group 2 - < 12 years N = 302	12 - < 16 years N = 82	≥ 16 years N = 34
Baseline	n	302	82	34
	Median (range)	7.0 (0, 66)	7.5 (0, 55)	7.5 (0, 58)
Day 15	n	227	58	30
	Median (range) at baseline	8.0 (0, 66)	8.0 (2, 55)	7.5 (0, 58)
	Median (range) at Day 15	2.0 (0, 59)	1.5 (0, 43)	1.0 (0, 53)
	Median (range) change from baseline	−4.0 (−39, −26)	−5.5 (−39, 0)	−5.5 (−22, 0)
Day 29	N	278	79	33
	Median (range) at baseline	5.5 (0, 66)	7.0 (0, 44)	7.0 (0, 47)
	Median (range) at Day 29	0.0 (0, 43)	1.0 (0, 34)	0.0 (0, 34)
	Median (range) change from baseline	−4.0 (−47, 24)	−6.0 (−41, 4)	−5.0 (−24, 0)
Day 57	n	258	75	31
	Median (range) at baseline	5.0 (0, 66)	7.0 (0, 44)	5.0 (0, 47)
	Median (range) at Day 57	0.0 (0, 57)	0.0 (0, 29)	0.0 (0, 33)
	Median (range) change from baseline	−4.0 (−50, 36)	−5.0 (−42, 0)	−5.0 (−24, 0)
Day 85	n	176	45	21
	Median (range) at baseline	5.0 (0, 66)	6.0 (0, 44)	10.0 (2, 47)
	Median (range) at Day 85	0.0 (0, 40)	0.0 (0, 26)	0.0 (0, 23)
	Median (range) change from baseline	−4.0 (−50, 14)	−5.0 (−43, 7)	−8.0 (−30, −2)

Source: SCE Appendix 1-Table 3.6-12c1

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

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

- Change = Post baseline - Baseline.

- The ACR definition of active arthritis is any joint with swelling, or in the absence of swelling, limitation of motion accompanied by either pain on motion or tenderness not due to deformity.

- Assessment of the ACR components were not collected at Day 15 for G2306 cohort 2 patients and at Day 85 for G2301E1 cohort 2 patients.

Table 6-19 Number of joints with limitation of motion - Summary statistics by age group（SJIA 併合解析，FAS）

Time point	Number of joints with limitation of motion	Age group 2 - < 12 years N = 302	12 - < 16 years N = 82	≥ 16 years N = 34
Baseline	n	302	82	34
	Median (range)	5.0 (0, 62)	6.0 (0, 55)	5.5 (0, 56)
Day 15	n	227	58	30
	Median (range) at baseline	7.0 (0, 62)	7.0 (0, 55)	6.5 (0, 56)
	Median (range) at Day 15	2.0 (0, 65)	2.0 (0, 43)	1.5 (0, 55)
	Median (range) change from baseline	−3.0 (−34, 28)	−4.0 (−36, 13)	−4.5 (−19, 0)
Day 29	n	278	79	33
	Median (range) at baseline	5.0 (0, 62)	6.0 (0, 47)	5.0 (0, 56)
	Median (range) at Day 29	0.0 (0, 65)	0.0 (0, 37)	0.0 (0, 55)
	Median (range) change from baseline	−3.0 (−42, 20)	−4.0 (−36, 7)	−5.0 (−20, 0)
Day 57	n	258	75	31
	Median (range) at baseline	5.0 (0, 62)	6.0 (0, 47)	5.0 (0, 56)
	Median (range) at Day 57	0.0 (0, 64)	0.0 (0, 41)	0.0 (0, 55)
	Median (range) change from baseline	−3.0 (−51, 19)	−4.0 (−37, 9)	−5.0 (−16, 0)
Day 85	n	176	45	21
	Median (range) at baseline	4.0 (0, 62)	6.0 (0, 47)	8.0 (0, 56)
	Median (range) at Day 85	0.0 (0, 67)	0.0 (0, 33)	1.0 (0, 55)
	Median (range) change from baseline	−3.0 (−49, 18)	−4.0 (−37, 9)	−5.0 (−29, 2)

Source: SCE Appendix 1-Table 3.6-13c1

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

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

- Change = Post baseline - Baseline.

- The ACR definition of active arthritis is any joint with swelling, or in the absence of swelling, limitation of motion accompanied by either pain on motion or tenderness not due to deformity.

- Assessment of the ACR components were not collected at Day 15 for G2306 cohort 2 patients and at Day 85 for G2301E1 cohort 2 patients.

Table 6-20 C-reactive protein level (standardized in mg/L) - Summary statistics by age group（SJIA 併合解析，FAS）

Time point	CRP (mg/L)	Age group 2 - < 12 years N = 302	12 - < 16 years N = 82	≥ 16 years N = 34
Baseline	n	302	82	33
	Median (range)	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 (range) at baseline	126.00 (0.0, 1311.4)	132.80 (0.4, 683.3)	133.00 (1.6, 651.2)
	Median (range) at Day 15	10.00 (0.0, 633.3)	10.00 (0.0, 712.4)	5.00 (0.5, 182.2)
	Median (range) 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 (range) at baseline	121.80 (0.0, 1311.4)	132.80 (0.4, 681)	131.20 (1.6, 651.2)
	Median (range) at Day 29	6.60 (0.0, 623.0)	9.45 (0.0, 288.8)	5.00 (0.4, 183.5)
	Median (range) change from baseline	−92.10 (−1310.0, 166.5)	−115.35 (−652.0, 148.2)	−100.00 (−598.5, 27)
Day 57	n	245	73	28
	Median (range) at baseline	119.10 (0.0, 1311.4)	129.60 (0.4, 640.0)	132.10 (1.6, 651.2)
	Median (range) at Day 57	4.20 (0.0, 430.2)	4.90 (0.0, 395.0)	2.80 (0.4, 98.8)
	Median (range) 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 (range) at baseline	117.00 (0.0, 1311.4)	127.30 (0.4, 640.0)	136.50 (1.6, 651.2)
	Median (range) at Day 85	5.00 (0.0, 386.7)	4.60 (0.0, 458.3)	4.50 (0.5, 110.6)
	Median (range) 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

- SJIA studies G2305 (ACZ patients only), G2301, G2301E1, G2306 (Cohort 2 only) and G1301.
- Change from baseline included only subjects with a value at both baseline and post-baseline.
- Change = Post baseline - Baseline.
- C-reactive protein level standardized to a normal range 0-10 mg/L.

Table 6-21 Absence of intermittent fever due to sJIA - Number (%) of patients by age group（SJIA 併合解析，FAS）

	Patients with absence of intermittent fever due to SJIA n/N(%)		
Time point	2 - < 12 years N = 302	12 - < 16 years N = 82	≥ 16 years N = 34
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

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

Table 6-22 EULAR response (DAS28-CRP) – Number (%) of patients by age group（SJIA 併合解析，FAS）

		Age group		
Timepoint	Inactive disease	2 - <12 n/m (%)	12 - <16 n/m (%)	>=16 n/m (%)
Day 15	Good response	115/222 (51.8)	31/ 56 (55.4)	20/ 28 (71.4)
	Moderate response	62/222 (27.9)	20/ 56 (35.7)	5/ 28 (17.9)
	No response	45/222 (20.3)	5/ 56 (8.9)	3/ 28 (10.7)
Day 29	Good response	163/271 (60.1)	48/ 74 (64.9)	22/ 30 (73.3)
	Moderate response	74/271 (27.3)	20/ 74 (27.0)	7/ 30 (23.3)
	No response	34/271 (12.5)	6/ 74 (8.1)	1/ 30 (3.3)
Day 57	Good response	166/238 (69.7)	50/ 70 (71.4)	21/ 28 (75.0)
	Moderate response	44/238 (18.5)	16/ 70 (22.9)	6/ 28 (21.4)
	No response	28/238 (11.8)	4/ 70 (5.7)	1/ 28 (3.6)
Day 85	Good response	112/161 (69.6)	33/ 42 (78.6)	17/ 20 (85.0)
	Moderate response	33/161 (20.5)	6/ 42 (14.3)	3/ 20 (15.0)
	No response	16/161 (9.9)	3/ 42 (7.1)	0/ 20 (0.0)

Source: SCE Appendix 1-Table 3.6-39c1

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

6.4 G1302 試験（Week 48）

Table 6-23 Adapted ACR 30/50/70/90/100 response by visit（G1302 試験 W48, FAS-S）

Visit	Response	ACZ885 N = 14 n/M (%)
Day 15	Adapted ACR 30	11/14 (78.6)
	Adapted ACR 50	10/14 (71.4)
	Adapted ACR 70	8/14 (57.1)
	Adapted ACR 90	5/14 (35.7)
	Adapted ACR 100	3/14 (21.4)
Week 4	Adapted ACR 30	11/14 (78.6)
	Adapted ACR 50	10/14 (71.4)
	Adapted ACR 70	9/14 (64.3)
	Adapted ACR 90	6/14 (42.9)
	Adapted ACR 100	2/14 (14.3)
Week 8	Adapted ACR 30	9/14 (64.3)
	Adapted ACR 50	8/14 (57.1)
	Adapted ACR 70	8/14 (57.1)
	Adapted ACR 90	7/14 (50.0)
	Adapted ACR 100	3/14 (21.4)
Week 12	Adapted ACR 30	11/14 (78.6)
	Adapted ACR 50	10/14 (71.4)
	Adapted ACR 70	9/14 (64.3)
	Adapted ACR 90	9/14 (64.3)
	Adapted ACR 100	3/14 (21.4)
Week 16	Adapted ACR 30	9/13 (69.2)
	Adapted ACR 50	9/13 (69.2)
	Adapted ACR 70	9/13 (69.2)
	Adapted ACR 90	6/13 (46.2)
	Adapted ACR 100	3/13 (23.1)
Week 20	Adapted ACR 30	9/13 (69.2)
	Adapted ACR 50	9/13 (69.2)
	Adapted ACR 70	7/13 (53.8)
	Adapted ACR 90	6/13 (46.2)
	Adapted ACR 100	4/13 (30.8)
Week 24	Adapted ACR 30	8/13 (61.5)
	Adapted ACR 50	8/13 (61.5)
	Adapted ACR 70	8/13 (61.5)
	Adapted ACR 90	6/13 (46.2)
	Adapted ACR 100	3/13 (23.1)
Week 28	Adapted ACR 30	9/12 (75.0)
	Adapted ACR 50	9/12 (75.0)
	Adapted ACR 70	7/12 (58.3)
	Adapted ACR 90	7/12 (58.3)

Visit	Response	ACZ885 N = 14 n/M (%)
	Adapted ACR 100	4/12 (33.3)
Week 32	Adapted ACR 30	8/11 (72.7)
	Adapted ACR 50	8/11 (72.7)
	Adapted ACR 70	8/11 (72.7)
	Adapted ACR 90	7/11 (63.6)
	Adapted ACR 100	4/11 (36.4)
Week 36	Adapted ACR 30	9/11 (81.8)
	Adapted ACR 50	9/11 (81.8)
	Adapted ACR 70	9/11 (81.8)
	Adapted ACR 90	8/11 (72.7)
	Adapted ACR 100	5/11 (45.5)
Week 40	Adapted ACR 30	9/11 (81.8)
	Adapted ACR 50	8/11 (72.7)
	Adapted ACR 70	8/11 (72.7)
	Adapted ACR 90	6/11 (54.5)
	Adapted ACR 100	3/11 (27.3)
Week 44	Adapted ACR 30	9/11 (81.8)
	Adapted ACR 50	8/11 (72.7)
	Adapted ACR 70	7/11 (63.6)
	Adapted ACR 90	5/11 (45.5)
	Adapted ACR 100	3/11 (27.3)
Week 48	Adapted ACR 30	9/11 (81.8)
	Adapted ACR 50	9/11 (81.8)
	Adapted ACR 70	8/11 (72.7)
	Adapted ACR 90	7/11 (63.6)
	Adapted ACR 100	4/11 (36.4)

Source：G1302 試験 W48-Table 14.2-1.3

n=Number of subjects who responded.

N=The total number of subjects in the treatment group.

M=The total number of subjects evaluable.

Table 6-24 Successful oral corticosteroid tapering by visit after Week 8（G1302 試験 W48, FAS-S）

Visit	Successful oral steroid tapering	ACZ885 N = 14 n/M (%)
Week 12	Yes	3/14(21.4)
	-Tapered	3/14(21.4)
	-Steroid free	0/14 (0.0)
	No	11/14(78.6)
Week 16	Yes	4/13 (30.8)
	-Tapered	4/13 (30.8)

Visit	Successful oral steroid tapering	ACZ885 N = 14 n/M (%)
	-Steroid free	0/13 (0.0)
	No	9/13 (69.2)
Week 20	Yes	7/13 (53.8)
	-Tapered	7/13 (53.8)
	-Steroid free	0/13 (0.0)
	No	6/13 (46.2)
Week 24	Yes	7/13 (53.8)
	-Tapered	7/13 (53.8)
	-Steroid free	0/13 (0.0)
	No	6/13 (46.2)
Week 28	Yes	7/12 (58.3)
	-Tapered	7/12 (58.3)
	-Steroid free	0/12 (0.0)
	No	5/12 (41.7)
Week 32	Yes	7/11 (63.6)
	-Tapered	6/11 (54.5)
	-Steroid free	1/11 (9.1)
	No	4/11 (36.4)
Week 36	Yes	7/11 (63.6)
	-Tapered	6/11 (54.5)
	-Steroid free	1/11 (9.1)
	No	4/11 (36.4)
Week 40	Yes	6/11 (54.5)
	-Tapered	3/11 (27.3)
	-Steroid free	3/11 (27.3)
	No	5/11 (45.5)
Week 44	Yes	7/11 (63.6)
	-Tapered	3/11 (27.3)
	-Steroid free	4/11 (36.4)
	No	4/11 (36.4)
Week 48	Yes	6/11 (54.5)
	-Tapered	2/11 (18.2)
	-Steroid free	4/11 (36.4)
	No	5/11 (45.5)

Source：G1302 試験 W48-Table 14.2-2.2

n=Number of subjects who are at the corresponding category.
N=Number of subjects who use systemic corticosteroid at baseline and are administered canakinumab at Week 8.
M=The total number of subjects evaluable.
n for Yes is the total number of tapered and steroid free.

Table 6-25　被験者ごとの主要な有効性結果 1，トシリズマブの治療歴有無別（G1302 試験 W48，FAS-S）

	Patients ID	Patients who met primary endpoint	Patients who achieved adapted ACR30			Patients with 30% and more reduction from Baseline in ACR components															
						W8					W28					W48					
			W8	W28	W48	Active joint count	PhGA	PtGA	HAQ-DI	CRP	Active joint count	PhGA	PtGA	HAQ-DI	CRP	Active joint count	PhGA	PtGA	HAQ-DI	CRP
No for pre-treatment with Tocilizumab	[redacted]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	[redacted] 中止例	○	○	—	—	○	○	×	×	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	[redacted]	×	○ a)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	[redacted]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	[redacted]	○	○	○	○	○	○	○	○ b)	○	○	○	○	○ b)	○	○	○	○	○ b)	○
	[redacted]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	[redacted] c) 中止例	○	○	—	—	○	○	○	○	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Yes for pre-treatment with Tocilizumab	[redacted] 中止例	×	×	×	—	×	○	×	○	×	○	×	×	○	×	—	—	—	—	—
	[redacted]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	[redacted] 中止例	×	×	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	[redacted]	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	×	×	○	×	×	×	×	○
	[redacted] c)	×	○ a)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○
	[redacted] c) 中止例	×	×	○	○	○	○	×	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○
	[redacted]	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	○	×	○	×	×	○

Source：G1302 試験 W48-Listing 16.2.1-1.1，Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.6-1.3，Listing 16.2.6-1.5～Listing 16.2.6-1.7，Listing 16.2.6-1.9，Listing 16.2.5-1.5
a) indicates that systemic corticosteroid dose increase and/or iv corticosteroid use before Week 8 for any reason, b) ベースライン時から Week 48 まで継続して HAQ-DI スコアは 0 であった。
c) FAS-P 除外例

—：[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，[redacted]は効果不十分のため Day 181 で投与中止となったため以降の評価はなし。

Table 6-26　被験者ごとの主要な有効性結果 2，トシリズマブの治療歴有無別（G1302 試験 W48，FAS-S）

	Patients ID	Patients who met primary endpoint	Patients with no intermittent fever			Patients who achieved remission or low disease activity in DAS28-CRP		Patients who achieved good response in EULAR criteria	
			W8	W28	W48	W28	W48	W28	W48
No for pre-treatment with Tocilizumab	[redacted]	○	○	○	○	○	○	○	○
	[redacted] 中止例	○	○	—	—	—	—	—	—
	[redacted]	×	○	○	○	○	○	○	○
	[redacted]	○	○	○	○	○	○	○	○
	[redacted]	○	○	○	○	○	○	○	○
	[redacted]	○	○	○	○	○	○	○	○
	[redacted] a) 中止例	○	○	—	—	—	—	—	—
Yes for pre-treatment with Tocilizumab	[redacted] 中止例	×	○	○	—	×	—	×	—
	[redacted]	○	○	○	○	○	○	○	○
	[redacted] 中止例	×	×	○	○	○	×	○	×
	[redacted]	×	○	○	○	×	×	×	×
	[redacted] a)	×	○	○	○	○	○	○	○
	[redacted] a) 中止例	×	×	○	○	×	○	×	○
	[redacted]	×	○	○	○	×	×	×	×

Source：G1302 試験 W48-Listing 16.2.1-1.1，Listing 16.2.6-1.10，Listing 16.2.6-1.11，Listing 16.2.6-1.12，Listing 16.2.5-1.5

a）FAS-P 除外例

—：[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，[redacted]は効果不十分のため Day 181 で投与中止となったため以降の評価はなし。

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
略号一覧 3
1 医薬品への曝露 4
2 有害事象 4
3 臨床検査値の評価 4
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 4
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 4
6 市販後データ 4
7 付録 5
7.1 2.5 に提示した注目すべき有害事象の定義 5
7.2 安全性の結果 6
7.2.1 G1302 試験 6
7.2.2 GDE01T 試験 12
7.2.3 SJIA 併合データ 13

表 一 覧

Table 7-1 注目すべき有害事象の定義（G1302 試験：MedDRA 26.0 版） 5
Table 7-2 注目すべき有害事象の定義（GDE01T 試験，SJIA 併合データ：MedDRA 21.0 版） 5
Table 7-3 重症度別の有害事象発現割合（G1302 試験，SAF） 6
Table 7-4 投与期間別の有害事象発現割合（G1302 試験，SAF） 9
Table 7-5 臨床的に注目すべきバイタルサインの異常値の基準に該当した被験者の割合（G1302 試験，SAF） 12
Table 7-6 曝露期間で調整した 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（GDE01T 試験 Core，SAF-I） 12
Table 7-7 PT 別の副作用発現割合（いずれかの年齢区分で 5%以上）（SJIA 併合データ，SAF） 13
Table 7-8 臨床的に注目すべきバイタルサインの異常値の基準に該当した被験者の割合（SJIA 併合データ，SAF） 14

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)
CMQ	company MedDRA query	—
LLN	lower limit normal	基準値下限
MAS	macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集
PT	preferred term	基本語
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
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
ULN	upper limit normal	基準値上限

本書の安全性評価に関する内容は「2.5 臨床に関する概括評価」と重複するため，これを参照することとした。「2.5 臨床に関する概括評価」に含まない表を本書の付録に示した。

1 医薬品への曝露

「2.5-5.1 安全性評価の計画」参照

2 有害事象

「2.5-5.2 有害事象」参照

3 臨床検査値の評価

「2.5-5.3.1 血液学的検査」及び「2.5-5.3.2 血液生化学的検査及び尿検査」参照

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

「2.5-5.3.3 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」参照

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

「2.5-5.4 特別な患者集団での安全性」参照

6 市販後データ

「2.5-5.5 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性」参照

7 付録

7.1 2.5 に提示した注目すべき有害事象の定義

Table 7-1 注目すべき有害事象の定義（G1302 試験：MedDRA 26.0 版）

注目すべき有害事象	定義
感染症	感染症および寄生虫症（SOC）
日和見感染	日和見感染（CMQ，broad）
好中球減少	造血障害による白血球減少症（SMQ，broad）
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応（SMQ，narrow）
悪性腫瘍	悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ）
薬物誘発性肝障害	薬物誘発性肝障害（CMQ）
マクロファージ活性化症候群（MAS）	MAS（CMQ）
薬剤性過敏症症候群	好酸球増加および全身症状を伴う薬物反応症候群（SMQ，broad）

Source：G1302 試験-Listing 16.1.9-1.1

CMQ：company MedDRA query

Table 7-2 注目すべき有害事象の定義（GDE01T 試験，SJIA 併合データ：MedDRA 21.0 版）

注目すべき有害事象	定義
感染症	感染症および寄生虫症（SOC）
日和見感染	日和見感染（CMQ）
好中球減少	造血障害による白血球減少症（SMQ，broad）
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（CMQ）
悪性腫瘍	悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ）
薬物誘発性肝障害	薬物誘発性肝障害（CMQ）
MAS	MAS（CMQ）

Source：GDE01T 試験-Listing 16.2.7-1.1a

7.2 安全性の結果

7.2.1 G1302 試験

Table 7-3 重症度別の有害事象発現割合（G1302 試験，SAF）

SOC PT	ACZ885 N = 14 Mild n (%)	 Moderate n (%)	 Severe n (%)
合計	6 (42.9)	5 (35.7)	3 (21.4)
血液およびリンパ系障害	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拡大	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
副腎機能不全	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
眼障害	5 (35.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ドライアイ	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼脂	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼下垂	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	9 (64.3)	0 (0.0)	2 (14.3)
小腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
腹部不快感	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃ポリープ	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (35.7)	1 (7.1)	0 (0.0)
胸痛	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT	ACZ885 N = 14 Mild n (%)	 Moderate n (%)	 Severe n (%)
倦怠感	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)
末梢性浮腫	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	3 (21.4)	1 (7.1)	0 (0.0)
肝機能異常	2 (14.3)	1 (7.1)	0 (0.0)
脂肪肝	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	6 (42.9)	3 (21.4)	0 (0.0)
膿瘍	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
COVID-19	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
COVID-19 肺炎	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)
結膜炎	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
上咽頭炎	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
動物による引っかき傷	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中マグネシウム増加	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (21.4)	1 (7.1)	1 (7.1)
スチル病	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)
関節痛	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT	ACZ885 N = 14 Mild n (%)	 Moderate n (%)	 Severe n (%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	2 (14.3)	1 (7.1)	0 (0.0)
譫妄	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
抑うつ気分	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経困難症	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮嚢胞	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	9 (64.3)	3 (21.4)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)
接触皮膚炎	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
異汗性湿疹	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (14.3)	1 (7.1)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)

Source：G1302 試験-Table 14.3.1-1.8

Preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of Severe AEs.

A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the primary system organ class at the maximum severity.

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

MedDRA version 26.0.

Table 7-4 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 (%)
合計	14 (100)	6 (42.9)	5 (35.7)	2 (14.3)	1 (8.3)
血液およびリンパ系障害	3 (21.4)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (16.7)
貧血	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
鉄欠乏性貧血	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
好中球減少症	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拡大	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
副腎機能不全	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
眼障害	5 (35.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (21.4)	2 (16.7)
眼瞼炎	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
結膜出血	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
ドライアイ	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
眼脂	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
眼瞼下垂	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
胃腸障害	11 (78.6)	2 (14.3)	4 (28.6)	2 (14.3)	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)
腹痛	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (8.3)
下痢	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)
口内炎	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (8.3)
腹部不快感	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
消化不良	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
小腸炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃ポリープ	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
痔核	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸出血	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (42.9)	2 (14.3)	2 (14.3)	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)
倦怠感	2 (14.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
胸痛	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
注射部位疼痛	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

	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 (%)
肝胆道系障害	4 (28.6)	1 (7.1)	2 (14.3)	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)
脂肪肝	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
免疫系障害	2 (14.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
アナフィラキシー反応	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
過敏症	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	9 (64.3)	0 (0.0)	3 (21.4)	2 (14.3)	4 (33.3)
上咽頭炎	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (25.0)
蜂巣炎	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (8.3)
結膜炎	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (8.3)
帯状疱疹	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
尿路感染	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)
膿瘍	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
COVID-19	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
COVID-19 肺炎	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
毛包炎	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
皮膚真菌感染	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
インフルエンザ	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
骨髄炎	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
歯周炎	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
肺炎	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
副鼻腔炎	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症	3 (21.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
動物による引っかき傷	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
挫傷	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
創傷	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
血中マグネシウム増加	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (35.7)	1 (7.1)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
スチル病	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
椎間板突出	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
筋痙縮	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

	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 (%)
神経系障害	3 (21.4)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (14.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (8.3)
頭痛	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (8.3)
感覚鈍麻	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
坐骨神経痛	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	3 (21.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (8.3)
譫妄	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
抑うつ気分	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
不眠症	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
尿閉	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
生殖系および乳房障害	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (8.3)
月経困難症	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
子宮嚢胞	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (21.4)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)
咳嗽	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	12 (85.7)	4 (28.6)	2 (14.3)	1 (7.1)	5 (41.7)
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)
ざ瘡	2 (14.3)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	2 (14.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
蕁麻疹	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
接触皮膚炎	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
異汗性湿疹	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
湿疹	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
皮下出血	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

Source：G1302 試験-Table 14.3.1-1.22

Preferred terms are sorted within system organ class 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 causing study treatment discontinuation in multiple intervals is counted only once in the interval of the first AE start.

A subject with same primary system organ class 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.

Table 7-5 臨床的に注目すべきバイタルサインの異常値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 (%)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Any (Low or High)	6/14 (42.9)
	≥ 25% decrease from BL	0/14 (0.0)
	≥ 25% increase from BL	6/14 (42.9)
	Low and High	0/14 (0.0)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Any (Low or High)	10/14 (71.4)
	≥ 25% decrease from BL	1/14 (7.1)
	≥ 25% increase from BL	7/14 (50.0)
	Low and High	2/14 (14.3)
SBP (mmHg) and DBP (mmHg)	High (SBP ≥ 140 and DBP ≥ 90)	2/14 (14.3)
Pulse Rate (beats/min)	Any (Low or High)	0/14 (0.0)
	< 50 bpm with ≥ 15% change from BL	0/14 (0.0)
	≥ 110 bpm with ≥ 15% change from BL	0/14 (0.0)
	Low and High	0/14 (0.0)

Source：G1302 試験-Table 14.3-3.3
m= the total number of subjects with baseline and post baseline values, which is used to calculate the percentage.
BL= Baseline, SBP= Systolic blood pressure, DBP= Diastolic blood pressure

7.2.2 GDE01T 試験

Table 7-6 曝露期間で調整した 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（GDE01T 試験 Core，SAF-I）

SOC PT	ACZ885 N = 21 n/EX (IR)	Placebo N = 15 n/EX (IR)	Any ACZ885 N = 28 n/EX (IR)
合計			
Total	4 /0.115 (34.844)	1 /0.050 (19.829)	5 /0.149 (33.558)
肝胆道系障害			
Total	1 /0.120 (8.347)	0 /0.053 (0.000)	1 /0.155 (6.433)
肝毒性	1 /0.120 (8.347)	0 /0.053 (0.000)	1 /0.155 (6.433)
傷害，中毒および処置合併症			
Total	0 /0.121 (0.000)	1 /0.050 (19.829)	0 /0.156 (0.000)
骨折	0 /0.121 (0.000)	1 /0.051 (19.616)	0 /0.156 (0.000)
手骨折	0 /0.121 (0.000)	1 /0.050 (19.829)	0 /0.156 (0.000)

SOC PT	ACZ885 N = 21 n/EX (IR)	Placebo N = 15 n/EX (IR)	Any ACZ885 N = 28 n/EX (IR)
筋骨格系および結合組織障害			
Total	1 /0.117 (8.528)	0 /0.053 (0.000)	1 /0.153 (6.540)
軟骨軟化症	1 /0.117 (8.528)	0 /0.053 (0.000)	1 /0.153 (6.540)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 /0.117 (8.528)	0 /0.053 (0.000)	1 /0.153 (6.540)
神経系障害			
Total	1 /0.121 (8.279)	0 /0.053 (0.000)	2 /0.155 (12.904)
筋緊張低下	0 /0.121 (0.000)	0 /0.053 (0.000)	1 /0.155 (6.461)
脳虚血	1 /0.121 (8.279)	0 /0.053 (0.000)	1 /0.156 (6.392)
外科および内科処置			
Total	0 /0.121 (0.000)	1 /0.052 (19.113)	0 /0.156 (0.000)
医療機器除去	0 /0.121 (0.000)	1 /0.052 (19.113)	0 /0.156 (0.000)
血管障害			
Total	1 /0.119 (8.428)	0 /0.053 (0.000)	1 /0.154 (6.481)
深部静脈血栓症	1 /0.119 (8.428)	0 /0.053 (0.000)	1 /0.154 (6.481)

Source：GDE01T 試験-Table 14.3.1-1.7

Preferred terms are sorted within primary system organ class in descending order of IR in the Any ACZ885 column.

A patient with multiple events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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.

ACZ885 arm includes ACZ885 week 12 non-responders who discontinued treatment and entered follow-up.

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

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

MedDRA version 21.0 has been used for reporting.

7.2.3 SJIA 併合データ

Table 7-7 PT 別の副作用発現割合（いずれかの年齢区分で 5%以上）（SJIA 併合データ，SAF）

PT	2 - < 12 years N = 321 n	(%)	12 - < 16 years N = 88 n	(%)	>= 16 years N = 36 n	(%)
合計	123	(38.3)	39	(44.3)	16	(44.4)
貪食細胞性組織球症	8	(2.5)	5	(5.7)	3	(8.3)
上咽頭炎	13	(4.0)	4	(4.5)	3	(8.3)
悪心	2	(0.6)	2	(2.3)	3	(8.3)
注射部位反応	11	(3.4)	5	(5.7)	2	(5.6)
咳嗽	11	(3.4)	3	(3.4)	2	(5.6)
口腔咽頭痛	7	(2.2)	3	(3.4)	2	(5.6)
関節痛	3	(0.9)	2	(2.3)	2	(5.6)

	2 - < 12 years N = 321		12 - < 16 years N = 88		>= 16 years N = 36	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	2	(2.3)	2	(5.6)
下痢	7	(2.2)	1	(1.1)	2	(5.6)
回転性めまい	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(5.6)
気道感染	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(5.6)
発熱	9	(2.8)	7	(8.0)	0	(0.0)

Source：SCS Appendix 1-Table 2.1-8a1

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 was used.

PT は 16 歳以上での発現割合降順に提示

Table 7-8 臨床的に注目すべきバイタルサインの異常値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 (%)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	> ULN and increased > 20 in change from baseline	318	71 (22.3)	88	17 (19.3)	36	8 (22.2)
	< LLN and decreased > 20 in change from baseline	318	87 (27.4)	88	27 (30.7)	36	10 (27.8)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	> ULN and increased > 20 in change from baseline	318	61 (19.2)	88	11 (12.5)	36	7 (19.4)
	< LLN and decreased > 20 in change from baseline	318	61 (19.2)	88	14 (15.9)	36	11 (30.6)
Pulse (bpm)	> ULN and increased > 20 in change from baseline	318	47 (14.8)	88	9 (10.2)	36	7 (19.4)
	< LLN and decreased > 20 in change from baseline	318	128 (40.3)	88	18 (20.5)	36	4 (11.1)

Source：SCS Appendix 1-Table 3.4-1a1

n：number of subjects meeting the criterion (i.e. who are abnormal).

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.

% is calculated from the n number in the group.

目次

目次 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 3

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

該当なし

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし

目　次

目　次 2
略号一覧 3
1　生物薬剤学試験 5
2　臨床薬物動態（PK）試験 5
3　臨床薬力学（PD）試験 5
4　有効性及び安全性試験 6
4.1　申請する適応症に関する比較対照試験 6
4.1.1　GDE01T 試験（評価資料） 6
4.2　非対照試験 15
4.2.1　G1302 試験（評価資料）（Week 28 の中間解析） 15
4.2.2　G1302 試験（評価資料）（Week 48 の中間解析） 27
4.3　その他の臨床試験 37

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
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）
AOSD	adult onset still's disease	成人発症スチル病
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）
CRP	c-reactive protein	C 反応性蛋白
DAS	disease activity score	疾患活動性スコア
DMARD	disease modifying anti-rheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定（吸着）法
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
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）
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	—
IL	interleukin	インターロイキン
LLN	lower limit normal	基準値下限
LOCF	last observation carried forward	—
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
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	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
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

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
SOC	system organ class	器官別大分類
ULN	upper limit normal	基準値上限

1 生物薬剤学試験

該当なし

2 臨床薬物動態（PK）試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 GDE01T 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-GDE01T 試験

試験の標題

Multi-centre, placebo-controlled phase II study of canakinumab for the treatment of adult-onset Still's disease (AOSD) including an open-label long-term extension

治験実施医療機関

計 14 医療機関（ドイツ）

試験期間

2012 年 6 月 21 日（最初の被験者の最初の来院日）～2018 年 5 月 4 日（最後の被験者の最終来院日）（早期中止）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

活動性 AOSD 患者を対象として，DAS28-ESR の臨床的に意義のある低下を指標としてカナキヌマブの有効性を検討する。DAS28-ESR の臨床的に意義のある低下は，ベースライン（Visit 1 及び Visit 2 の DAS28-ESR の平均値）から Week 12（12 週間の二重盲検投与期間）での 1.2 を超える低下と定義した。

副次目的

以下を指標にカナキヌマブの有効性及び安全性を評価した。

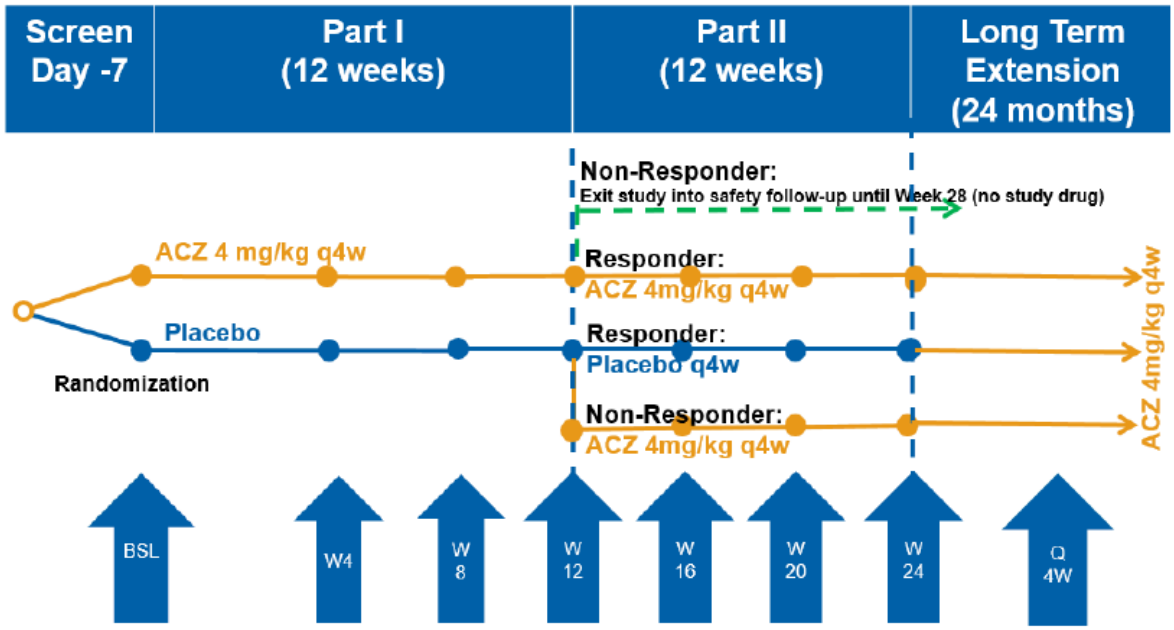
- AOSD 患者におけるカナキヌマブの安全性
- 活動性関節炎を有する AOSD 患者における Week 12 及び Week 24 での ACR 及び EULAR 基準に基づくカナキヌマブの有効性
- DAS28-ESR に基づく低疾患活動性（3.2 未満）又は寛解（2.6 未満）を達成した被験者の割合
- ニュートラルゼロ法を用いた活動性関節炎がみられる関節数の変化
- HAQ-DI 及び SF-36 に基づく健康関連 QOL の変化
- AOSD の皮膚症状及び発熱の発現頻度の改善

- 炎症マーカー（CRP，ESR，フェリチン）の変化
- 予測バイオマーカー（mRNA，タンパク）（バイオマーカーのサブ試験での任意検査とした）

試験方法

本治験は活動性関節炎を有する AOSD 患者 36 名を対象とした第 II 相のランダム化，プラセボ対照，二重盲検，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。Core 期のパート I ではランダム化された治験薬（カナキヌマブ 4 mg/kg 又は対応するプラセボ，1 回の最高用量は 300 mg）を盲検下で 4 週間隔，計 12 週間皮下投与した。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，Week 12 で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，Week 28 まで安全性を追跡調査した。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，12 週間投与を継続した。

Figure 4-1　　試験デザイン（GDE01T 試験）



Source：GDE01T 試験-Figure 9-1

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。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：68 名（カナキヌマブ群 34 名，プラセボ群 34 名）

本試験は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早期中止された。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 18 歳以上 75 歳以下で Yamaguchi の基準に基づき AOSD と診断された成人男女患者
- スクリーニング時の DAS28-ESR スコアが 3.2 以上で，かつスクリーニング時及びベースライン時に圧痛関節数及び腫脹関節数がそれぞれ 4 箇所以上の活動性関節炎を有する患者
- NSAID，グルココルチコイド，又は DMARD の治療を受けている患者は投与量が一定であること

用量及び投与方法

治験薬としてカナキヌマブ又はプラセボを 4 mg/kg，4 週間隔で皮下投与した。1 回の最高用量は 300 mg とした。

投与（観察）期間

スクリーニング期：7 日以内

Core 期パート I：12 週

Core 期パート II：12 週

Long term extension（LTE）期：24 ヵ月

評価項目

有効性

DAS28-ESR（主要評価項目），EULAR 基準に基づく疾患活動性，ACR 評価基準，Modified ACR 評価基準，炎症マーカー（ESR，CRP，フェリチン），活動性関節数，疾患活動性（寛解），健康関連 QOL（HAQ-DI 及び SF-36）

安全性

有害事象，重篤な有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体検査，抗カナキヌマブ抗体

PK/PD

ELISA 法により測定した血清中カナキヌマブ濃度及び総 IL-1β 濃度（遊離 IL-1β とカナキヌマブに結合した IL-1β の合計）

統計手法

（1）解析対象集団

- 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
  - 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
- 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

（2）有効性

有効性の主要評価項目は，Week 12 に DAS28-ESR がベースラインから 1.2 を超える低下が認められた被験者（レスポンダー）の割合とした。パート I の DAS28-ESR に基づくレスポンダーの割合に関し，帰無仮説（カナキヌマブがプラセボに対し優越性がない）に対して，片側 Fisher's exact test（有意水準は片側 2.5%）を用いて，ACZ885 群とプラセボ群を比較した。パート I の有効性の主要解析及び副次解析は FAS-I を対象とした。

以下の有効性評価項目に対して，二値変数及びカテゴリー変数の副次変数を来院ごとに定義して算出した；DAS28-ESR スコア，DAS28-ESR による疾患活動性，EULAR 基準による DAS28-ESR 改善率，ACR20 達成率，Modified ACR 達成率，DAS28-CRP 改善率，及び発熱の有無。二値変数は片側 Fisher's exact test を，カテゴリー変数及び非二値変数は両側 Fisher's exact test を用いて解析した。これらの変数に関して群間比較した。

（3）安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA version 21.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。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。

試験成績

本試験は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早期中止された。

被験者の内訳

- 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）。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）を完了した。
- ACZ885 群の 12/17 名（70.6%），プラセボ群の 11/14 名（78.6%）がパート II に移行し，計 23 名全例がパート II（12 週間）を完了した。LTE 期には 7 名（ACZ885 群：4 名，プラセボ群：3 名）が移行した。

解析したデータセット

ランダム化された 36 名（ACZ885 群 19 名，プラセボ群 17 名）のうち，プラセボ群の 2 名が Week 4 に ACZ885 を誤投与されたため，この 2 名は FAS-I ではプラセボ群，SAF-I では ACZ885 群として評価した。また，ACZ885 群の 1 名は組入れ後に診断名が Whipple 病に変更されたため FAS-I から除外したが，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。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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。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，AOSD の疾患活動性は中程度から高度であった。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。75%の被験者が生物学的製剤の治療歴を有していた。

有効性の結果

（1）主要評価項目

- 主要評価項目である 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）。

（2）副次評価項目

- 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，ACZ885 群では Week 12 まで一貫してプラセボ群に比べて低値で推移した。

- DAS28-CRP スコア，圧痛関節数，及び腫脹関節数の平均値は Week 4 にはプラセボ群に比べて ACZ885 群で顕著に低下し，ACZ885 群では Week 12 まで一貫してプラセボ群に比べて低値で推移した。
- ACR20/30/50/70 達成率は，Week 12 までのいずれの評価時点でも，ACZ885 群はプラセボ群と比較して高かった。
- DAS28-ESR による疾患活動性は，Week 12 に「DAS28-ESR < 2.6」（寛解）となった被験者の割合は，ACZ885 群（6/18 名，33.3%）でプラセボ群（2/17 名，11.8%）と比較して高かった。また，Week 12 に extended remission（DAS28-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（4/18 名，22.2%）でプラセボ群（2/17 名，11.8%）と比較して高かった。
- EULAR 基準による DAS28-ESR 改善率での 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。
- Week 12 の CRP 及び ESR の平均値は，ACZ885 群でプラセボ群に比べて低かった。一方，フェリチン値は ACZ885 群でプラセボ群に比べてわずかに高かったが，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）。
- ベースライン時及び Week 12 の HAQ-DI スコアの平均値は両群で同程度であった。
- 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が，精神的サマリースコアの平均値はプラセボ群に比べて ACZ885 群で低かった。Week 12 の精神的サマリースコアの LS mean は両群で同程度（ACZ885 群：47.17，プラセボ群：46.72，以下同順）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）。
- AOSD 患者におけるカナキヌマブの PK プロファイルは，SJIA 及び他の既承認の適応症における PK プロファイルと同様であった。また，曝露-反応関係は体重が重い患者（75 kg 超）と体重が低い患者（75 kg 以下）で同程度であることが示唆された。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

- 二重盲検期であるパート I での曝露期間の平均値は，群間で均衡していた（ACZ885 群 106 日，プラセボ群 108 日）。
- Core 期（パート I 及び II）全体での曝露期間の平均値は，パート II でプラセボ群のノンレスポンダーがカナキヌマブに切り替え，さらに 2 名が Week 4 にカナキヌマブが誤投与された結果，両剤で異なった（Any ACZ885 群 203.8 日，プラセボ群 129.6 日）。同様に，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）。

（2）有害事象

- パートIでは両群の多くの被験者で有害事象が1件以上みられ，有害事象発現割合はプラセボ群（66.7%，10/15名）に比べてACZ885群（90.5%，19/21名）で高かった。
- パートIで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%，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%，20.0%），「胃腸障害」（28.6%，20.0%）であった。
- パートIでいずれかの群で10%超にみられたPT別有害事象は，スチル病（ACZ885群23.8%，プラセボ群6.7%，以下同順），上咽頭炎（14.3%，20.0%），下痢（9.5%，13.3%），頭痛（4.8%，20.0%），視力障害（4.8%，13.3%），及び疲労（4.8%，13.3%）であった。
- コア期での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（418.4）に比べてAny ACZ885群（859.0）で高かった。
- 本試験で死亡の報告はなかった。
- パートIで，重篤な有害事象はACZ885群の3名（14.3%）にみられ，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。プラセボ群ではみられなかった。
- パートII又はLTE期で，重篤な有害事象は3名にみられた。このうち1名はパートIでACZ885群であった（深部静脈血栓症）。他2名はパートIでプラセボ群であり，パートII以降にカナキヌマブ投与に切り替えた被験者であった［手骨折，骨折，及び医療機器除去（プラセボ投与中）並びに急性胆嚢炎，胆嚢炎，及び上腹部痛（カナキヌマブ投与中）1名，筋緊張低下（カナキヌマブ投与中）1名］。
- 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。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。
- 注目すべき有害事象を検討した結果，新たな安全性の懸念は示されなかった。
- 本試験でADA陽性の被験者はみられなかった。

4.1.1.1 GDE01T 試験（付録）

Table 4-1 有害事象発現割合（GDE01T パート I，SAF-I）

SOC	ACZ885 N = 21		Placebo N = 15	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	19	(90.5)	10	(66.7)
耳および迷路障害	1	(4.8)	0	(0.0)
耳鳴	1	(4.8)	0	(0.0)
内分泌障害	1	(4.8)	0	(0.0)
クッシング様症状	1	(4.8)	0	(0.0)
眼障害	3	(14.3)	2	(13.3)
眼瞼浮腫	2	(9.5)	0	(0.0)
視力障害	1	(4.8)	2	(13.3)
胃腸障害	6	(28.6)	3	(20.0)
下痢	2	(9.5)	2	(13.3)
悪心	2	(9.5)	1	(6.7)
腹痛	1	(4.8)	0	(0.0)
下腹部痛	1	(4.8)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(9.5)	3	(20.0)
疲労	1	(4.8)	2	(13.3)
末梢性浮腫	1	(4.8)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	1	(6.7)
肝胆道系障害	1	(4.8)	0	(0.0)
肝毒性	1	(4.8)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	6	(28.6)	6	(40.0)
上咽頭炎	3	(14.3)	3	(20.0)
丹毒	1	(4.8)	0	(0.0)
感染	1	(4.8)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(4.8)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	1	(6.7)
帯状疱疹	0	(0.0)	1	(6.7)
中耳炎	0	(0.0)	1	(6.7)
歯膿瘍	0	(0.0)	1	(6.7)
尿路感染	0	(0.0)	1	(6.7)
傷害，中毒および処置合併症	1	(4.8)	0	(0.0)
半月板損傷	1	(4.8)	0	(0.0)
臨床検査	2	(9.5)	0	(0.0)
肝酵素上昇	2	(9.5)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	1	(4.8)	0	(0.0)
肥満	1	(4.8)	0	(0.0)

SOC PT	ACZ885 N = 21 n	(%)	Placebo N = 15 n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	7	(33.3)	3	(20.0)
スチル病	5	(23.8)	1	(6.7)
関節痛	2	(9.5)	1	(6.7)
軟骨軟化症	1	(4.8)	0	(0.0)
膝蓋大腿関節痛症候群	1	(4.8)	0	(0.0)
滑膜炎	1	(4.8)	0	(0.0)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(6.7)
神経系障害	2	(9.5)	3	(20.0)
脳虚血	1	(4.8)	0	(0.0)
頭痛	1	(4.8)	3	(20.0)
精神障害	3	(14.3)	2	(13.3)
感情不安定	1	(4.8)	0	(0.0)
幻覚	1	(4.8)	0	(0.0)
睡眠障害	1	(4.8)	1	(6.7)
うつ病	0	(0.0)	1	(6.7)
腎および尿路障害	2	(9.5)	0	(0.0)
血尿	1	(4.8)	0	(0.0)
尿意切迫	1	(4.8)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(4.8)	0	(0.0)
月経困難症	1	(4.8)	0	(0.0)
不規則月経	1	(4.8)	0	(0.0)
頻発月経	1	(4.8)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(4.8)	0	(0.0)
鼻漏	1	(4.8)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	4	(19.0)	2	(13.3)
ざ瘡	1	(4.8)	0	(0.0)
脱毛症	1	(4.8)	1	(6.7)
そう痒症	1	(4.8)	0	(0.0)
そう痒性皮疹	1	(4.8)	0	(0.0)
皮膚亀裂	1	(4.8)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(6.7)
血管障害	2	(9.5)	0	(0.0)
潮紅	1	(4.8)	0	(0.0)
血腫	1	(4.8)	0	(0.0)

Source：GDE01T 試験-Table 14.3.1-1.1

PT are sorted within primary SOC in descending order of frequency in ACZ885 column.

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

A patient with multiple AEs within a primary SOC is counted only once in the total row.

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

MedDRA version 21.0 was used for reporting.

4.2 非対照試験

4.2.1 G1302 試験（評価資料）（Week 28 の中間解析）

添付資料番号：5.3.5.2-1-G1302 試験

試験の標題

An open-label, single-arm, active-treatment study to evaluate efficacy and safety of canakinumab (ACZ885) administered for at least 48 weeks in Japanese patients with Adult Onset Still's Disease (AOSD)

治験実施医療機関

計 18 医療機関（日本）

試験期間

2021 年 3 月 30 日（最初の被験者の最初の来院日）～本報告時点で進行中

データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Week 28 の中間解析での最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

- Week 8 の Adapted ACR30 達成率を指標として，カナキヌマブの有効性を評価する。

副次目的

- Week 8～Week 28 までのステロイドの減量に対するカナキヌマブの影響をステロイドの減量達成基準に基づいて評価する。
- Adapted ACR30/50/70/90/100 達成率を指標として，カナキヌマブの有効性を経時的に評価する。
- SFS を指標としてカナキヌマブの有効性を経時的に評価する。
- Adapted ACR コンポーネントを指標として，カナキヌマブの有効性を経時的に評価する。
- Week 8 以降のステロイド減量に対するカナキヌマブの影響を経時的に評価する。
- 皮疹に対するカナキヌマブの有効性を経時的に評価する。
- DAS28-CRP を指標としてカナキヌマブの有効性を経時的に評価する。
- カナキヌマブの安全性及び忍容性を評価する。
- カナキヌマブの薬物動態／薬力学を評価する。
- カナキヌマブの免疫原性を評価する。

試験方法

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。スクリーニング期に適格と判断された被験者は，治療期に治験薬（カナキヌマブ）の投与を開始した。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のいずれか早い時点まで継続することとした。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：21 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 16 歳以上の日本人の男女患者
- Yamaguchi の基準に基づき AOSD と診断され，かつ発症年齢が 16 歳以上である患者
- ベースライン時に以下のすべての疾患活動性を有する患者；
  - ベースライン前 1 週間以内に AOSD による発熱（体温 38°C 超）が 1 日以上認められる
  - 2 関節以上に活動性関節炎（圧痛関節数又は腫脹関節数）が認められる
  - CRP ≥ 10 mg/L
- 2 週間を超えるステロイド投与（プレドニゾロン換算 0.4 mg/kg/日以上）で十分な効果が得られなかった患者

用量及び投与方法

治験薬としてカナキヌマブ 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。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 28 日間

治療期：Day 1 から本剤の承認・市販時又は本治験の中止時（いずれか早い方）まで

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- Week 8 の Adapted ACR30 達成率

（2）副次評価項目

- Week 28 のステロイドの減量に成功した被験者の割合

- Day 15 以降の各評価時点での Adapted ACR30/50/70/90/100 達成率
- Day 15 以降の各評価時点での SFS（総スコア及び各コンポーネント）のベースラインからの変化量
- Day 15 以降の各評価時点での Adapted ACR コンポーネントのベースラインからの変化量
- Week 8 以降の各評価時点でのステロイド投与量のベースラインからの変化量
- 各評価時点での皮疹（定型／非定型）の有無
- Day 15 以降の各評価時点での DAS28-CRP のベースラインからの変化量
- ベースライン時，Week 24，Week 48，及び以降治験終了まで 24 週ごとの抗カナキヌマブ抗体価

安全性

有害事象，重篤な有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，免疫原性

PK/PD

血清中カナキヌマブ濃度及び総 IL-1β 値（遊離 IL-1β とカナキヌマブに結合した IL-1β の合計）の推移

統計手法

中間解析は，すべての被験者が Week 28 を完了した後，及びすべての被験者が Week 48 を完了した後の計 2 回実施することとした。また，最終解析はすべての被験者が本治験を完了した後に実施することとした。なお，本試験で被験者の組入れが難航したことから，目標被験者数（21 名）の集積は見込めないと判断し，目標被験者数到達前にデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）し解析した。

（1）解析対象集団

- 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（有効性の主解析対象集団）：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
  - FAS-S（有効性の補助的解析の対象集団）：治験薬の投与を 1 回以上受け，かつデータカットオフ時点で Week 28 の評価を完了又は中止していた被験者
- 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

（2）有効性

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 4-2）。

Table 4-2 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。

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）。

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～Week 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（Table 4-3）。

Table 4-3 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
- 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

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。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］。

（3）安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA version 26.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。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。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。

（4）PK/PD

PK パラメータは被験者及び来院別に一覧に示した。要約統計量は，FAS を対象とする算術及び幾何平均値，SD，算術及び幾何変動係数（CV），中央値，最小値，並びに最大値等を含めた。

試験成績

被験者の内訳

- 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。

解析したデータセット

- 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 及び 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。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

- 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。

有効性の結果

（1）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）。

（2）副次評価項目

- 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）。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。
- 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。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-P における 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。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。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。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。
- FAS-P におけるステロイドの 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。
- 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。また，当該割合は皮疹の定型・非定型を問わず低下した。

- FAS-P における 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。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。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。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

- 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。

（2）有害事象

- 全被験者（14 名）に 1 件以上の有害事象が認められた。
- 最も発現割合が高かった SOC 別有害事象は「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。
- 最も発現割合が高かった PT 別有害事象は上咽頭炎（28.6%）であり，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 21.4%）であった。
- 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）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。
- 死亡の報告はなかった。
- 重篤な有害事象発現割合は 42.9%（6/14 名）であった。内訳は，小腸炎（1 名），腸出血（1 名），肺炎（1 名），蜂巣炎，骨髄炎，COVID-19 肺炎，及び腰部脊柱管狭窄症（1 名，同一被験者），発疹及び肝機能異常（1 名，同一被験者），COVID-19 及びスチル病（1 名，同一被験者）であった。
- 投与中止に至った有害事象は小腸炎（1 件，重篤な有害事象）のみであった。試験中止後に事象は消失した。
- 注目すべき有害事象を検討した結果，新たな安全性の懸念は示されなかった。

（3）臨床検査及びその他の安全性評価項目

- 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。

- 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。
- Hy's law 基準に合致した被験者はいなかった。
- 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。
- ADA 陽性の被験者はみられなかった。

PK/PD の結果

- Week 12 及び Week 24 のトラフ時の平均血清中カナキヌマブ濃度はそれぞれ 25500 ng/mL 及び 40800 ng/mL であった。
- 総 IL-β 値は，ベースラインでは定量限界（0.299 pg/mL）以下の検体が多かったが，平均値は 0.254 pg/mL であった。Day 3 の総 IL-β 値（平均値）は 63.9 pg/mL であり，その後の来院では 31.1 から 80.3 pg/mL の範囲で変動した。

4.2.1.1 G1302 試験（付録）

Table 4-4 有害事象発現割合（G1302 試験，SAF）

SOC PT	ACZ885 N = 14 n (%)
合計	14 (100)
血液およびリンパ系障害	3 (21.4)
貧血	1 (7.1)
鉄欠乏性貧血	1 (7.1)
好中球減少症	1 (7.1)
心臓障害	1 (7.1)
心拡大	1 (7.1)
内分泌障害	1 (7.1)
副腎機能不全	1 (7.1)
眼障害	5 (35.7)
眼瞼炎	1 (7.1)
結膜出血	1 (7.1)
アレルギー性結膜炎	1 (7.1)
ドライアイ	1 (7.1)
眼脂	1 (7.1)
眼瞼下垂	1 (7.1)
胃腸障害	11 (78.6)
齲歯	3 (21.4)
悪心	3 (21.4)
腹痛	2 (14.3)
下痢	2 (14.3)
口内炎	2 (14.3)
腹部不快感	1 (7.1)
上腹部痛	1 (7.1)
消化不良	1 (7.1)
小腸炎	1 (7.1)
胃ポリープ	1 (7.1)
痔核	1 (7.1)
腸出血	1 (7.1)
嘔吐	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (42.9)
末梢性浮腫	3 (21.4)
倦怠感	2 (14.3)
胸痛	1 (7.1)
注射部位疼痛	1 (7.1)
発熱	1 (7.1)

SOC PT	ACZ885 N = 14 n (%)
肝胆道系障害	4 (28.6)
肝機能異常	3 (21.4)
脂肪肝	1 (7.1)
免疫系障害	2 (14.3)
アナフィラキシー反応	1 (7.1)
過敏症	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	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)
傷害，中毒および処置合併症	3 (21.4)
動物による引っかき傷	1 (7.1)
挫傷	1 (7.1)
創傷	1 (7.1)
臨床検査	1 (7.1)
血中マグネシウム増加	1 (7.1)
代謝および栄養障害	1 (7.1)
コントロール不良の糖尿病	1 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	5 (35.7)
スチル病	2 (14.3)
関節痛	1 (7.1)
椎間板突出	1 (7.1)
腰部脊柱管狭窄症	1 (7.1)
筋痙縮	1 (7.1)
肩回旋筋腱板症候群	1 (7.1)
神経系障害	3 (21.4)
浮動性めまい	2 (14.3)
頭痛	2 (14.3)

SOC PT	ACZ885 N = 14 n (%)
感覚鈍麻	1 (7.1)
坐骨神経痛	1 (7.1)
精神障害	3 (21.4)
譫妄	1 (7.1)
抑うつ気分	1 (7.1)
不眠症	1 (7.1)
腎および尿路障害	1 (7.1)
尿閉	1 (7.1)
生殖系および乳房障害	2 (14.3)
月経困難症	1 (7.1)
子宮嚢胞	1 (7.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (21.4)
咳嗽	1 (7.1)
鼻出血	1 (7.1)
間質性肺疾患	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	12 (85.7)
そう痒症	3 (21.4)
発疹	3 (21.4)
ざ瘡	2 (14.3)
薬疹	2 (14.3)
蕁麻疹	2 (14.3)
接触皮膚炎	1 (7.1)
異汗性湿疹	1 (7.1)
湿疹	1 (7.1)
皮下出血	1 (7.1)
丘疹性皮疹	1 (7.1)
脂漏性皮膚炎	1 (7.1)
皮膚剥脱	1 (7.1)

Source：G1302 試験-Table 14.3.1-1.2

Preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.

A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

MedDRA version 26.0.

Table 4-5 副作用発現割合（G1302 試験，SAF）

SOC PT	ACZ885 N = 14 n (%)
合計	7 (50.0)
胃腸障害	2 (14.3)
腹部不快感	1 (7.1)
下痢	1 (7.1)
口内炎	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (14.3)
注射部位疼痛	1 (7.1)
倦怠感	1 (7.1)
免疫系障害	1 (7.1)
過敏症	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	4 (28.6)
帯状疱疹	2 (14.3)
COVID-19	1 (7.1)
COVID-19 肺炎	1 (7.1)
蜂巣炎	1 (7.1)
骨髄炎	1 (7.1)
肺炎	1 (7.1)
尿路感染	1 (7.1)
神経系障害	1 (7.1)
頭痛	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1)
発疹	1 (7.1)

Source：G1302 試験-Table 14.3.1-1.16

Preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.

A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

MedDRA version 26.0.

4.2.2 G1302 試験（評価資料）（Week 48 の中間解析）

添付資料番号：5.3.5.2-1-G1302 試験 W48

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）の有効性，安全性，及び PK/PD の結果を要約する。

試験成績

被験者の内訳

- 本試験には 14 名が組み入れられ，14 名全員に治験薬が投与された。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 3 名は Week 28 のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）までに中止し（4.2.1 項），残る 2 名は Week 28 以降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。なお，14 名中 11 名が Week 48 の評価を完了した。

解析したデータセット

- 治験薬が投与された 14 名を FAS-S（有効性解析対象集団）及び SAF（安全性解析対象集団）とした。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS-S の人口統計学的データ及び他の基準値の特性は 2.5-Table 4-14 に示した。

有効性の結果

（1）副次評価項目

FAS-S での Week 48 の中間解析での有効性に関する解析結果の要約を Table 4-6～Table 4-8 に示し，それらの結果の要約を以下に示す。いずれの評価項目でも，Week 28 で認められた効果は Week 48 まで持続した。

- ステロイドの 1 日投与量は，ステロイドの減量又は中止が可能となる Week 12 から減少し，減少の程度は Week 48 まで増加した。
- Adapted ACR30/50/70/90/100 達成率は，Week 28 以降 Week 48 まで概ね安定して推移した。
- PhGA，PtGA，及び HAQ-DI の中央値は，Week 28 でベースラインから 80%以上の改善が認められ，その効果は Week 48 まで持続した。
- 活動性関節炎数の中央値は，Week 28 でベースラインから 100%の改善が認められ，その効果は Week 48 まで持続した。
- CRP の中央値は，Week 28 でベースラインから 98%以上の改善が認められ，その効果は Week 48 まで持続した。
- DAS28-CRP の中央値は，Week 28 でベースラインから 60%以上の改善が認められ，その効果は Week 48 まで持続した。

- SFS の合計スコアの中央値は，Week 28 でベースラインから 100%の改善が認められ，その効果は Week 48 まで持続した。
- 発熱及び皮疹が認められた被験者の割合は，Week 28 でそれぞれ 0%及び 8.3%であり，その効果は Week 48 まで概ね持続した。

Table 4-6 Adapted ACR response の要約（G1302 試験 W48，FAS-S）

	Week 8 n/M (%)	Week 28 n/M (%)	Week 48 n/M (%)
aACR 30 response	9/14 (64.3)	9/12 (75.0)	9/11 (81.8)
aACR 50 response	8/14 (57.1)	9/12 (75.0)	9/11 (81.8)
aACR 70 response	8/14 (57.1)	7/12 (58.3)	8/11 (72.7)
aACR 90 response	7/14 (50.0)	7/12 (58.3)	7/11 (63.6)
aACR 100 response	3/14 (21.4)	4/12 (33.3)	4/11 (36.4)

Source：G1302 試験 W48-Table 14.2-1.3

n = number of patients who responded.

M = total number of patients evaluable.

Table 4-7 有効性結果の要約 1（G1302 試験 W48，FAS-S）

	Baseline [a)] (n=14)	Week 8 (% change from BL) (n=14)	Week 28 (% change from BL) (n=12)	Week 48 (% change from BL) (n=11)
Adapted ACR コンポーネント				
PhGA (VAS mm)	68.0 (51 - 90)	−86.03 (−100.0 - −39.4)	−93.32 (−100.0 - −15.7)	−88.52 (−100.0 - −29.7)
PtGA (VAS mm)	77.0 (26 - 100)	−39.98 (−100.0 - 22.1)	−83.98 (−100.0 - −9.0)	−75.00 (−100.0 - −6.0)
HAQ-DI	1.6250 (0.000 - 2.250)	−61.54 (−100.0 - 0.0) (n=13) [b)]	−94.12 (−100.0 - 5.6) (n=11) [b)]	−97.06 (−100.0 - −5.6) (n=10) [b)]
Number of active joints (tender and/or swollen)	9.5 (2 - 66)	−96.15 (−100.0 - 25.0)	−100.00 (−100.0 - 0.0)	−100.00 (−100.0 - 9.1)
- Number of swollen joints	4.0 (0 - 9)	−100.00 (−100.0 - 12.5)	−100.00 (−100.0 - −60.0)	−100.00 (−100.0 - −80.0)
- Number of tender joints	9.0 (2 - 66)	−100.00 (−100.0 - 12.5)	−100.00 (−100.0 - 0.0)	−100.00 (−100.0 - 20.0)
Standardized CRP (mg/L)	260.7143 (75.000 - 1080.714)	−97.70 (−100.0 - 17.5)	−98.70 (−100.0 - 72.0)	−98.83 (−100.0 - −69.3)
DAS28-CRP	6.111 (4.13 - 7.37)	−56.24 (−80.9 - 2.6)	−63.45 (−82.1 - −24.7)	−67.30 (−83.4 - −13.8)
Ferritin (µg/L)	1302.55 (25.1 - 19043.2)	−81.10 (−99.2 - 255.9)	−89.27 (−99.5 - −27.6)	−89.30 (−99.6 - −12.7)
Systemic feature score	4.0 (2 - 8)	−83.75 (−100.0 - −40.0)	−100.00 (−100.0 - −50.0)	−100.00 (−100.0 - −50.0)
ステロイドの 1 日投与量（mg/日）	20.00 (10.0 - 30.0)	−25.0 [c)] (−50.0 - 150.0)	−56.25 (−95.0 - 50.0)	−87.50 (−100.0 - 200.0)
健康関連 QOL				
EQ-5D	50.0 (20 - 90)	47.43 (0.0 - 350.0)	56.67 (−11.7 - 330.0)	50.00 (−18.3 - 350.0)
SF-36	43.49 (12.8 - 59.3)	16.12 (−8.5 - 290.9)	31.05 (−5.1 - 161.9)	29.95 (−7.0 - 118.9)

	Baseline [a)] (n=14)	Week 8 (% change from BL) (n=14)	Week 28 (% change from BL) (n=12)	Week 48 (% change from BL) (n=11)
バイオマーカー				
IL-6 (ng/L)	35.550 (7.93 - 224.74)	−92.73 (−99.8 - 3.1)	—	−97.29 (−99.6 - −72.4)
IL-18 (ng/L)	68671.500 (270.83 - 96000.00)	−45.83 (−94.7 - 50.1)	—	−68.02 (−99.8 - 6.0)

Source：G1302 試験 W48-Table 14.2-2.3, Table 14.2-3.1, Table 14.2-4.1, Table 14.2-5.1, Table 14.2-6.1, Table 14.2-7.1，Table 14.2-10.1, Table 14.2-12.1，Table 14.2-15.1，Table 14.2-15.2，Table 14.2-16.1，Table 14.2-17.1，Table 14.2-18.1，Table 14.2-20.1，Table 14.2-21.1

a) median (min – max)

b) 被験者[redacted] はベースライン時から Week 48 まで継続して HAQ-DI スコアは 0 であり，ベースラインからの変化率の算出から除外した。

c) Week 12 の結果（ステロイドの減量又は中止は Week 8 以降に可能としていたため）

Table 4-8 有効性結果の要約 2（G1302 試験 Week 48，FAS-S）

	Baseline n/M (%) [a)]	Week 8 n/M (%) [a)]	Week 28 n/M (%) [a)]	Week 48 n/M (%) [a)]
Presence of intermittent fever	14/14 (100.0)	2/14 (14.3)	0/12 (0.0)	0/11 (0.0)
Rash				
Present	9/14 (64.3)	2/14 (14.3)	1/12 (8.3)	2/11 (18.2)
Typical	4/14 (28.6)	0/14 (0.0)	0/12 (0.0)	0/11 (0.0)
Atypical	8/14 (57.1)	2/14 (14.3)	1/12 (8.3)	2/11 (18.2)
DAS28-CRP による疾患活動性				
High disease activity	10/14(71.4)	2/14(14.3)	1/12(8.3)	1/11(9.1)
Moderate disease activity	4/14(28.6)	4/14(28.6)	3/12(25.0)	2/11(18.2)
Low disease activity	0/14(0.0)	1/14(7.1)	1/12(8.3)	1/11(9.1)
Remission	0/14(0.0)	7/14(50.0)	7/12(58.3)	7/11(63.6)
EULAR response				
Good response	—	8/14(57.1)	8/12(66.7)	8/11(72.7)
Moderate response		5/14(35.7)	4/12(33.3)	3/11(27.3)
No response		1/14(7.1)	0/12(0.0)	0/11(0.0)
Successful oral corticosteroid tapering				
Yes	—	3/14(21.4) [b)]	7/12(58.3)	6/11(54.5)
-Tapered		3/14(21.4) [b)]	7/12(58.3)	2/11(18.2)
-Steroid free		0/14(0.0) [b)]	0/12(0.0)	4/11(36.4)
Prednisone equivalent dose tapered to below 5 mg/day				
Yes	—	0/14(0.0) [b)]	4/12(33.3)	6/11(54.5)

Source：G1302 試験 W48-Table 14.2-2.2，Table 14.2-2.7，Table 14.2-8.1，Table 14.2-9.1，Table 14.2-10.2，Table 14.2-11.1

a) n = number of patients who responded. M = total number of patients evaluable.

b) Week 12 の結果（ステロイドの減量又は中止は Week 8 以降に可能としていたため）

安全性の結果

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

Table 4-9 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.

（1）治験薬の曝露状況

- 治験薬投与期間の中央値（範囲）は 648.5（84～1009）日であり，投与回数の中央値（範囲）は 23.5（3～37）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 78.6%であった。

（2）有害事象

- 全被験者（14 名）に 1 件以上の有害事象が認められた。
- 最も発現割合が高かった SOC 別有害事象は「皮膚および皮下組織障害」及び「感染症および寄生虫症」（85.7%）であり，次いで「胃腸障害」（78.6%）であった。
- 最も発現割合が高かった PT 別有害事象は上咽頭炎（42.9%）であり，次いで齲歯，悪心，及びスチル病（各 28.6%）であった。

- 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）が最も多かった有害事象は上咽頭炎及びスチル病（各 7 件）であり，次いでそう痒症（6 件）であった。
- 死亡の報告はなかった。
- 重篤な有害事象の発現割合は 42.9%（6/14 名）と Week 28 の中間解析時と同じであり，同一被験者での新たな事象の報告があった。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。

Table 4-10　　重篤な有害事象一覧（G1302 試験 W48，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
	4[redacted]/F	スチル病	855	8	MOD	2	2	1	2
JPN[redacted]	7[redacted]/F	蜂巣炎	408	49	MOD	1	4	1	2
	7[redacted]/F	骨髄炎	408	49	MOD	1	4	1	2
	7[redacted]/F	COVID-19 肺炎	439	18	MOD	1	2	1	2
	7[redacted]/F	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
	6[redacted]/F	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
	2[redacted]/F	スチル病	58	17	SEV	2	2	1	2
	2[redacted]/F	スチル病	432	継続中	SEV	2	5	1	1

Source：G1302 試験 W48-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
MedDRA version 26.1.

- 投与中止に至った有害事象は 2 名（14.3%）認められ，Week 28 の中間解析以降に認められた事象はスチル病（重篤な有害事象）1 名のみであった。
- 注目すべき有害事象を検討した結果，新たな安全性の懸念は示されなかった。
  - 「感染症」（SOC：感染症および寄生虫症）の発現割合は 85.7%（12/14 名）であり，Week 28 の中間解析時［64.3%（9/14 名）］より高かった。2 名以上に発現した事象は，上咽頭炎（6 名，42.9%），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。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。Week 28 の中間解析以降に新たな重篤事象は認められなかった。「日和見感染」は認められなかった。

- Week 28 の中間解析時以降に新たな「好中球減少」，「アナフィラキシー反応」，「薬物誘発性肝障害」，及び「MAS」は認められなかった。
- 「悪性腫瘍」及び「薬剤性過敏症症候群」は認められなかった。

（3）臨床検査及びその他の安全性評価項目

- 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好中球数増加（ULN の 1.2 倍以上）（57.1%）であり，次いでリンパ球数減少（LLN 未満）（55.6%），好中球数減少（LLN の 0.9 倍以下）（42.9%）であった。
- 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，いずれかが ULN の 5 倍超）（各 25.0%）であった。
- Hy’s law 基準に合致した被験者はいなかった。
- 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。

PK/PD の結果

- Week 36 及び Week 48 のトラフ時の平均血清中カナキヌマブ濃度はそれぞれ 39600 ng/mL 及び 40800 ng/mL で，Week 24（38000 ng/m）と同程度であった（G1302 試験 W48-Table 14.2-3.1）。
- 総 IL-β 値の平均値は，ベースラインで 0.254 pg/mL で，その後は 63.9 pg/mL（Day 3），80.3 pg/mL（Day 15），75.0 pg/mL（Week 4），31.1 pg/mL（Week 12），53.2 pg/mL（Week 24），58.7 pg/mL（Week 36），37.1 pg/mL（Week 48）であった。カナキヌマブのヒト IL-1β への結合は Week 48 まで維持された（G1302 試験 W48-Table 14.2-14.1）。

4.2.2.1 G1302 試験 Week 48 中間解析（付録）

Table 4-11 有害事象発現割合（G1302 試験 W48，SAF）

SOC PT	ACZ885 N = 14 n (%)
合計	14 (100)
血液およびリンパ系障害	3 (21.4)
貧血	1 (7.1)
鉄欠乏性貧血	1 (7.1)
好中球減少症	1 (7.1)
心臓障害	1 (7.1)
心拡大	1 (7.1)
内分泌障害	1 (7.1)
副腎機能不全	1 (7.1)
眼障害	6 (42.9)
ドライアイ	2 (14.3)
眼瞼炎	1 (7.1)
結膜出血	1 (7.1)
アレルギー性結膜炎	1 (7.1)
眼脂	1 (7.1)
眼瞼下垂	1 (7.1)
胃腸障害	11 (78.6)
齲歯	4 (28.6)
悪心	4 (28.6)
腹痛	2 (14.3)
下痢	2 (14.3)
口内炎	2 (14.3)
腹部不快感	1 (7.1)
上腹部痛	1 (7.1)
消化不良	1 (7.1)
小腸炎	1 (7.1)
胃ポリープ	1 (7.1)
痔核	1 (7.1)
腸出血	1 (7.1)
嘔吐	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (42.9)
末梢性浮腫	3 (21.4)
倦怠感	2 (14.3)
胸痛	1 (7.1)
注射部位疼痛	1 (7.1)
浮腫	1 (7.1)
発熱	1 (7.1)

SOC PT	ACZ885 N = 14 n (%)
肝胆道系障害	4 (28.6)
肝機能異常	3 (21.4)
脂肪肝	1 (7.1)
免疫系障害	2 (14.3)
アナフィラキシー反応	1 (7.1)
過敏症	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	12 (85.7)
上咽頭炎	6 (42.9)
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)
クラミジア感染	1 (7.1)
毛包炎	1 (7.1)
皮膚真菌感染	1 (7.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (7.1)
陰部ヘルペス	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)
咽頭炎	1 (7.1)
肺炎	1 (7.1)
副鼻腔炎	1 (7.1)
上気道感染	1 (7.1)
傷害，中毒および処置合併症	4 (28.6)
動物による引っかき傷	1 (7.1)
挫傷	1 (7.1)
皮膚擦過傷	1 (7.1)
創傷	1 (7.1)
臨床検査	1 (7.1)
血中マグネシウム増加	1 (7.1)
代謝および栄養障害	2 (14.3)
コントロール不良の糖尿病	1 (7.1)
ステロイド糖尿病	1 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	8 (57.1)
スチル病	4 (28.6)
関節痛	1 (7.1)

SOC PT	ACZ885 N = 14 n (%)
頚部脊柱管狭窄症	1 (7.1)
椎間板突出	1 (7.1)
腰部脊柱管狭窄症	1 (7.1)
筋痙縮	1 (7.1)
肩回旋筋腱板症候群	1 (7.1)
顎関節症候群	1 (7.1)
神経系障害	3 (21.4)
浮動性めまい	2 (14.3)
頭痛	2 (14.3)
感覚鈍麻	1 (7.1)
坐骨神経痛	1 (7.1)
振戦	1 (7.1)
精神障害	3 (21.4)
譫妄	1 (7.1)
抑うつ気分	1 (7.1)
不眠症	1 (7.1)
腎および尿路障害	1 (7.1)
尿閉	1 (7.1)
生殖系および乳房障害	2 (14.3)
月経困難症	1 (7.1)
子宮嚢胞	1 (7.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (21.4)
咳嗽	2 (14.3)
鼻出血	1 (7.1)
間質性肺疾患	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	12 (85.7)
そう痒症	3 (21.4)
発疹	3 (21.4)
蕁麻疹	3 (21.4)
ざ瘡	2 (14.3)
薬疹	2 (14.3)
皮膚嚢腫	1 (7.1)
接触皮膚炎	1 (7.1)
異汗性湿疹	1 (7.1)
湿疹	1 (7.1)
皮下出血	1 (7.1)
丘疹性皮疹	1 (7.1)
脂漏性皮膚炎	1 (7.1)
皮膚剥脱	1 (7.1)

Source：G1302 試験 W48-Table 14.3.1-1.2

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.

A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

MedDRA version 26.1.

Table 4-12 副作用発現割合（G1302 試験 W48，SAF）

SOC PT	ACZ885 N = 14 n (%)
合計	7 (50.0)
胃腸障害	2 (14.3)
腹部不快感	1 (7.1)
下痢	1 (7.1)
口内炎	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (14.3)
注射部位疼痛	1 (7.1)
倦怠感	1 (7.1)
免疫系障害	1 (7.1)
過敏症	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	4 (28.6)
帯状疱疹	2 (14.3)
COVID-19	1 (7.1)
COVID-19 肺炎	1 (7.1)
蜂巣炎	1 (7.1)
骨髄炎	1 (7.1)
肺炎	1 (7.1)
尿路感染	1 (7.1)
神経系障害	1 (7.1)
頭痛	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1)
発疹	1 (7.1)

Source：G1302 試験 W48-Table 14.3.1-1.16

System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.

A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

MedDRA version 26.1.

4.3 その他の臨床試験

該当なし