目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 4
略号一覧 5
1 製品開発の根拠 7
1.1 目標適応症及び開発の根拠 7
1.1.1 シュニッツラー症候群の臨床的／病態生理学的特性 7
1.1.2 シュニッツラー症候群に対する医薬品開発を支持する科学的背景 9
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 10
1.2 臨床開発計画 10
1.2.1 臨床開発計画の概略 10
1.2.2 試験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 11
1.2.3 GCP の遵守 13
2 生物薬剤学に関する概括評価 14
3 臨床薬理に関する概括評価 15
4 有効性の概括評価 16
4.1 有効性評価の計画 16
4.1.1 有効性を評価した臨床試験の概略 16
4.1.2 有効性の評価方法 17
4.2 目標適応症に対する有効性 20
4.2.1 試験対象集団 20
4.2.2 有効性 22
4.3 有効性に関するその他の情報 33
4.3.1 IACT21071 試験被験者の組入れ前後情報 33
4.3.2 その他の公表文献情報 42
4.4 特別な患者集団での有効性 42
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 42
5 安全性の概括評価 47
5.1 安全性評価の計画 47
5.1.1 安全性の評価方法 47
5.1.2 全般的な曝露状況 48
5.2 有害事象 48
5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 50
5.4 特別な患者集団での安全性 50
5.5 その他の安全性に関する項目 50
5.6 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 51

5.7 安全性に関するその他の事項 51
5.7.1 薬物相互作用 51
5.7.2 過量投与 52
5.7.3 乱用を誘発する可能性 52
5.7.4 離脱症状及び反跳現象 52
5.7.5 妊娠，出産，及び授乳 52
5.7.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 52
5.8 長期投与時の安全性 52
6 ベネフィットとリスクに関する結論 55
6.1 治療の背景 55
6.1.1 疾患又は症状 55
6.1.2 現行の治療 55
6.2 ベネフィット 55
6.3 リスク 57
6.4 ベネフィット・リスク評価 58
7 参考資料 59

表 一 覧

Table 1-1 ストラスブール診断基準 8
Table 1-2 臨床データパッケージ 11
Table 4-1 選択基準及び除外基準（IACT21071 試験） 16
Table 4-2 PGA スコアに基づく臨床反応の定義（IACT21071 試験） 18
Table 4-3 解析対象集団（IACT21071 試験） 19
Table 4-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（IACT21071 試験，SAF） 21
Table 4-5 初回投与 7 日後に臨床的寛解を達成した被験者の割合（IACT21071 試験，主たる解析を実施するための EAS） 22
Table 4-6 PGA スコアの推移（IACT21071 試験，EAS） 23
Table 4-7 DLQI スコアの要約（IACT21071 試験，EAS） 30
Table 4-8 SF-36 スコア（SF-36v2 Acute, Japanese）の要約（IACT21071 試験，EAS） 31
Table 4-9 本試験被験者の組入れ前後情報のまとめ 34
Table 4-10 [redacted] 34
Table 4-11 [redacted] 36
Table 4-12 [redacted] 37
Table 4-13 [redacted] 38
Table 4-14 [redacted] 41
Table 5-1 注目すべき有害事象 47

Table 5-2 被験者ごとの投与状況の要約（IACT21071 試験，SAF） 48
Table 5-3 有害事象の要約（IACT21071 試験，SAF） 49
Table 5-4 有害事象の発現割合（IACT21071 試験，SAF） 49
Table 5-5 有害事象の一覧（IACT21071 試験，SAF） 50
Table 5-6 有害事象の要約（IACT21071 試験 W48 及び W96，SAF） 53
Table 5-7 有害事象の発現割合（IACT21071 試験 W96，SAF） 53
Table 5-8 重篤な有害事象一覧（IACT21071 試験 W96，SAF） 54
Table 6-1 初回投与 48 週後までの主な有効性成績（IACT21071 試験） 56
Table 6-2 効能又は効果（案），用法及び用量（案） 58

図 一 覧

Figure 1-1 試験フロー図（IACT21071 試験） 12
Figure 4-1 PGA スコアの平均値（+/-SD）の推移（IACT21071 試験，EAS） 23
Figure 4-2 シュニッツラー症候群病勢スコアの平均値（+/-SD）の推移（IACT21071 試験，EAS） 24
Figure 4-3 炎症マーカーの平均値（+/-SD）の推移（IACT21071 試験，EAS） 26
Figure 4-4 PGA スコアの平均値（+/-SD）の推移（IACT21071 試験 W96，EAS） 43
Figure 4-5 炎症マーカーの平均値（+/-SD）の推移（IACT21071 試験 W96, EAS） 44

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）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CAPS	cryopyrin-associated periodic syndrome	クリオピリン関連周期性症候群
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
CRP	c-reactive protein	C 反応性蛋白
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLESS	drug rush with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬疹
DLQI	dermatology life quality index	皮膚の状態に関するアンケート
EAS	efficacy analysis set	有効性解析対象集団
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FLC	free light chain	遊離 L 鎖
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HBc	hepatitis B virus core	—
HBs	hepatitis B surface antigen	—
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IgD	immunoglobulin D	免疫グロブリン D
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IL	interleukin	インターロイキン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
PD	pharmacodynamics	薬力学
PGA	physician’s global assessment	―
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SAA	serum amyloid A	血清アミロイド A
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SF-36	MOS short-form 36-item health survey	—

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	upper limit normal	基準値上限
WBC	white blood cell counts (leukocyte counts)	白血球数

1 製品開発の根拠

カナキヌマブ（販売名イラリス®，治験成分記号 ACZ885）は，CAPS や全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病等に対して国内外で承認されている IL-1 阻害薬である。本製造販売承認事項一部変更承認申請では，日本医療研究開発機構の難治性疾患実用化研究事業の採択課題の一つとして国立大学法人京都大学（以下，京都大学）が実施した，第 II 相医師主導治験（IACT21071 試験）の結果に基づき，カナキヌマブのシュニッツラー症候群に対する適応追加を申請する。なお，現在当該適応で承認されている国や地域はない。

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 シュニッツラー症候群の臨床的／病態生理学的特性

シュニッツラー症候群は，慢性蕁麻疹様皮疹と単クローン性ガンマグロブリン血症を特徴とする希少疾患である。病因はいまだ不明であるが，自己炎症性疾患を代表する疾患の一つである CAPS と臨床症状に類似点があること，IL-1 阻害薬が著効すること，及び好発年齢は 50 歳前後であることから，後天性の自己炎症疾患であると考えられている（Simon et al. 2013）。

シュニッツラー症候群は，初期にその特徴の一つである慢性蕁麻疹様皮疹を主に体幹及び四肢に発症し，反復性の発熱，関節痛，又は骨痛といった急性期炎症症状を伴うため，患者の QOL は著しく障害される。皮膚生検での典型的な所見は血管炎や皮膚浮腫を伴わない好中球性蕁麻疹様皮膚症であり，発熱は 40°C を超えることもあり，関節痛及び骨痛はそれぞれ患者の約 80%及び約 70%にみられる（de Koning et al. 2007，Kieffer et al. 2009，Gusdorf and Lipsker 2017，Gusdorf et al. 2017）。また，長期的にはシュニッツラー症候群患者の約 15%～20%は単クローン性マクログロブリン血症等の血液腫瘍をきたす（Lipsker 2010，Simon et al. 2013）。単クローン性ガンマグロブリン血症は，典型的には IgM 型で，まれに IgG 型である。これまでの公表情報を網羅的に調査した結果，自然寛解様の経過を辿ったのは症例報告約 350 名中 1 名のみであった（Asli et al. 2011）。当該論文著者は，報告例での自然寛解様の経過には，IgMκ を主とするモノクローナルな抗体産生の消失が症状の緩和・消失と相関している可能性があると考察している。これに対して，当該報告例以外に，これまでの公表情報や臨床試験でモノクローナルな抗体産生の消失が確認された患者は存在せず，経過中はむしろ血清 IgM 値は上昇する傾向がある。このことから，モノクローナルな抗体産生の消失が確認されるという例外的な事象を除けば，シュニッツラー症候群では自然寛解は期待できないと言える。

シュニッツラー症候群の診断基準は，国内外ともに Lipsker らによって確立されたストラスブール診断基準が使用されている（Table 1-1）。2 つの必須項目に該当し，かつ 4 つの追加項目のうち，単クローン性ガンマグロブリン血症の型（IgM 又は IgG）に応じて 2 又は 3 項目以上に該当する場合に Definite となり，シュニッツラー症候群と確定診断される。

Table 1-1　　ストラスブール診断基準

ストラスブール診断基準（日本語版）

以下の必須項目の2項目＋追加項目の2項目（IgMの場合）あるいは3項目（IgGの場合）以上でDefinite,
必須項目の2項目＋追加項目の1項目（IgMの場合）あるいは2項目（IgGの場合）以上でProbable，と診断する。

必須項目
- 慢性蕁麻疹様皮疹
- 単クローン性IgMあるいはIgG

追加項目
- 反復性発熱[a]
- 骨リモデリング異常の客観的所見（骨痛の有無は問わない）[b]
- 皮膚生検での真皮内好中球浸潤[c]
- 白血球増多あるいはCRP高値[d]（両方あっても1項目）

a 客観的に測定されたものに限る。38°C以上で他に原因がないもの。通常は皮疹と一緒にみられるが、皮疹との共存は必須ではない。
b 骨シンチグラフィー，MRI，または骨アルカリホスファターゼの上昇により評価される。
c「好中球性蕁麻疹様皮膚症」（Medicine 2009;88:23-31）として記載される疾患に合致する：フィブリノイド壊死や著明な真皮の浮腫は認めない。
d 好中球 >10,000/μL あるいはCRP > 3 mg/dL

鑑別すべき疾患

皮膚病変あるいは炎症　に対して
- 成人スチル病
- クリオピリン関連周期熱症候群（特にマックル・ウェルズ症候群）および他の単一遺伝子疾患である自己炎症症候群
- 蕁麻疹様血管炎
- クリオグロブリン性血管炎
- 全身性エリテマトーデス
- 慢性特発性蕁麻疹[e]

単クローン性ガンマグロブリンに対して
- 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症（MGUS）[e]

e これらの症状はいずれも高齢者に比較的多く見られるものであり、その併発は例外的なものではないことを考慮することが重要である

Source：Simon et al. 2013

診療ガイドライン及び疫学

国内外のいずれでも診断及び治療指針に関する文献報告はあるものの，シュニッツラー症候群に対して承認された薬剤はなく，確立した診療ガイドラインは存在しない。国内では，日本皮膚科学会の蕁麻疹診療ガイドライン 2018 で，シュニッツラー症候群は CAPS とともに蕁麻疹関連疾患として扱われている。シュニッツラー症候群患者に対しては，一般に抗ヒスタミン薬は無効であり，ステロイドでの症状緩和例が多く報告されていること，コルヒチン，ヒドロキシクロロキン，アナキンラ，カナキヌマブ等の有効性が報告されていることが記載されている（日本皮膚科学会 2018）。

現在のところ，シュニッツラー症候群の発症率や病態に地域差又は人種差は知られていない。Orphanet（2011）によると発症率は不明（100 万名に 1 名未満）であり，非常に稀な疾患である。

Yan ら（2020）の報告及び公表文献調査によると，シュニッツラー症候群患者は全世界で 357 名報告されており，平均年齢は50歳代で，やや男性が多い傾向であった。日本人患者については，Takimoto-Ito ら（2023）が 2019 年の厚生労働省の政策研究による調査結果に加え，1994 年から 2022 年春までの公表文献を調査した。その結果，シュニッツラー症候群と臨床判断された日本人患者はわずか 36 名であった。このうち，ストラスブール診断基準に基づく確定診断（Definite）に該当することが既存情報から明確となった患者は 27 名であり，これらの患者の平均発症年齢は 55.6 歳，男女比は約 1：1 であった。

1.1.2 シュニッツラー症候群に対する医薬品開発を支持する科学的背景

上述のとおり，シュニッツラー症候群は，慢性蕁麻疹様皮疹及び急性期炎症症状により患者の QOL を著しく障害し，自然寛解に至ることは期待できないと考えられるが，国内外のいずれでも確立した治療ガイドラインは存在しない。

これまでの知見より，シュニッツラー症候群にカナキヌマブをはじめとする IL-1 阻害薬が著効することが報告されている（Martinez-Taboada et al. 2005，Ryan et al. 2008，Besada and Nossent 2010, Krause et al. 2012，de Koning 2014，de Koning et al. 2015）。しかしながら，国内外でシュニッツラー症候群に対して承認された薬剤は，IL-1 阻害薬に限らず存在しない。そのため，ステロイド，コルヒチン，NSAIDs，抗ヒスタミン薬の全身投与が急性期炎症症状への対症療法的に用いられている。これらの対症療法は，症状を部分的又は一時的に改善するにとどまり，多くの患者で症状が強く残存する。最も多くの患者で最初に用いられる薬剤はステロイド内服であるが，ステロイド内服は一定の効果を発揮するものの，長期間の維持量（プレドニゾロン 4～5 mg/日）投与による副作用の懸念がある（de Koning et al. 2007）。そのため，リスクベネフィットバランスの観点から，シュニッツラー症候群の診断確定後はステロイドの減量を試み，コルヒチンが最初に選択される場合もあるものの，効果が得られる患者の割合は 25%にとどまっている（Lipsker et al. 2001，Simon et al. 2013，Matsuda et al. 2023）。これまでにシュニッツラー症候群に対してさまざまな薬剤による治療介入がなされてきたが，IL-1 阻害薬での最初の著効報告がなされるまでに，薬剤による治療介入によってシュニッツラー症候群の完全かつ持続的な寛解状態に至った症例は報告されていない（Néel et al. 2014）。

IACT21071 試験の研究代表者である治験責任医師の元には，病態が類似している CAPS を患う患者の家族を中心とした団体「CAPS 家族の会」より，シュニッツラー症候群におけるカナキヌマブの開発を要望する陳述書が届いており，患者視点からも治療薬の開発が期待されている。また，本試験に組み入れられた被験者からは，カナキヌマブが QOL を劇的に向上させる効果をもたらすことを実感し，継続使用を望む声が複数届いている。

したがって，シュニッツラー症候群に対するアンメットメディカルニーズは高く，患者の QOL 低下をもたらす慢性蕁麻疹様皮疹や急性期炎症症状の緩和及び持続的な病態安定化を可能とする新規治療薬の早期開発が強く望まれている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

カナキヌマブは，IgG1/κ アイソタイプの高親和性ヒト抗ヒト IL-1β モノクローナル抗体であり，ヒト IL-1β に特異的に結合することにより，IL-1β と IL-1 受容体との相互作用を阻害し，IL-1β による遺伝子発現及び炎症性メディエーターの産生を抑制する。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

カナキヌマブは，CAPS の適応で 2009 年 6 月に米国，2009 年 10 月に欧州，2011 年 9 月に日本で承認された。さらに，家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症），並びに全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病に対して国内外で承認されている。

シュニッツラー症候群に対して，現在，ノバルティス社による外国での開発計画はない。欧州では，Krause ら（2017，2020）が医師主導試験としてドイツで実施した ILESCH 試験での有用性に基づき，2021 年に承認申請した。しかしながら，ランダム化プロセスの問題，治験実施計画書に明記された増量基準規定の不遵守，被験者の臨床検査結果の報告漏れ等，試験の実施，記録，及び報告に GCP 上の重大な潜在的問題を EMA から指摘され，本試験結果の正確性や信頼性の観点に基づく判断により，ノバルティス社は 2022 年に申請を取り下げた（EMA 2023）。

日本では，京都大学が[redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号：令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を実施の上，第 II 相医師主導治験である IACT21071 試験を 2022 年 12 月より開始し，現在も継続している。今般，本試験の初回投与 48 週後までの良好な成績が得られた。

ILESCH 試験は，上述のことから，GCP 遵守の観点で評価資料としては不適切であると判断した。また，1.1.1 項に記載のとおり，国内外ともにシュニッツラー症候群の患者数は限られ，大規模臨床試験の実施は困難である。特に，既に ILESCH 試験を実施したドイツでは，新たな被験者候補は限られる可能性がある。また，他の IL-1 阻害薬が承認されている国又は地域やカナキヌマブが承認されていない国又は地域もあり，国際共同試験であっても比較試験の実施は非常に困難である。そこで，202[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）（受付日・番号：令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を実施し，その後の事前面談を経て，IACT21071 試験の結果に基づき，シュニッツラー症候群に係る適応追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

なお，IACT21071 試験は，国立研究開発法人日本医療研究開発機構による 2022 年度難治性疾患実用化研究事業の A 希少難治性疾患に対する画期的な医薬品の実用化に関する研究分野 A-2 医薬品の治験（医薬品ステップ 2）に採択されている。

Table 1-2 臨床データパッケージ

地域	試験番号	試験 デザイン	対象疾患 被験者数（目標/登録）	用法及び用量	投与期間	評価項目	資料区分
国内	IACT21071	第 II 相 多施設共同 非盲検 単群 医師主導治験	シュニッツラー症候群 5/5 名	カナキヌマブ/1 回 150 mg（体重 40 kg 以下では 2 mg/kg），8 週ごと/皮下投与 臨床反応に応じて増量可能［1 回最高用量 300 mg（体重 40 kg 以下では 4 mg/kg）］	固定せず（第 I 期：24 週，第 II 期：24 週，第 III 期：48 週，第 IV 期：2026 年 9 月又は開発中止時まで）	有効性 安全性	評価

承認申請時は第 II 期までの結果［W48CSR：最後の被験者の初回投与 48 週後の最終観察日（202[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）データカットオフ］を提出する。承認申請後，審査中に得られた第 III 期までの結果［W96CSR：最後の被験者の初回投与 96 週後の最終観察日（202[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）データカットオフ］を提出する。

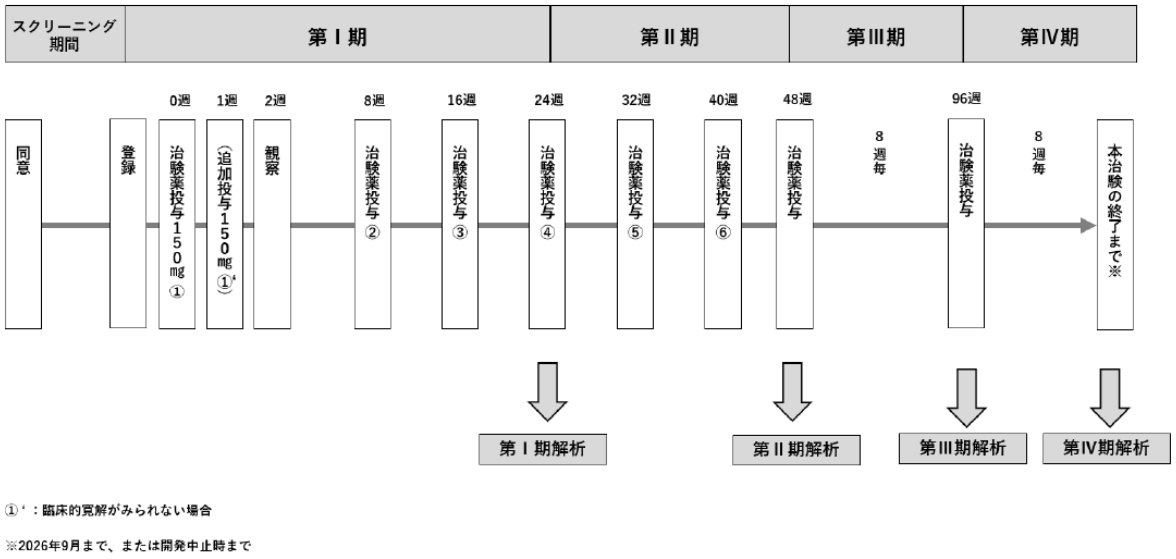
1.2.2 試験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

本項では，IACT21071 試験の試験計画とその設定根拠を要約し，試験計画の詳細は 4.1.1 項に示す。

IACT21071 試験は，上述の医薬品戦略相談にて試験計画に対する機構の助言を受けた上で，開始された。本試験は，シュニッツラー症候群患者を対象とした多施設共同，非盲検，単群，第 II 相医師主導治験であり，カナキヌマブによる初回投与 7 日後の有効性と 6 ヵ月後までの安全性，並びに長期投与時の安全性と有効性について検討することを目的とした。

本試験は，スクリーニング期，第 I 期（24 週，初回投与 24 週後まで），第 II 期（第 I 期終了後 24 週，初回投与 48 週後まで），第 III 期（第 II 期終了後 48 週，初回投与 96 週後まで），第 IV 期（第 III 期終了後 2026 年 9 月又は開発中止時まで）より構成された。スクリーニングで適格であった被験者はカナキヌマブ投与を開始し，治験実施計画書に規定した治験治療中止基準への該当又は本試験の終了まで，治験薬投与を継続することとした（Figure 1-1）。

Figure 1-1　　試験フロー図（IACT21071 試験）



①'：臨床的寛解がみられない場合

※2026年9月まで、または開発中止時まで

治験薬の用法及び用量

治験薬の用法及び用量は，シュニッツラー症候群患者を対象とした ILESCH 試験に準じて設定し，カナキヌマブ（遺伝子組換え）として開始用量 1 回 150 mg（体重 40 kg 以下では 1 回 2 mg/kg）を 8 週ごとに皮下投与とし，臨床反応に応じた 1 回 300 mg（体重 40 kg 以下では 1 回 4 mg/kg）までの増量基準を規定した。

評価項目及び主要評価時点

主要評価項目は，初回投与 7 日後に PGA スコアに基づいて定義した臨床的寛解を達成した被験者の割合とした。PGA スコアは，シュニッツラー症候群患者が示す主要な臨床所見である蕁麻疹，倦怠感，発熱及び悪寒，筋肉痛，並びに関節痛及び骨痛の 5 つの項目で構成され，PGA スコアに基づく臨床的寛解を含む臨床反応は ILESCH 試験に準じて定義し，設定した。ILESCH 試験で用いられた PGA スコアは，CAPS 患者を対象としたカナキヌマブの有効性の検証試験で主要評価項目に用いられたものを，シュニッツラー症候群の臨床症状に照らして改訂したものである。

この他に副次評価項目として PGA スコアに基づく各臨床反応，被験者評価によるシュニッツラー症候群病勢スコア及び QOL（皮膚疾患特異的な QOL 評価票である DLQI 及び全般的な健康尺度を評価する SF-36®），客観的指標として中央測定による炎症マーカー，並びに中央測定による血清 IgM，IgG，及び FLC κ/λ 比を指標に有効性を，有害事象を指標に安全性を評価することとした。

有効性の最初の評価時期は，ILESCH 試験で初回投与 7 日後にカナキヌマブの治療効果がみられ，以降も効果が安定していたこと，並びに被験者の来院負担を考慮して，被験者が自宅で評価可能なシュニッツラー症候群病勢スコアを除き，初回投与 7 日後とした。なお，健康成人又は成人 CAPS 患者にカナキヌマブを 150 mg 又は 300 mg で皮下投与したときの血清中カナキヌマブ濃

度は投与約 5～7 日後に最高となったこと（1.8-1），並びにモデル解析よりカナキヌマブの投与に伴い，速やかに血中及び組織中の遊離 IL-1β が抑制され，投与 1 週間以内に炎症マーカーが正常範囲まで低下することが報告されていること（Lachmann et al. 2009）を踏まえても，カナキヌマブの PK/PD 特性より，初回投与 7 日後を主要評価時点として設定することでカナキヌマブの効果の有無を判断することができると考える。

目標被験者数

目標被験者数は実施可能性を考慮して 5 名とし，実際に 5 名の被験者を本試験に組み入れた。1.1.1 項に記載した Takimoto-Ito ら（2023）の調査による日本人シュニッツラー症候群患者 36 名中 30 名の報告著者又は主治医と連絡が取れ，うち 3 名は既に死亡していた。また最初の報告から既に 30 年弱の年月が経過していることもあり，各種老人保健施設入所等による通院中断例や追跡困難例も散見された。本試験の研究代表者である治験責任医師らは，2022 年の時点で，治療経過を追うことができた 19 名に対して，治療方法，治療前後の検査値の推移，及び罹患期間を追跡するとともに PGA スコアを用いた治療効果の評価を行った（伊藤，神戸 2024）。その結果，本試験に組入れ可能と考えられた患者は 7 名で，そのうち 4 名（施設基準により不適格となった 1 名，及び現在の治療で症状が改善している等の理由から治験を希望されなかった 3 名）を除いた 3 名を本試験に組み入れた。また，Takimoto-Ito らの報告以降，本試験の研究代表者である治験責任医師の元に報告された患者は，本試験に組み入れた 2 名及び試験期間中に他院で新たに診断された 1 名のみである。以上より，本試験は，国内で治療を継続している患者を網羅的に探索した上で適格であった患者を組み入れたものと考えることができ，実施可能な最大限の試験といえる。

解析時期

本試験の解析は，第 I 期（各被験者の初回投与 24 週後評価日），第 II 期（各被験者の初回投与 48 週後評価日），第 III 期（各被験者の初回投与 96 週後評価日），及び終了時までのデータを用いて実施することとした（以下，本書ではそれぞれ W24 解析，W48 解析，W96 解析，及び終了時解析と記載する）。なお，各解析時に，有害事象情報及び併用治療情報は，最後の被験者の第 I 期，第 II 期，又は第 III 期の最終観察日までの全症例の評価を解析に含めることとした。W24 解析では主要評価項目及びすべての副次評価項目を，W48 解析，W96 解析，及び終了時解析では事前規定した副次評価項目を解析することとした。

1.2.3 GCP の遵守

臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，国内規制要件及び臨床試験実施時点での GCP を遵守し実施された。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請にあたり新たな生物薬剤学に関する試験は実施していない。国内ではカナキヌマブの注射液をバイアルに充填した製剤であるイラリス®皮下注射液 150 mg が市販されている。なお，国内シュニッツラー症候群患者を対象とした IACT21071 試験では市販製剤を使用した。

3 臨床薬理に関する概括評価

本申請にあたり新たな臨床薬理に関する試験は実施していない。なお，国内シュニッツラー症候群患者を対象とした IACT21071 試験では，薬物動態及び薬力学は評価していない。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

日本人シュニッツラー症候群患者に対するカナキヌマブの有効性は，評価資料とした国内第 II 相医師主導治験である IACT21071 試験の結果に基づき評価した（Table 1-2）。また，IACT21071 試験被験者の組入れ前後情報の公表文献，及びシュニッツラー症候群患者での未治療又はステロイド等の対症療法的に行われる治療（以下，既存治療）下で 1 年以上の臨床経過の詳細が報告された公表文献報告を参考情報とした。

4 章は主に IACT21071 試験の計画並びに W24 及び W48 解析の結果を記載し，参考情報とした公表文献報告は 4.3 項に示す。また，申請後に得られた IACT21071 試験の W96 解析の有効性の結果を 4.5 項に示す。

4.1.1 有効性を評価した臨床試験の概略

IACT21071 試験は，スクリーニング期，第 I 期（24 週，初回投与 24 週後まで），第 II 期（第 I 期終了後 24 週，初回投与 48 週後まで），第 III 期（第 II 期終了後 48 週，初回投与 96 週後まで），第 IV 期（第 III 期終了後 2026 年 9 月又は開発中止時まで）より構成される，多施設共同，非盲検，単群試験である。本試験の目的は，シュニッツラー症候群患者を対象としたカナキヌマブによる初回投与 7 日後の有効性と 6 ヵ月後までの安全性を検討すること，並びに長期投与時の安全性と有効性について検討することであった。

目標被験者数は 5 名であった。対象患者は，シュニッツラー症候群患者（副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても，効果不十分な場合）とし，下表のすべての選択基準を満たし，いずれの除外基準にも該当しない患者を適格として登録の上，カナキヌマブの投与を開始した。

Table 4-1 選択基準及び除外基準（IACT21071 試験）

選択基準	1. Lipsker らによって確立された診断基準（ストラスブール診断基準）を満たすシュニッツラー症候群患者 2. 同意取得時の年齢が 18 歳以上の者 3. 本試験への参加について文書同意が得られている者 4. 患者によるシュニッツラー症候群病勢スコアにおいて平均値 3 以上である者 5. PGA スコアが合計 8 以上である者 6. 実施医療機関の検査において，臨床検査値（WBC，好中球数，CRP）のいずれかが施設基準値の範囲を超えている者
除外基準	1. 重篤な感染症を有する者 2. 活動性結核（QFT／T-SPOT 陽性）の者 3. HIV 抗体陽性の者，HBs 抗原陽性の者，HBs 抗体若しくは HBc 抗体陽性で HBV-DNA が検出された者，又は C 型活動性肝炎の者（HCV 抗体陽性者は，非活動性かつ，肝機能値が正常の場合は除く） 4. 重篤な疾患を合併している者（免疫不全，腎疾患，肝疾患，心疾患，癌等） 5. 悪性腫瘍の既往歴がある者（ただし，現疾患による血液腫瘍と非転移性の皮膚癌，基底細胞癌，扁平上皮癌及び／又は根治したと判断される in situ の癌を除く）

6. 登録前の検査において以下のいずれかの者
   - クレアチニン > 2.0 × 施設 ULN
   - 血小板数 < 100000/μL
   - AST > 3.0 × 施設 ULN
   - ALT > 3.0 × 施設 ULN
7. 登録前 4 週以内に生ワクチンの投与を受けた者
8. 同意取得前 3 ヵ月以内に介入を伴う他の臨床研究・治験に参加している者
9. IL-1 阻害薬の投与を受けたことがある者
10. カナキヌマブ（遺伝子組換え）に対し，過敏症の既往歴のある者
11. 過去 5 年以内に物質乱用（薬物又はアルコール）の履歴，又は本試験の手順を遵守する能力を制限する可能性のあるその他の要因（重篤な精神状態等）がある者
12. 妊娠可能な女性で，同意取得から治験期間終了まで適切に避妊することに同意できない者
13. 妊婦，授乳婦，妊娠している可能性がある女性（妊娠検査を実施し，妊娠の有無を確認する）
14. その他，治験責任医師又は治験分担医師の判断により，本試験への参加が不適切と考えられる者

治験薬は，カナキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 150 mg（体重 40 kg 以下では 1 回 2 mg/kg）を 8 週ごとに皮下投与することとした。初回投与 7 日後の時点で臨床的寛解（定義は Table 4-2 に示す）がみられない場合には，その時点でさらに 1 回 150 mg（体重 40 kg 以下では 1 回 2 mg/kg）の追加投与を行い，以降は初回投与時から 8 週ごとに 300 mg（体重 40 kg 以下では 1 回 4 mg/kg）の投与を継続することとした。また，初回投与 7 日後の追加投与は不要であったが，初回投与 8 週後の投与前の時点で臨床的寛解がみられない場合，8 週後の投与を 1 回 300 mg（体重 40 kg 以下では 1 回 4 mg/kg）に増量し，以降は増量した用量で 8 週ごとの投与を継続することとした。

なお，1 回最高用量は 300 mg（体重 40 kg 以下では 1 回 4 mg/kg）とし，最高用量まで増量しても臨床的寛解がみられない場合は，治験調整医師に連絡し，投与継続の可否について協議することとした。被験者は，治験実施計画書に規定した治験治療中止基準への該当又は本試験の終了まで，治験薬投与を継続することとした。

4.1.2 有効性の評価方法

有効性は，PGA スコアに基づく臨床反応，被験者評価によるシュニッツラー症候群病勢スコア及び QOL，並びに中央測定による炎症マーカー及び血清 IgM，IgG，FLC κ/λ 比に基づき評価した。被験者によるシュニッツラー症候群病勢スコアは同意取得後から初回投与 8 週後までの毎日就寝前，以降の投与前日及び当日の就寝前，並びに初回投与日の投与前に評価した。その他の項目は初回投与前（ベースライン），初回投与 7 日後，14 日後，及び 8 週後，並びに QOL 以外は以降 8 週ごと，QOL は 24 週後及び 48 週後に評価した。

4.1.2.1 評価項目

4.1.2.1.1 主要評価項目

主要評価項目は，初回投与 7 日後に PGA スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合とした。PGA スコアは，シュニッツラー症候群患者が示す主要な臨床所見である蕁麻疹，倦怠感，発熱及び悪寒，筋肉痛，並びに関節痛及び骨痛の 5 つの項目に対して，それぞれ 0～4（0：なし，1：わずか，2：軽度，3：中程度，4：高度）の 5 段階で評価した合計点とした（最低点 0 点，最高点 20 点）。PGA スコアに基づく臨床反応を Krause ら（2017，2020）が実施した外国医師主導試験に準じ，下表のとおり定義した。

本試験の研究代表者である治験責任医師は，ILESCH 試験で研究代表者を務めた Krause に問い合わせ，PGA スコアの各項目の評価基準については，それぞれの治験責任医師及び治験分担医師（以下，治験担当医師）による主観に基づくものであり，評価基準となる指標は設定していないことを確認した。これを踏まえ，本試験開始前に各施設の治験担当医師に対して PGA の説明を行った。なお，蕁麻疹の項目では，かゆみ等の被験者からの聴取情報は考慮せず，視覚で評価するよう目線合わせを行い，評価基準の統一に努めた。その他に PGA に含まれる各項目の客観的な指標を定義してのトレーニングは実施していない。

Table 4-2 PGA スコアに基づく臨床反応の定義（IACT21071 試験）

臨床反応	定義
臨床的寛解 疾患活動性がない，又は最小限であること	PGA スコアが 5 以下で，5 つの項目（徴候・症状）のいずれも 1 を超えない
臨床的部分寛解 軽度から中等度の疾患活動性	PGA スコアが 6 以上で，ベースラインと比較して 30%以上減少 又は， PGA スコアが 5 以下であるものの 5 つの項目（徴候・症状）のいずれかが 1 を超える
臨床的効果なし 疾患活動性が高い	PGA スコアがベースラインと比較して増加，安定，又は 30%未満の減少
再燃・悪化	PGA スコアがベースラインと比較して 50%以上増加

4.1.2.1.2 副次評価項目

副次評価項目は，初回投与 14 日後に PGA スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合，PGA スコアに基づく各臨床反応に該当した被験者の割合，PGA スコア，シュニッツラー症候群病勢スコア，炎症マーカー（WBC，好中球数，CRP，SAA，血清 ALP），QOL 評価（DLQI による皮疹の影響，SF-36®による健康関連 QOL），並びに血清 IgM，IgG，FLC κ/λ 比を指標とした。

シュニッツラー症候群病勢スコアは，シュニッツラー症候群で確認される臨床症状である蕁麻疹，周期的な発熱，関節痛，疲労感，及び骨痛・筋肉痛の 5 項目に対して，被験者が 0（非常に良い）～10（非常に悪い）の 11 段階で評価した平均値とした。

QOL は，皮膚疾患による QOL の障害の程度の評価として DLQI，健康関連 QOL の評価として振返り期間が過去 1 週間である SF-36®のアキュート版を用い，被験者が回答した。DLQI は，症状・感情，日常活動，レジャー，仕事・学校，人間関係，及び治療の 6 つの下位尺度で構成され，得点の減少は改善を示す。SF-36®は，身体機能，日常役割機能・身体，体の痛み，全体的健康感，活力，社会生活機能，日常役割機能・精神，及び心の健康の 8 つの下位尺度で構成され，得点の増加は改善を示す。

炎症マーカー（WBC，好中球数，CRP，SAA，血清 ALP），並びに血清 IgM，IgG，及び FLC κ/比を中央測定に基づき各評価時点に評価した。

4.1.2.2 解析対象集団

解析対象集団とその定義を下表に示す。

Table 4-3 解析対象集団（IACT21071 試験）

解析対象集団	定義
主たる解析を実施するための EAS	本試験に登録され，治験薬が一部でも投与され，初回投与 7 日後の有効性に関する情報が得られたすべての被験者とする。ただし，登録後，初回投与 7 日後までに重大な治験実施計画書違反又は GCP 違反があると判明した被験者，登録後に不適格であると判明した被験者は除外する。
EAS	本試験に登録され，治験薬が一部でも投与され，有効性に関する情報が得られたすべての被験者とする。ただし，登録後に重大な治験実施計画書違反又は GCP 違反があると判明した被験者，登録後に不適格であると判明した被験者は除外する。
SAF	本試験に登録され，治験薬が一部でも投与されたすべての被験者とする。

4.1.2.3 解析方法

主要評価項目

主たる解析を実施するための EAS を対象とし，初回投与 7 日後に臨床的寛解を達成した被験者数とその割合の点推定値を求め，Clopper-Pearson による両側 95%CI を算出した。初回投与 7 日後に臨床的寛解かどうか評価できず欠測となった被験者は，臨床的寛解が達成されなかった被験者として取り扱うこととした。

副次評価項目

副次評価項目は EAS を対象とした。ただし，被験者ごとのデータは SAF を対象として一覧に示した。

初回投与 14 日後に臨床的寛解を達成した被験者数とその割合の点推定値を求め，Clopper-Pearson による両側 95%CI を算出した。初回投与 14 日後に臨床的寛解かどうか評価できず欠測となった被験者は，臨床的寛解が達成されなかった被験者として取り扱うこととした。評価時点ごとの各臨床反応に該当した被験者数とその割合を算出した。

PGA スコア，シュニッツラー症候群病勢スコア，炎症マーカー，DLQI の総合スコア及び 6 つの下位尺度スコア，SF-36®の 8 つの下位尺度スコア，並びに血清 IgM，IgG，及び FLC κ/λ 比は，評価時点ごとの平均値及び SD，並びにベースラインからの変化量の平均値及び 95%CI を算出し，評価時点ごとの平均値及び各被験者の値を推移図に示した。また，炎症マーカーの参考として，好中球数（絶対値）と ALP3 を算出し，同様に解析した。

部分集団での検討

部分集団解析は実施していない。

4.2 目標適応症に対する有効性

本項では，W24 解析のみで解析した主要評価項目及び副次評価項目（初回投与 7 日後及び 14 日後に臨床的寛解を達成した被験者の割合）の結果，並びにその他の副次評価項目の W48 解析の結果を記載する。

4.2.1 試験対象集団

4.2.1.1 被験者の内訳，解析対象集団

本試験には 5 名が登録され，全員が治験薬を投与された。初回投与 48 週後までに中止又は脱落となった被験者はみられなかった（IACT21071-TLF_003_II）。全 5 名が主たる解析を実施するための EAS，EAS，及び SAF に含まれた（IACT21071-TLF_001_II）。

4.2.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

被験者の同意取得時の年齢の中央値（範囲）は 60.0（47～70）歳であり，性別は男性の方が多かった（男性 4 名，女性 1 名）。体重の中央値（範囲）は 64.80（41.8～65.8） kg であり，40 kg 以下の被験者はみられなかった。

全 5 名がシュニッツラー症候群に対してステロイド又はコルヒチンによる前治療歴があった（ステロイドのみ 1 名，コルヒチンのみ 2 名，ステロイド及びコルヒチン 2 名）。本試験では，計画立案時にほとんどの患者の第一選択薬がステロイド内服と考えていたことから，シュニッツラー症候群（副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても，効果不十分な場合）を対象疾患として設定した。前治療の副腎皮質ステロイド薬について，選択基準及び除外基準に規定はしなかった。本試験に登録された 5 名のうち 2 名（SCAN02，SCAN03）では，前治療は副腎皮質ステロイド薬ではなくコルヒチンであった。このうち 1 名は，確定診断前の治療歴のため，本試験の前治療歴には記録していないものの，他院にて副腎皮質ステロイド薬を投与され，効果不十分であったことを確認の上，本試験に登録した。もう 1 名は，前治療として副腎皮質ステロイド薬は使用されなかったが，初発症状出現から確定診断に至るまでに平均 3.3 年を要する本疾患にあって（Takimoto-Ito et al. 2023），発症当初よりシュニッツラー症候群の診断に至っており，当初よりコルヒチンによる治療が実施されていたためであった。2 名ともにシュニッツラー症候群の

診断確定後はステロイドの減量を試み，コルヒチンを first line として治療するという方針には矛盾していない（Simon et al. 2013，Matsuda et al. 2023）。なお，これらの 2 名では，コルヒチン投与では炎症は抑制されていなかった。したがって，前治療として副腎皮質ステロイド薬は使用されていないが，ステロイドによる治療を行っても効果不十分なシュニッツラー症候群に相当すると判断された。

人口統計学的及び他の基準値の特性の要約は Table 4-4 に，既往歴，合併症，アレルギー歴，併用治療情報，前治療情報，及び対象疾患情報の一覧は第 5 部に添付する CSR の TLF_076_II～TLF_079_II，TLF_083_II，TLF_084 に示した。

Table 4-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（IACT21071 試験，SAF）

項目	分類	N = 5
同意取得時年齢(歳)	Mean (SD)	60.0 (9.5)
	Median (Min , Max)	60.0 (47 , 70)
身長（cm）	Mean (SD)	161.88 (4.91)
	Median (Min , Max)	163.50 (153.8 , 166.9)
体重（kg）	Mean (SD)	58.64 (10.24)
	Median (Min , Max)	64.80 (41.8 , 65.8)
性別	男	4 (80.0%)
	女	1 (20.0%)
喫煙歴	有	3 (60.0%)
	無	2 (40.0%)
合併症	有	4 (80.0%)
	無	1 (20.0%)
既往歴	有	3 (60.0%)
	無	2 (40.0%)
アレルギー	有	2 (40.0%)
	無	3 (60.0%)
WBC（/μL）	Mean (SD)	14080.0 (5520.1)
	Median (Min, Max)	15000.0 (5100 , 20300)
好中球数（%）	Mean (SD)	86.18 (4.83)
	Median (Min, Max)	86.00 (81.1 , 91.1)
CRP（mg/dL）	Mean (SD)	6.045 (4.189)
	Median (Min, Max)	7.760 (0.02 , 9.88)
ALP (U/L)	Mean (SD)	80.6 (24.3)
	Median (Min, Max)	81.0 (48 , 111)
SAA (mg/L)	Mean (SD)	356.45 (202.02)
	Median (Min, Max)	421.50 (64.8 , 518.0)

SAA（mg/L）が「2.0 未満」のデータ（SCAN01）は除外して集計

Source：IACT21071-TLF_002_II

4.2.2 有効性

4.2.2.1 主要評価項目

主たる解析を実施するための EAS（N = 5）での，主要評価項目である初回投与 7 日後に臨床的寛解を達成した被験者の割合（95%CI）は 60.0%（14.7%，94.7%）であり，5 名中 3 名が臨床的寛解を達成した（Table 4-5）。臨床的寛解が得られなかった 2 名はいずれもベースライン（初回投与日の投与前）の PGA スコアが 17 と非常に高かったのに対し，初回投与 7 日後には軽度の疾患活動性は残していたものの，PGA スコアが 6 とベースラインから大きく減少した（IACT21071-TLF_089_II）。

Table 4-5 初回投与 7 日後に臨床的寛解を達成した被験者の割合（IACT21071 試験，主たる解析を実施するための EAS）

評価項目	N	達成症例数	割合（%）	割合の 95%信頼区間
臨床的寛解	5	3	60.0	14.7，94.7

Source：IACT21071-TLF_006

4.2.2.2 副次評価項目

4.2.2.2.1 初回投与 14 日後に臨床的寛解を達成した被験者の割合

EAS（N = 5）での，初回投与 14 日後に臨床的寛解を達成した被験者の割合（95%CI）は 60.0%（14.7%，94.7%）であった（IACT21071-TLF_011）。

4.2.2.2.2 PGA スコアに基づく各臨床反応の被験者の割合及び PGA スコア

初回投与 7 日後，14 日後，8 週後，及び 16 週後のいずれの時点でも，5 名中 3 名（60.0%）が臨床的寛解を達成し，残る 2 名（40.0%）は臨床的部分寛解を達成した。初回投与 24 週後に 1 名（20.0%）が臨床的効果なしとなったが，残る 4 名（80.0%）は臨床的寛解を達成した。初回投与 32 週後には全 5 名（100%）が臨床的寛解を達成し，初回投与 40 週後及び 48 週後はいずれも 4 名（80.0%）が臨床的寛解を達成し，残る 1 名（20.0%）が臨床的部分寛解を達成した（IACT21071-TLF_012_II）。

初回投与 24 週後に臨床的効果なしとなった 1 名（SCAN04）は，5 項目の PGA スコアの合計がベースライン時に 17 であったのに対し，初回投与 7 日後から 16 週後までは 2～6 であり，臨床反応は臨床的部分寛解であった。初回投与 24 週後の蕁麻疹の評価が 2（軽度），倦怠感，発熱・悪寒，筋肉痛，及び関節痛・骨痛の評価がいずれも 3（中程度）であったため，5 項目の PGA スコアの合計が 14 となり，臨床反応は臨床的効果なしとなった（IACT21071-TLF_089_II）。なお，本被験者の初回投与 24 週後の PGA スコア増加は，PGA 評価及び治験薬投与が規定の 8 週間隔よりも約 3 週遅れたこと，並びに治験責任医師の判断により初回投与 16 週後にプレドニゾロン 2.5 mg/日の併用が中止されたことが要因となったと考えられる。本被験者は，プレドニゾロンの

併用を再開することなく（IACT21071-TLF_078_II），初回投与 32 週後に PGA スコアは再び減少して合計が 1 となり，臨床的寛解を達成した。

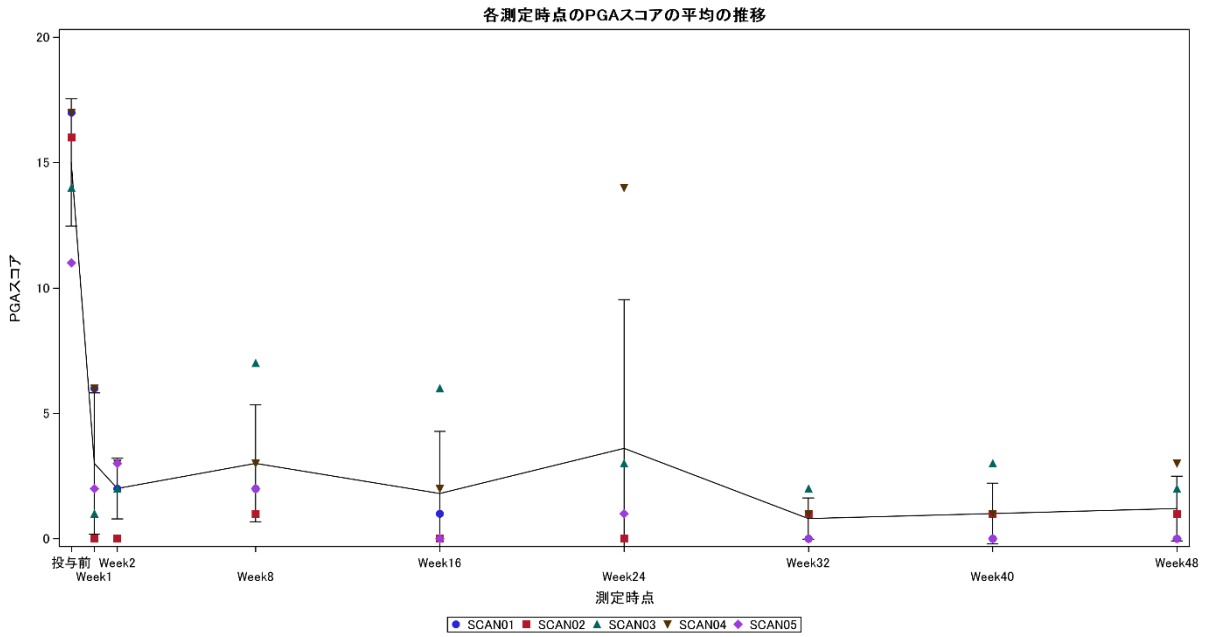
PGA スコアの平均値（SD）は，ベースラインが 15.0（2.5）であったのに対し，初回投与 7 日後には 3.0（2.8）と大きく減少し，以降，初回投与 48 週後まで低値を維持した（Table 4-6, Figure 4-1）。

Table 4-6　　PGA スコアの推移（IACT21071 試験，EAS）

時点	n	N = 5	
		スコア	変化量
		Mean (SD)	Mean (95%信頼区間)
投与前	5	15.0 (2.5)	
Week1	5	3.0 (2.8)	−12.0 (−15.3 , −8.7)
Week2	5	2.0 (1.2)	−13.0 (−16.9 , −9.1)
Week8	5	3.0 (2.3)	−12.0 (−16.6 , −7.4)
Week16	5	1.8 (2.5)	−13.2 (−17.6 , −8.8)
Week24	5	3.6 (5.9)	−11.4 (−18.3 , −4.5)
Week32	5	0.8 (0.8)	−14.2 (−17.4 , −11.0)
Week40	5	1.0 (1.2)	−14.0 (−17.5 , −10.5)
Week48	5	1.2 (1.3)	−13.8 (−16.8 , −10.8)

Source：IACT21071-TLF_014_II

Figure 4-1　　PGA スコアの平均値（+/-SD）の推移（IACT21071 試験，EAS）



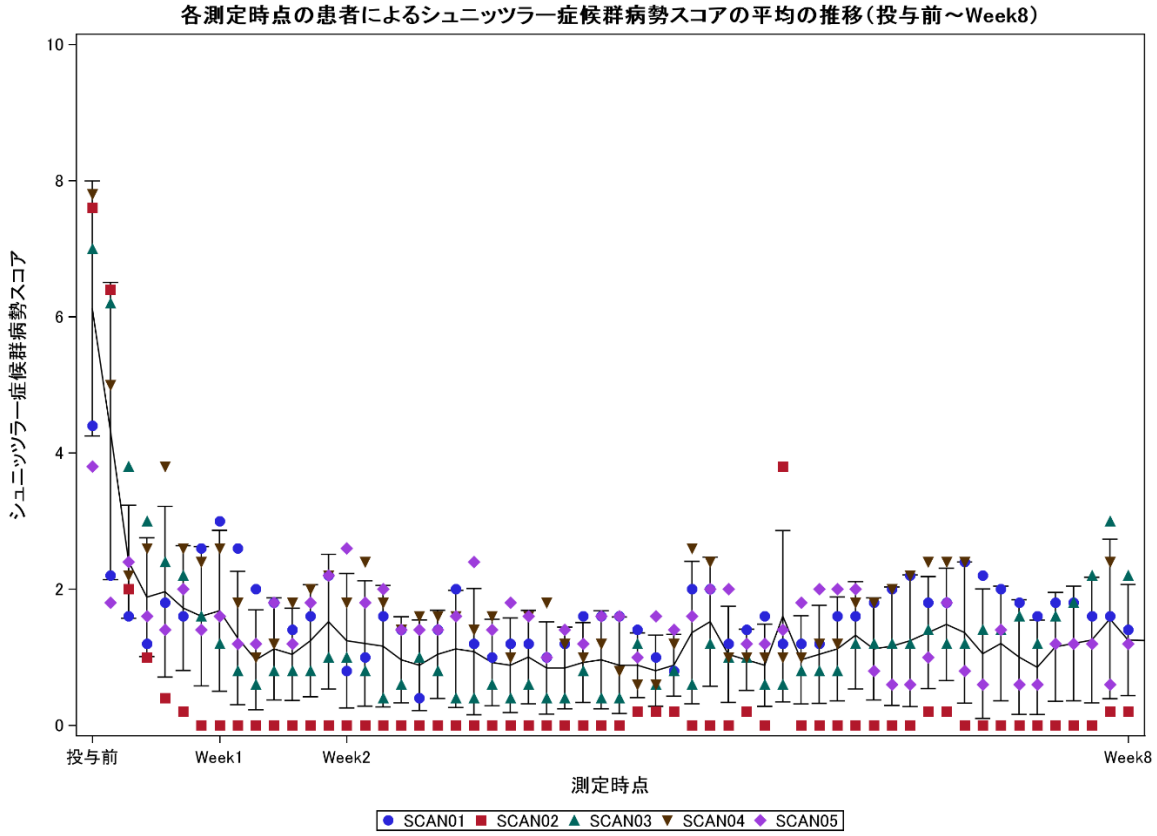
エラーバーが 0 を超えている場合は，範囲外に相当する部分のエラーバーは表示しない

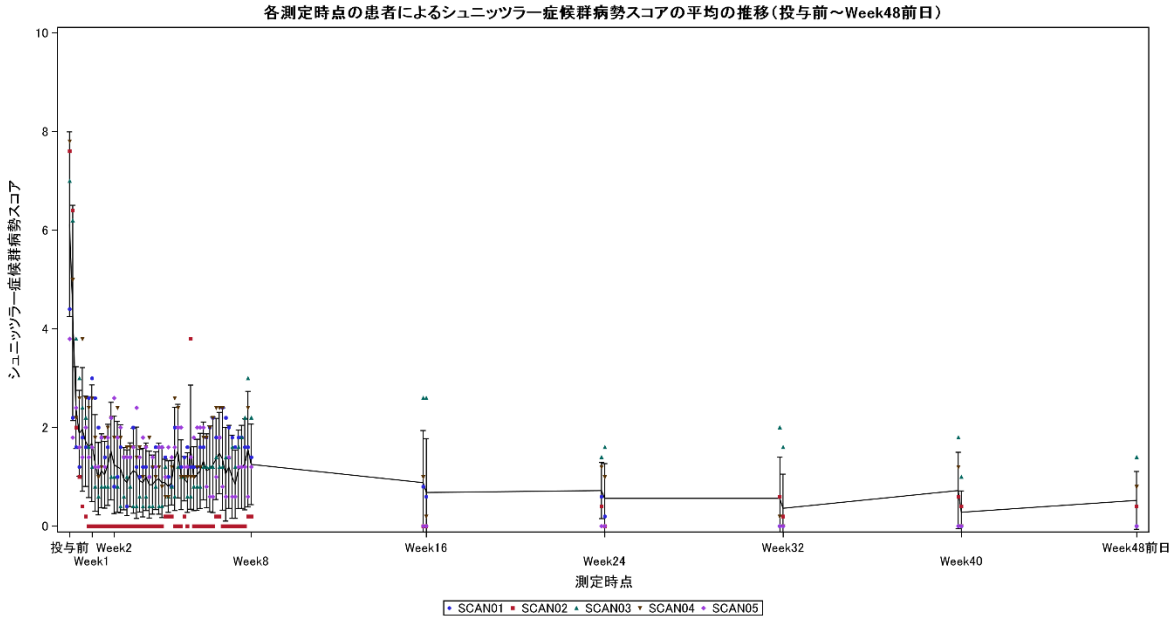
Source：IACT21071-TLF_015_II

4.2.2.2.3 被験者評価によるシュニッツラー症候群病勢スコア

被験者評価によるシュニッツラー症候群病勢スコアの平均値（SD）は，初回投与日の投与前に 6.12（1.88）であったのに対し，当日の就寝前には 4.32（2.19）に減少し，その変化量の平均値（95%CI）は−1.80（−2.79，−0.81）であった。初回投与後 3 日目の夜にはスコアの平均値（SD）は 1.88（0.88）に減少した。その後は低値を維持し，初回投与 16 週後の投与前日には 0.88（1.06）と 1 未満になり，48 週後の投与前日には 0.52（0.59）に改善した（Table 4-3，IACT21071-TLF_017_II）。

Figure 4-2　　シュニッツラー症候群病勢スコアの平均値（+/-SD）の推移（IACT21071 試験，EAS）





エラーバーが 0 を超えている場合は，範囲外に相当する部分のエラーバーは表示しない
Day 56 は 1 名のみであることから表示しない
Source：IACT21071-TLF_018_II

4.2.2.2.4 炎症マーカー

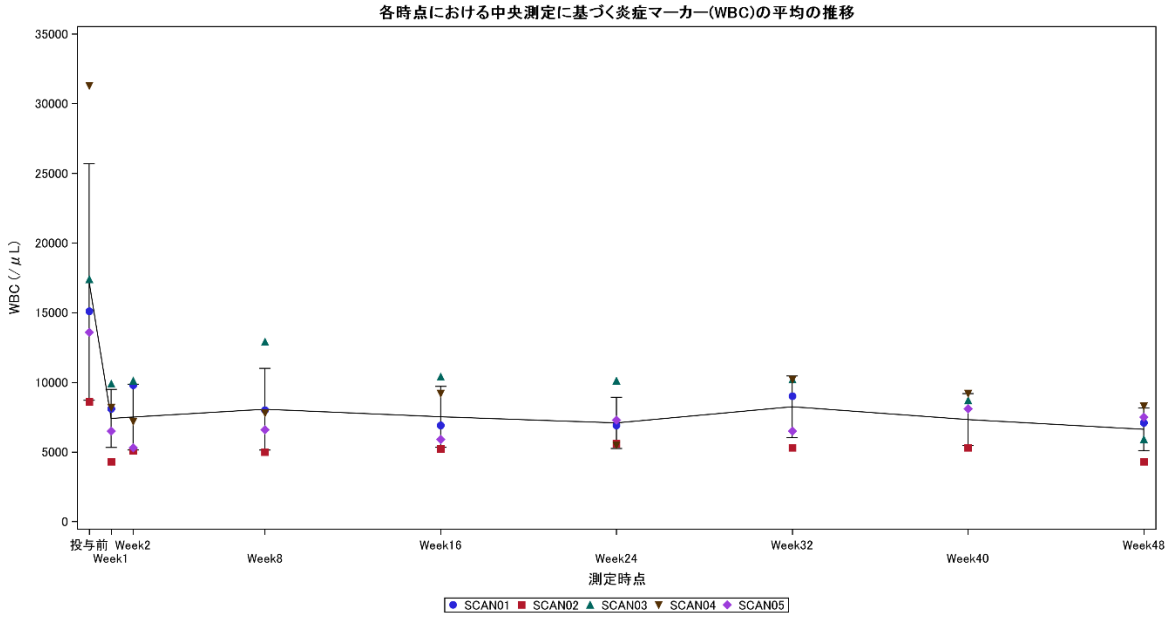
炎症マーカーである WBC，好中球数，CRP，及び SAA の平均値は，いずれもベースラインは高値を示していたが，初回投与 7 日後に大きく減少し，以降 48 週後まで安定的に推移した。WBC 及び好中球数の平均値は初回投与 7 日後には基準値範囲内となり，以降も基準値範囲内で推移した。CRP の平均値は基準値範囲内とならなかったが，初回投与 7 日後には 0.2314 mg/dL とストラスブール診断基準での CRP 高値である「> 3 mg/dL」を大きく下回り，以降も同程度で推移した。SAA に明確な基準値はないが，類似疾患である CAPS では「> 30 mg/L」が血清学的再発の基準として報告されている（Imagawa et al. 2013）。本試験での SAA の平均値は，初回投与 7 日後には 4.03 mg/L となり，以降も 30 mg/L 未満で推移した。

個々の被験者でも，SCAN01 以外の 4 名では WBC，好中球数，CRP，及び SAA のベースラインからの減少がみられた。SCAN01 は，WBC 及び好中球数がベースラインから減少した一方で，CRP 及び SAA はカナキヌマブの投与前後で変動が認められなかった。SCAN01 は，ベースラインの CRP 及び SAA 値がそれぞれ 0.017 mg/dL 及び 2.0 mg/L 未満と低く，カナキヌマブ初回投与以降も低値のまま推移した。SCAN01 は前治療としてカナキヌマブ初回投与の約 2 週間前までトシリズマブを使用しており，その影響と考えられる（IACT21071-TLF_083_II，TLF_087_II，TLF_088_II）。

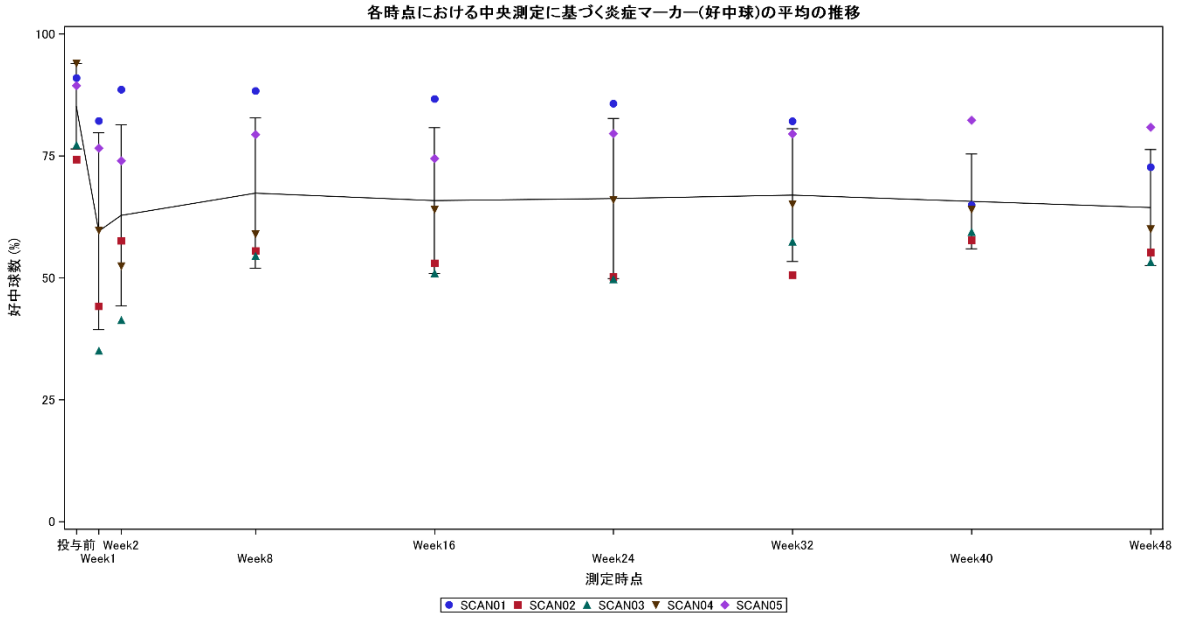
血清 ALP 及び ALP3 の平均値はいずれもベースライン時に基準値範囲内であり，ALP の平均値は初回投与 7 日後以降，ALP3 の平均値は初回投与 14 日後以降にわずかな減少傾向がみられたが，いずれも明らかな変化ではなかった（Figure 4-3，IACT21071-TLF_020_II）。

Figure 4-3　　炎症マーカーの平均値（+/-SD）の推移（IACT21071 試験，EAS）

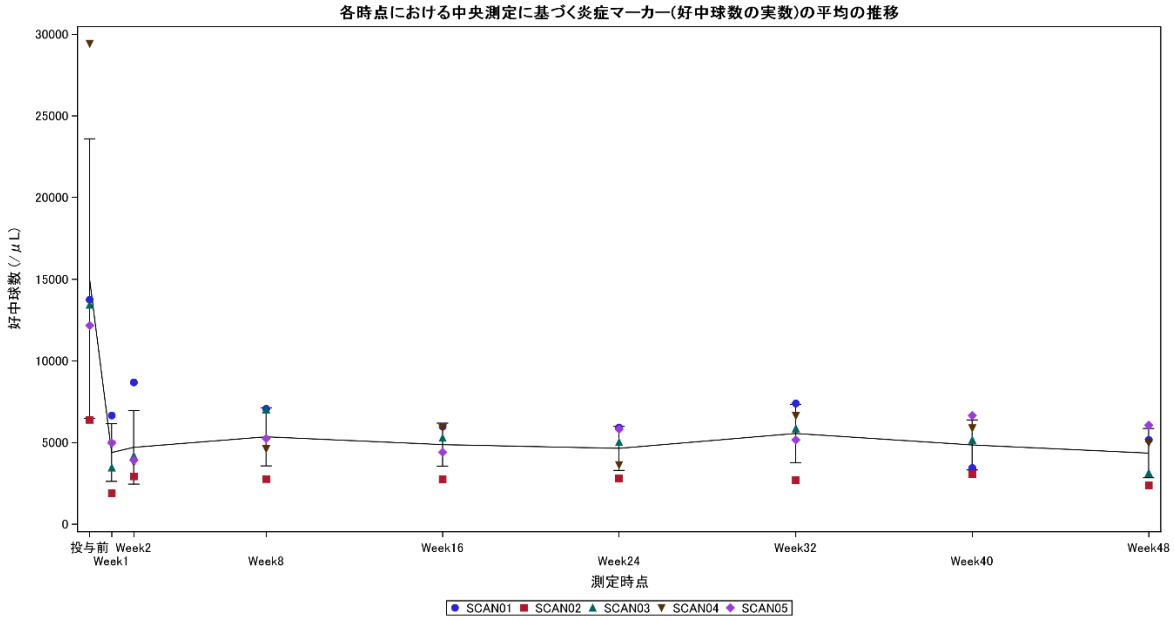
- **WBC**



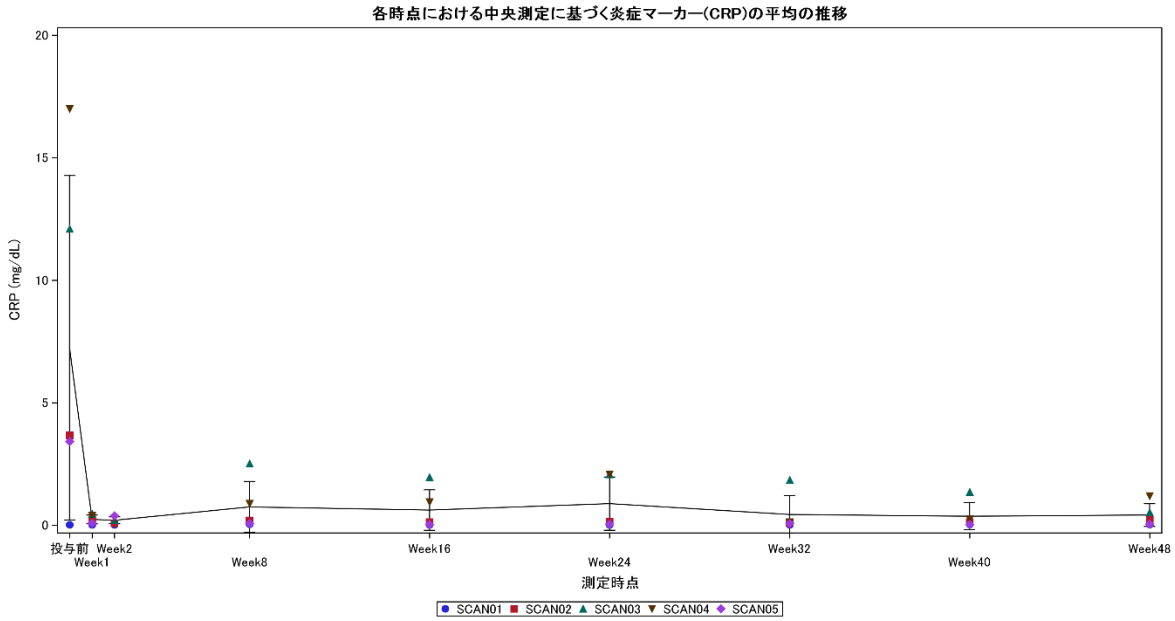
- 好中球数



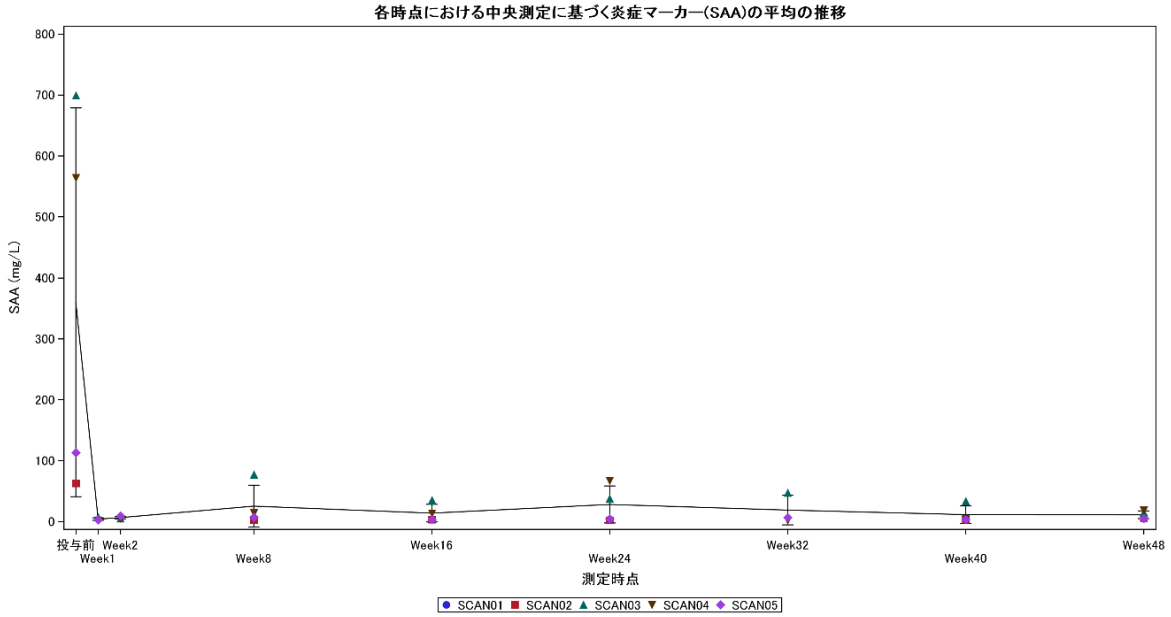
- 好中球数（絶対値）


各時点における中央測定に基づく炎症マーカー(好中球数の実数)の平均の推移
好中球数（/μL）
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
投与前
Week1
Week2
Week8
Week16
Week24
Week32
Week40
Week48
測定時点
SCAN01 SCAN02 SCAN03 SCAN04 SCAN05

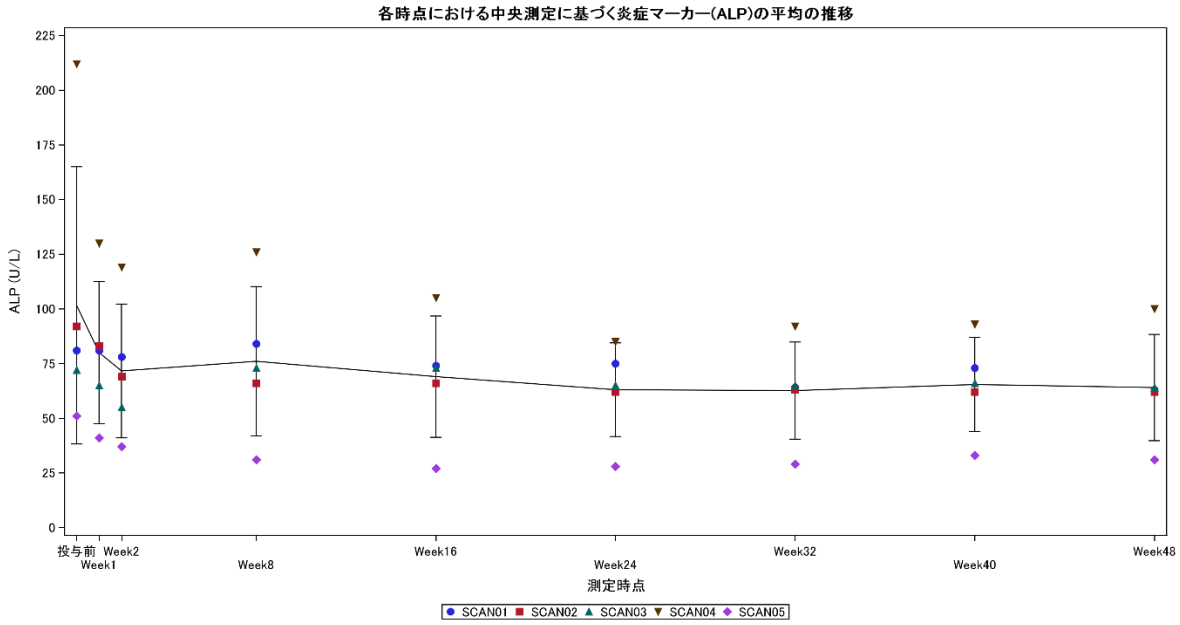
- **CRP**


各時点における中央測定に基づく炎症マーカー(CRP)の平均の推移
CRP（mg/dL）
20
15
10
5
0
投与前
Week1
Week2
Week8
Week16
Week24
Week32
Week40
Week48
測定時点
SCAN01 SCAN02 SCAN03 SCAN04 SCAN05

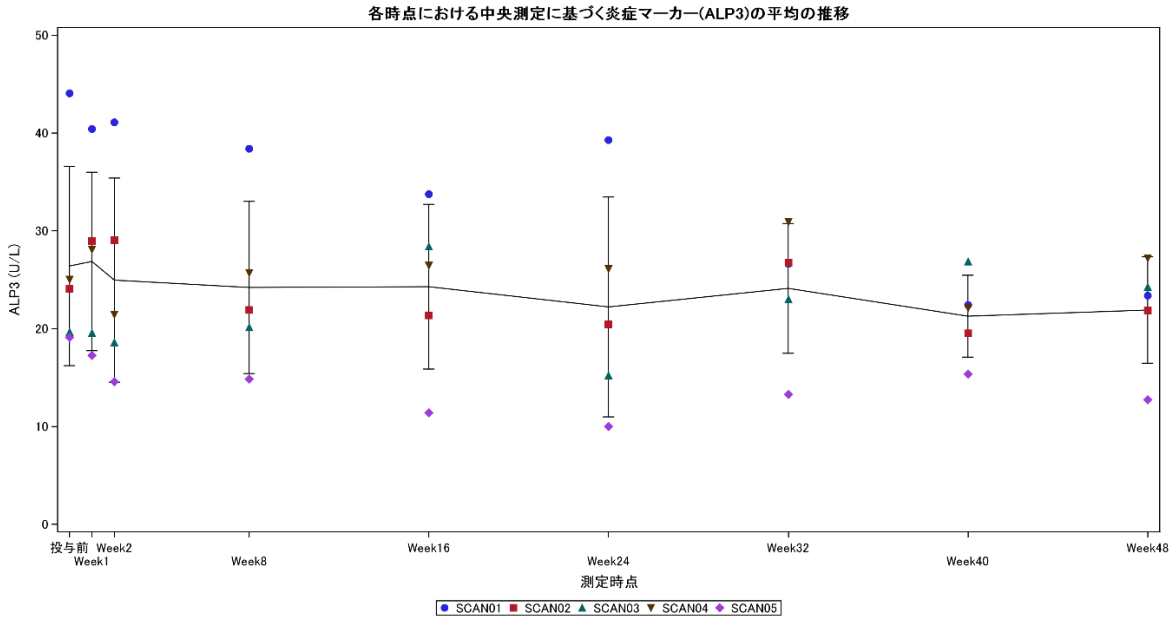
- **SAA**


各時点における中央測定に基づく炎症マーカー(SAA)の平均の推移
SAA (mg/L)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
投与前
Week1
Week2
Week8
Week16
Week24
Week32
Week40
Week48
測定時点
SCAN01 SCAN02 SCAN03 SCAN04 SCAN05

- **ALP**


各時点における中央測定に基づく炎症マーカー(ALP)の平均の推移
ALP (U/L)
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
投与前
Week1
Week2
Week8
Week16
Week24
Week32
Week40
Week48
測定時点
SCAN01 SCAN02 SCAN03 SCAN04 SCAN05

- **ALP3**



エラーバーが 0 を超えている場合は，範囲外に相当する部分のエラーバーは表示しない
SAA は，「2.0 未満」のデータは除外（SCAN01 の投与前～Week 48，SCAN02 の Week 1，Week 2 と Week 32）
Source：IACT21071-TLF_021_II～027_II

4.2.2.2.5 QOL

皮膚疾患特異的な QOL 評価票である DLQI 及び全般的な健康尺度を評価する SF-36®を用いた評価の結果，QOL は初回投与 7 日後に大きく改善し，その後 48 週後まで維持した。

DLQI

ベースラインの総合スコアの平均値（SD）は 14.2（9.1）と高値で，皮膚症状が被験者の QOL に与える影響が大きいことが示された。初回投与 7 日後の総合スコアの平均値（SD）は 2.8（3.6）と，被験者の QOL への影響はほとんどないと考えられるまでに大きく減少し，以降，低値を維持した。DLQI の臨床的に有意な最小変化量は総合スコアが 4 以上改善することとされており（Finlay and Khan 1994），皮膚症状による QOL 障害に臨床的意義のある改善を示した。下位尺度では，ベースラインのスコアの平均値は，症状・感情，日常活動，及びレジャーが 2 以上と比較的高く，人間関係，仕事・学校，及び治療が 2 未満と比較的低かった。いずれの下位尺度も，初回投与 7 日後から 48 週後までスコアの平均値はベースラインに比べ，QOL 改善を反映して低値を維持し，初回投与 48 週後には総合スコアの平均値が 1.0 となった（Table 4-7，IACT21071-TLF_036_II～TLF_042_II）。

Table 4-7 DLQI スコアの要約（IACT21071 試験，EAS）

分類	時点	n	N = 5	
			スコア	変化量
			Mean (SD)	Mean (95%信頼区間)
総合スコア	投与前	5	14.2 (9.1)	
	Week1	5	2.8 (3.6)	−11.4 (−24.4 , 1.6)
	Week2	5	1.6 (1.5)	−12.6 (−25.2 , 0.0)
	Week8	5	2.6 (4.2)	−11.6 (−25.9 , 2.7)
	Week24	5	2.6 (1.8)	−11.6 (−20.7 , −2.5)
	Week48	5	1.0 (1.2)	−13.2 (−24.5 , −1.9)
症状・感情	投与前	5	4.4 (1.1)	
	Week1	5	1.4 (1.1)	−3.0 (−4.5 , −1.5)
	Week2	5	1.2 (0.8)	−3.2 (−5.4 , −1.0)
	Week8	5	1.0 (0.7)	−3.4 (−5.3 , −1.5)
	Week24	5	1.2 (0.4)	−3.2 (−4.2 , −2.2)
	Week48	5	0.8 (0.8)	−3.6 (−5.0 , −2.2)
日常活動	投与前	5	3.2 (1.3)	
	Week1	5	0.6 (1.3)	−2.6 (−5.5 , 0.3)
	Week2	5	0.2 (0.4)	−3.0 (−5.0 , −1.0)
	Week8	5	0.4 (0.9)	−2.8 (−5.2 , −0.4)
	Week24	5	0.6 (0.5)	−2.6 (−4.0 , −1.2)
	Week48	5	0.0 (0.0)	−3.2 (−4.8 , −1.6)
レジャー	投与前	5	3.0 (2.7)	
	Week1	5	0.2 (0.4)	−2.8 (−6.5 , 0.9)
	Week2	5	0.2 (0.4)	−2.8 (−6.5 , 0.9)
	Week8	5	0.6 (1.3)	−2.4 (−6.8 , 2.0)
	Week24	5	0.6 (0.9)	−2.4 (−4.8 , 0.0)
	Week48	5	0.0 (0.0)	−3.0 (−6.4 , 0.4)
仕事・学校	投与前	5	1.4 (1.1)	
	Week1	5	0.2 (0.4)	−1.2 (−2.2 , −0.2)
	Week2	5	0.0 (0.0)	−1.4 (−2.8 , 0.0)
	Week8	5	0.2 (0.4)	−1.2 (−2.8 , 0.4)
	Week24	5	0.2 (0.4)	−1.2 (−2.6 , 0.2)
	Week48	5	0.2 (0.4)	−1.2 (−2.8 , 0.4)
人間関係	投与前	5	1.6 (2.6)	
	Week1	5	0.0 (0.0)	−1.6 (−4.8 , 1.6)
	Week2	5	0.0 (0.0)	−1.6 (−4.8 , 1.6)
	Week8	5	0.0 (0.0)	−1.6 (−4.8 , 1.6)
	Week24	5	0.0 (0.0)	−1.6 (−4.8 , 1.6)
	Week48	5	0.0 (0.0)	−1.6 (−4.8 , 1.6)
治療	投与前	5	0.6 (0.9)	
	Week1	5	0.4 (0.9)	−0.2 (−2.0 , 1.6)
	Week2	5	0.0 (0.0)	−0.6 (−1.7 , 0.5)
	Week8	5	0.4 (0.9)	−0.2 (−2.0 , 1.6)

分類	時点	n	N = 5	
			スコア	変化量
			Mean (SD)	Mean (95%信頼区間)
	Week24	5	0.0 (0.0)	−0.6 (−1.7 , 0.5)
	Week48	5	0.0 (0.0)	−0.6 (−1.7 , 0.5)

Source：IACT21071-TLF_035_II

SF-36®

下位尺度のベースラインのスコアの平均値は，活力及び全体的健康感が35未満と比較的低く，心の健康，体の痛み，社会生活機能，日常役割機能・精神，日常役割機能・身体，及び身体機能が35以上と比較的高かった。いずれの下位尺度も，初回投与7日後のスコアの平均値はベースラインに比べ，QOL 改善を反映して大きく増加し，初回投与 48 週後まで同程度の改善を維持した（Table 4-8，IACT21071-TLF_051_II～TLF_058_II）。

Table 4-8 SF-36 スコア（SF-36v2 Acute, Japanese）の要約（IACT21071 試験, EAS）

分類	時点	n	N = 5	
			スコア	変化量
			Mean (SD)	Mean (95%信頼区間)
身体機能	投与前	5	56.0 (24.8)	
	Week1	5	86.0 (16.7)	30.0 (−0.1 , 60.1)
	Week2	5	84.0 (12.9)	28.0 (2.6 , 53.4)
	Week8	5	85.0 (12.2)	29.0 (−1.2 , 59.2)
	Week24	5	92.0 (13.0)	36.0 (6.4 , 65.6)
	Week48	5	93.0 (7.6)	37.0 (5.8 , 68.2)
日常役割機能 (身体)	投与前	5	47.5 (33.2)	
	Week1	5	92.5 (8.1)	45.0 (0.0 , 90.0)
	Week2	5	87.5 (28.0)	40.0 (−20.3 , 100.2)
	Week8	5	96.3 (8.4)	48.7 (−0.1 , 97.6)
	Week24	5	83.8 (22.3)	36.2 (0.1 , 72.4)
	Week48	5	100.0 (0.0)	52.5 (11.2 , 93.8)
体の痛み	投与前	5	39.8 (21.8)	
	Week1	5	73.8 (19.1)	34.0 (4.2 , 63.8)
	Week2	5	66.6 (16.3)	26.8 (−20.1 , 73.7)
	Week8	5	65.2 (21.4)	25.4 (6.0 , 44.8)
	Week24	5	66.0 (29.1)	26.2 (10.2 , 42.2)
	Week48	5	74.0 (17.4)	34.2 (14.1 , 54.3)
全体的健康感	投与前	5	34.4 (25.4)	
	Week1	5	62.6 (3.8)	28.2 (−5.3 , 61.7)
	Week2	5	56.6 (8.6)	22.2 (−15.4 , 59.8)
	Week8	5	58.0 (8.9)	23.6 (−1.1 , 48.3)
	Week24	5	59.6 (9.8)	25.2 (−7.2 , 57.6)

分類	時点	n	N = 5	
			スコア	変化量
			Mean (SD)	Mean (95%信頼区間)
	Week48	5	62.0 (11.7)	27.6 (−4.3 , 59.5)
活力	投与前	5	17.5 (19.0)	
	Week1	5	62.5 (17.7)	45.0 (10.2 , 79.9)
	Week2	5	58.8 (19.1)	41.3 (2.2 , 80.3)
	Week8	5	62.5 (11.7)	45.0 (8.9 , 81.2)
	Week24	5	62.5 (13.3)	45.0 (11.4 , 78.6)
	Week48	5	67.5 (14.9)	50.0 (16.7 , 83.4)
社会生活機能	投与前	5	42.5 (30.1)	
	Week1	5	100.0 (0.0)	57.5 (20.1 , 94.9)
	Week2	5	92.5 (16.8)	50.0 (4.7 , 95.3)
	Week8	5	100.0 (0.0)	57.5 (20.1 , 94.9)
	Week24	5	85.0 (22.4)	42.5 (16.5 , 68.5)
	Week48	5	92.5 (11.2)	50.0 (21.0 , 79.0)
日常役割機能 (精神)	投与前	5	45.0 (37.1)	
	Week1	5	91.7 (8.4)	46.7 (−0.5 , 93.9)
	Week2	5	86.7 (19.2)	41.7 (−12.6 , 95.9)
	Week8	5	91.7 (10.2)	46.7 (−1.1 , 94.4)
	Week24	5	91.7 (14.4)	46.7 (−1.1 , 94.4)
	Week48	5	98.3 (3.7)	53.3 (6.7 , 100.0)
心の健康	投与前	5	38.0 (30.9)	
	Week1	5	82.0 (4.5)	44.0 (1.6 , 86.4)
	Week2	5	79.0 (5.5)	41.0 (0.7 , 81.3)
	Week8	5	81.0 (10.8)	43.0 (10.9 , 75.1)
	Week24	5	80.0 (14.1)	42.0 (10.5 , 73.5)
	Week48	5	78.0 (14.4)	40.0 (6.9 , 73.1)

本試験では振返り期間が過去 1 週間であるアキュート版を用いた

Source：IACT21071-TLF_050_II

4.2.2.2.6 血清 IgM，IgG，及び FLC κ/λ 比

単クローン性ガンマグロブリン血症（典型的には IgM，まれに IgG）はシュニッツラー症候群の特徴の一つである。ベースライン時に全被験者が κ 型単クローン性 IgM ガンマグロブリン血症を示した。

初回投与 48 週後までの IgM，IgG，及び FLC κ/λ 比の平均値はベースラインと同程度で推移した（IACT21071-TLF_067_II～TLF_070_II）。

4.2.2.3 被験者ごとの有効性

PGA スコア及び臨床反応，シュニッツラー症候群病勢スコアの一覧，炎症マーカーを含む中央測定による血液検査結果の一覧，及び QOL スコア（DLQI 及び SF-36®）の一覧を，それぞれ第 5

部に添付する CSR の TLF_089_II，TLF_094_II，TLF_087_II，及び TLF_090_II～TLF_093_II に示した。

また，各評価指標の被験者ごとの推移図を，第 5 部に添付する CSR の以下に示した。

- PGA スコア：TLF_016_II
- シュニッツラー症候群病勢スコア：TLF_019_II
- 炎症マーカー：TLF_028_II～TLF_034_II
- QOL スコア：TLF_043_II～TLF_049_II，TLF_059_II～TLF_066_II
- IgM，IgG，及び FLC κ/λ 比：TLF_071_II～TLF_073_II

4.3 有効性に関するその他の情報

本項では，参考情報として，シュニッツラー症候群患者での未治療又は既存治療下で 1 年以上の臨床経過の詳細が報告された公表文献の報告内容を示す。神戸ら（2025）による IACT21071 試験被験者の組入れ前後情報を 4.3.1 項に，その他の公表文献情報を 4.3.2 項に記載する。

4.3.1 IACT21071 試験被験者の組入れ前後情報

神戸ら（2025）による IACT21071 試験被験者 5 名の組入れ前後情報のまとめを Table 4-9 に，詳細を被験者ごとに Table 4-10～Table 4-14 に示す。なお，被験者ごとの組入れ前情報は，カナキヌマブ投与時を X 年として示す。

本試験被験者の組入れ前の臨床経過の詳細を調査した結果，未治療又は既存治療下で持続的な寛解が認められた被験者はいなかった。本試験に組み入れられた被験者は，初期の症状発現から臨床試験開始までの罹患期間は約 7 年～11 年，シュニッツラー症候群の診断後から組入れまでに約半年～6 年が経過していた。使用薬剤は，主にステロイド，コルヒチン，抗ヒスタミン薬，NSAIDs であり，生物学的製剤のトシリズマブが使われていた被験者もいた。

5 名ともに既存治療を受けていたにもかかわらず，最大で PGA スコア 4（高度）相当の持続的に繰り返す蕁麻疹様皮疹がみられ，加えて各臨床症状の重症度，発現頻度，継続期間に違いはあるものの，主に倦怠感，発熱，関節痛・骨痛を併発している，若しくは既存治療での一時的な症状の抑制と再燃を繰り返していた。また，本試験被験者の組入れ前は既存治療下でも炎症マーカー（WBC，好中球数，CRP）の高値又は各 ULN 以下と超への増減を繰り返す状態がみられていた。

なお，SCAN02，SCAN03，SCAN04 はスクリーニング検査時からベースライン検査時までの約 1 週間におけるカナキヌマブの投与開始直前に臨床症状及び炎症マーカー（WBC，CRP，SAA）の一時的な悪化傾向が認められ，特に SCAN04 では悪化の程度が顕著であった（IACT21071-TLF_087_II）。SCAN02 では，スクリーニング検査時にコルヒチン及び NSAIDs の前治療を中止していた。SCAN03 では，スクリーニング検査の 2 日前にコルヒチン，抗ヒスタミン薬，NSAIDs の前治療を中止していた。SCAN04 では，スクリーニング検査時にコルヒチン及び NSAIDs の前治療を中止，かつステロイドを 5 mg から 2.5 mg に減量し，ベースライン検査前日に抗ヒスタミ

ン薬を中止していた。以上のことから，カナキヌマブの投与開始直前に臨床症状や炎症マーカーの一時的な悪化傾向が認められた被験者では，スクリーニング時前後において対症療法である前治療の中止又は減量がなされていたことが影響していたと考えられる。また，臨床症状の主観的な評価を含む PGA スコアだけではなく，客観的指標である炎症マーカーも同様の傾向を認めていることから，PGA スコアによる評価は適切に行われていたものと判断できる。

Table 4-9　本試験被験者の組入れ前後情報のまとめ

登録番号	罹患期間 (年) [a]	診断からの期間 (年) [a]	前治療	PGA スコア			
				試験組入れ前 [b]	ベースライン	投与 7 日後	投与 48 週後
[redacted]	8	2.5	ビラスチン，ロキソプロフェン，プレドニゾロン，トシリズマブ	0-11	17	6	0
[redacted]	8	6	ロラタジン，フェキソフェナジン，ロキソプロフェン，コルヒチン	6-9	16	0	1
[redacted]	11	0.5	ジクロフェナク，フェキソフェナジン，ビラスチン，d-クロルフェニラミン，ファモチジン，モンテルカスト，セレコキシブ，アセトアミノフェン，コルヒチン，プレドニゾロン	6-11	14	1	2
[redacted]	7	6	オロパタジン，ロキソプロフェン，シクロスポリン，コルヒチン，プレドニゾロン	0-12	17	6	3
[redacted]	8	2	ルパタジン，d-クロルフェニラミン，コルヒチン，プレドニゾロン，ベタメタゾン	1-7	11	2	0

a) 登録時までの期間

b) 医療記録から得られた情報に基づく。医療記録にない情報は評価項目 5 つのスコアには反映されていないため，ベースラインや投与 7 日後の評価と比較して計算値が低くなっている可能性がある。

Source：神戸ら 2025，IACT21071-TLF_089_II

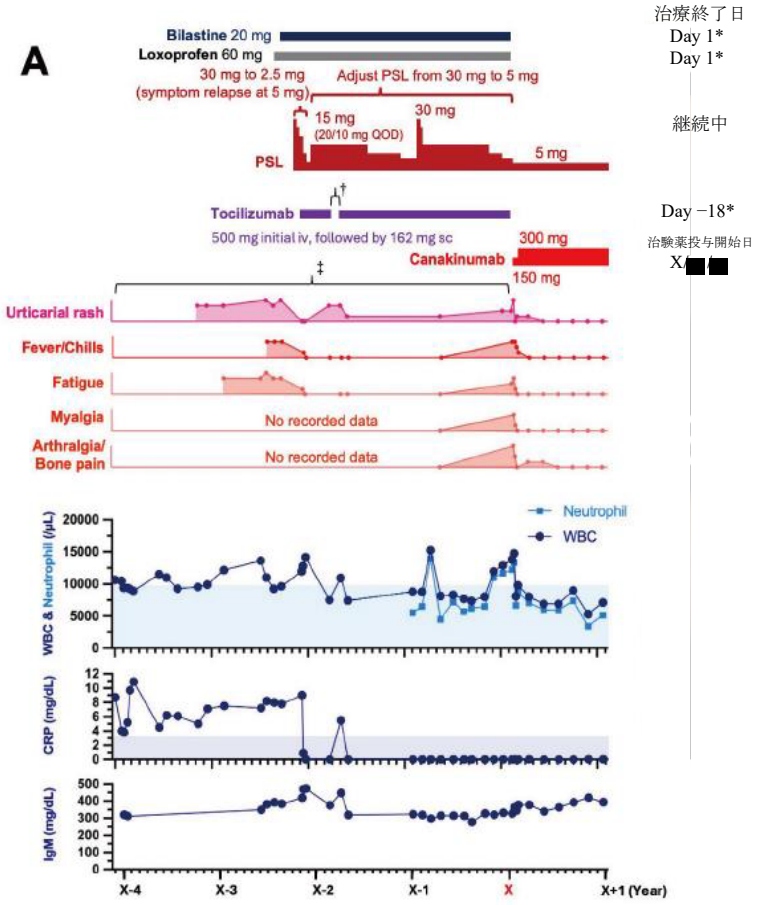
Table 4-10　[redacted]

年齢/性別	68/男
罹患期間	8 年
初期症状	X-8 年に蕁麻疹様皮疹，反復性発熱，骨痛，筋肉痛，関節痛が発現した。
臨床経過	• X-3 年 9 月にシュニッツラー症候群と診断された。 • X-3 年 11 月よりプレドニゾロン 30 mg/日で治療を開始し，その後 20 mg/日まで減量し，さらに同年 12 月よりトシリズマブを併用してプレドニゾロンを 7.5 mg/日まで減量できたが，さらに漸減を試みると症状が再燃し，プレドニゾロンを 17.5 mg/日まで増量した。 • X-2 年 11 月時点でプレドニゾロン 12.5 mg/日及びトシリズマブの併用で経過が良好な状態が続いたが，X-1 年 2 月に服薬を忘れて皮疹が再燃したため，プレドニゾロンを 30 mg/日まで増量した。 • その直後，新型コロナウイルス感染症患者との濃厚接触があり，一過性に炎症所見の悪化を認めた。X-1 年 11 月以降は PSL を漸減した。 • プレドニゾロンとトシリズマブの併用治療期間中，CRP はほとんどの評価時点で 0.14 mg/dL 未満となったが，WBC は増減を繰り返し，好中球数は医療機関の ULN を超過していた。 • X 年[redacted]月[redacted]日に本試験へ参加し，カナキヌマブの投与を開始した。

【試験開始後の PGA スコア及び臨床反応】

登録番号	VISIT	評価日	1.蕁麻疹の評価	2.倦怠感の評価	3.発熱・悪寒の評価	4.筋肉痛の評価	5.関節痛・骨痛の評価	5項目の合計	ベースラインの PGA スコア合計	臨床反応
[redacted]	スクリーニング期									
	Day1	202[redacted]	4：高度	3：中程度	3：中程度	3：中程度	4：高度	17		
	Day8	202	0：なし	1：わずか	2：軽度	1：わずか	2：軽度	6	17	臨床的部分寛解
	Day15	202	1：わずか	0：なし	1：わずか	0：なし	0：なし	2	17	臨床的寛解
	Week8	202	1：わずか	0：なし	0：なし	0：なし	1：わずか	2	17	臨床的寛解
	Week16	202	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	1：わずか	1	17	臨床的寛解
	Week24	202	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0	17	臨床的寛解
	Week32	202	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0	17	臨床的寛解
	Week40	202	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0	17	臨床的寛解
	Week48	202	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0	17	臨床的寛解

スクリーニング期と Day 1 は同日



†：患者が効果を感じなかったと報告し、トシリズマブ治療が 1 か月間中断された。

‡：この期間、SCan 試験の評価者ではない医師による診察が行われたため、PGA スコアはカルテや紹介状の情報に基づいて算出された。

未治療又は既存治療での臨床症状まとめ	被験者は本試験に参加までの数年間に蕁麻疹様皮疹を繰り返していた。プレドニゾロン，トシリズマブ，ビラスチン，ロキソプロフェンを投与している間も蕁麻疹様症状は認められており，本試験参加時点では蕁麻疹様皮疹に加えて，倦怠感，発熱，筋肉痛，関節痛・骨痛が認められた。間欠性の発熱及び再発性の蕁麻疹様皮疹を有した。

Source：神戸ら 2025，IACT21071-TLF_078_II，TLF_083_II，TLF_088_II，TLF_089_II

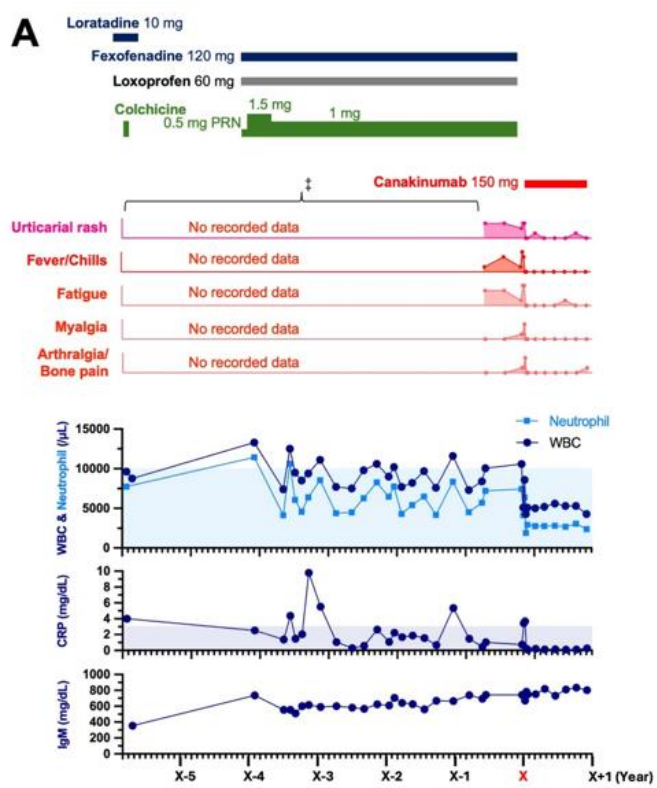
＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

Table 4-11 [redacted]

年齢/性別	55/男
罹患期間	8 年
初期症状	X-8 年頃より，約 37 度の微熱と倦怠感が出現し，蕁麻疹様皮疹が出現し，定期的な約 38 度の高熱を呈するようになった。抗ヒスタミン薬及びコルヒチンは無効であった。
臨床経過	• X-6 年にシュニッツラー症候群と診断された。その後，皮疹は一時的に軽快したが，再燃を繰り返した。 • X-4 年に抗ヒスタミン薬に加え，コルヒチンを併用したが，CRP は 0.14～10 mg/dL，WBC は 7000～13000 /μL，好中球数は 4000～11000 /μL の範囲で増減を繰り返した。 • X 年カナキヌマブ投与直前に，コルヒチンの中断による一時的な増悪がみられた。 • X 年[redacted]月[redacted]日に本試験へ参加し，カナキヌマブの投与を開始した。

【試験開始後の PGA スコア及び臨床反応】

登録番号	VISIT	評価日	1.蕁麻疹の評価	2.倦怠感の評価	3.発熱・悪寒の評価	4.筋肉痛の評価	5.関節痛・骨痛の評価	5項目の合計	ベースラインの PGA スコア合計	臨床反応
[redacted]	スクリーニング期	202[redacted]	3：中程度	4：高度	4：高度	1：わずか	1：わずか	13		
	Day1	202	3：中程度	4：高度	3：中程度	3：中程度	3：中程度	16		
	Day8	202	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0	16	臨床的寛解
	Day15	202	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0	16	臨床的寛解
	Week8	202	1：わずか	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	1	16	臨床的寛解
	Week16	202	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0	16	臨床的寛解
	Week24	202	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0	16	臨床的寛解
	Week32	202	0：なし	1：わずか	0：なし	0：なし	0：なし	1	16	臨床的寛解
	Week40	202	1：わずか	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	1	16	臨床的寛解
	Week48	202	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	1：わずか	1	16	臨床的寛解



‡：この期間、SCan 試験の評価者ではない医師による診察が行われたため、PGA スコアはカルテや紹介状の情報に基づいて算出された。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

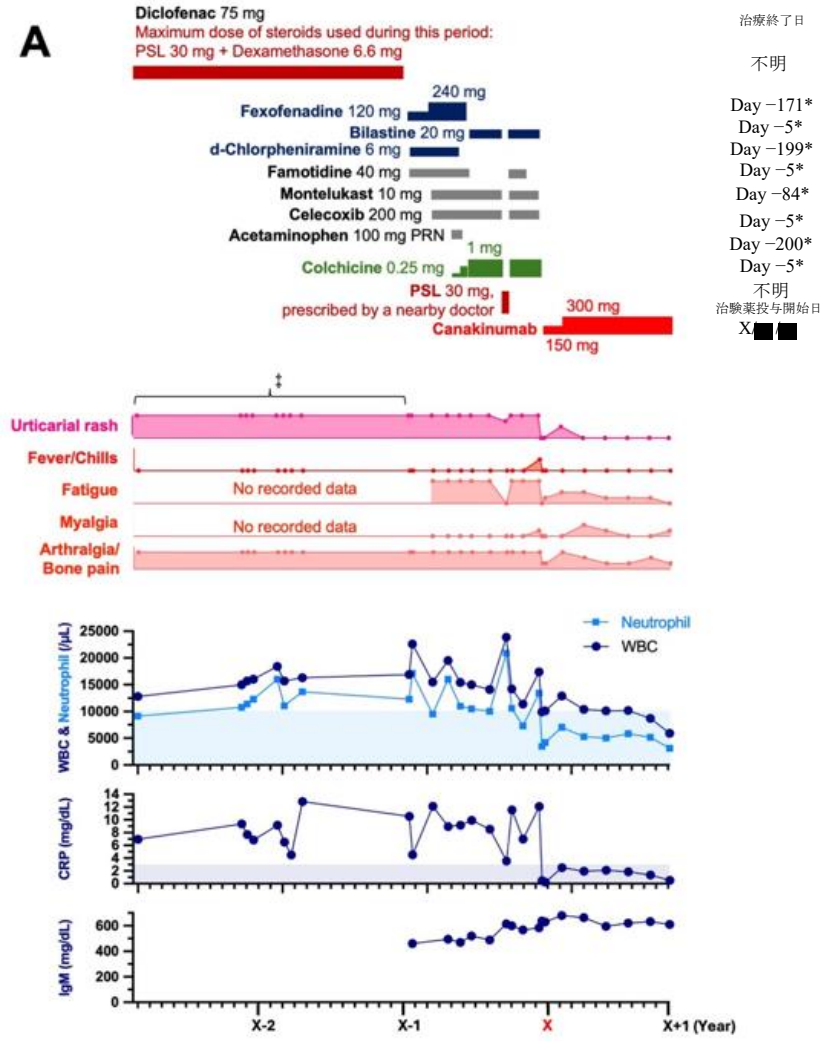
未治療又は既存治療での臨床症状まとめ	被験者は X-8 年頃より蕁麻疹様皮疹を発現しており，X-6 年にロラタジンでいったん落ち着いていた皮疹が再燃し，コルヒチン投与を開始した。その後，X-4 年にコルヒチン，フェキソフェナジン塩酸塩，ロキソプロフェンナトリウム水和物を併用した。本試験に参加する時点では蕁麻疹様紅斑に加えて，倦怠感，発熱，筋肉痛，関節痛・骨痛が認められた。

Source：神戸ら 2025，IACT21071-TLF_078_II，TLF_083_II，TLF_088_II，TLF_089_II

Table 4-12 [redacted]

年齢/性別	60/男
罹患期間	11 年
初期症状	X-11 年に蕁麻疹様皮疹，骨痛，筋肉痛，関節痛が発現した。
臨床経過	• X-3 年 5 月から X-1 年 3 月まで治験責任医師以外が診察しており，CRP は 4～12 mg/dL，WBC は 12000～18000 /μL で推移し，少なくとも蕁麻疹様皮疹及び関節痛が持続していた。治療は NSAIDs 75 mg，プレドニゾロン 30 mg，及びデキサメタゾン 6.6 mg 静注であった。 • X-1 年 7 月にシュニッツラー症候群と診断された。 • X-1 年 5 月より治験責任医師が診察を担当した。同年 8 月時点，コルヒチン，NSAIDs，抗ヒスタミン薬，及び H2 受容体拮抗薬の併用治療下での CRP が 9.14 mg/dL，好中球数が 10096 /μL，PGA スコアが 11 であった。 • その後，H2 受容体拮抗薬の投与を中止し，コルヒチンを増量したが，CRP，好中球数，及び PGA スコアの大きな変動はなかった。 • X-1 年 11 月にコルヒチン，NSAIDs，及び抗ヒスタミン薬に代わり，プレドニゾロン 30 mg/日を投与したところ，CRP は 3.54 mg/dL，PGA スコアは 6 に減少したが，好中球数は 20913 /μL に増加した。 • 1 ヵ月後，再びコルヒチン，NSAIDs，抗ヒスタミン薬，及び H2 受容体拮抗薬の併用治療を開始し，その 1 ヵ月後及び 2 ヵ月後の CRP は 6.99 mg/dL 及び 11.76 mg/dL，PGA スコアは 11 及び 14，好中球数は 7307 /μL 及び 13905 /μL であった。 • X 年[redacted]月[redacted]日に本試験へ参加し，カナキヌマブの投与を開始した。 **【試験開始後の PGA スコア及び臨床反応】**

登録番号	VISIT	評価日	1.蕁麻疹の評価	2.倦怠感の評価	3.発熱・悪寒の評価	4.筋肉痛の評価	5.関節痛・骨痛の評価	5項目の合計	ベースラインの PGA スコア合計	臨床反応
[redacted]	スクリーニング期	202[redacted]	3：中程度	3：中程度	1：わずか	1：わずか	3：中程度	11		
	Day1	202	4：高度	4：高度	2：軽度	1：わずか	3：中程度	14		
	Day8	202	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	1：わずか	1	14	臨床的寛解
	Day15	202	0：なし	1：わずか	0：なし	0：なし	1：わずか	2	14	臨床的寛解
	Week8	202	2：軽度	2：軽度	0：なし	0：なし	3：中程度	7	14	臨床的部分寛解
	Week16	202	0：なし	2：軽度	0：なし	2：軽度	2：軽度	6	14	臨床的部分寛解
	Week24	202	0：なし	1：わずか	0：なし	1：わずか	1：わずか	3	14	臨床的寛解
	Week32	202	0：なし	1：わずか	0：なし	0：なし	1：わずか	2	14	臨床的寛解
	Week40	202	0：なし	1：わずか	0：なし	0：なし	2：軽度	3	14	臨床的部分寛解
	Week48	202	0：なし	0：なし	0：なし	1：わずか	1：わずか	2	14	臨床的寛解



‡：この期間、SCan 試験の評価者ではない医師による診察が行われたため、PGA スコアはカルテや紹介状の情報に基づいて算出された。

未治療又は既存治療での臨床症状まとめ	被験者は X-3 年より本試験に参加するまでの数年間に蕁麻疹様皮疹及び関節痛・骨痛を繰り返し，X-1 年より倦怠感も記録されていた。NSAIDs，抗ヒスタミン薬，コルヒチン，セレコキシブ，プレドニゾロン等を投与している間も上述の症状は認められており，本試験に参加する時点では発熱・悪寒及び軽度の筋肉痛も認められた。

Source：神戸ら 2025，IACT21071-TLF_083_II，TLF_088_II，TLF_089_II

Table 4-13 ■■■■■

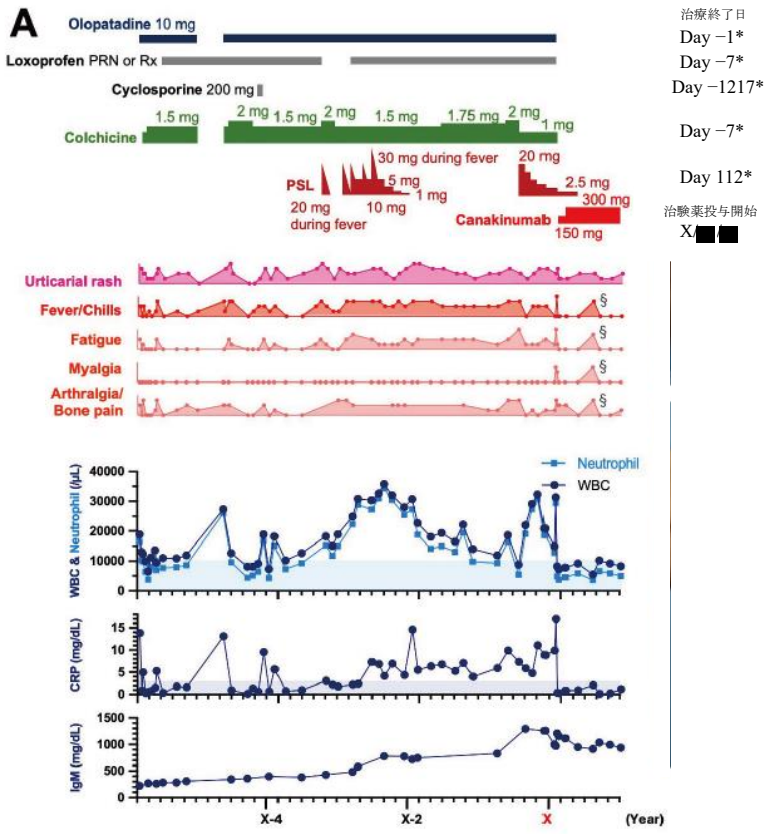
年齢/性別	47/男
罹患期間	7 年
初期症状	X-7 年に蕁麻疹様皮疹，反復性発熱，骨痛，筋肉痛，関節痛が発現した。
臨床経過	• X-6 年 5 月にシュニッツラー症候群と診断された。診断時の CRP は約 14 mg/dL，WBC は 19000 /μL であり，皮疹，倦怠感，発熱，及び関節痛がみられた。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

- コルヒチン（開始用量 1.0 mg/日，維持用量 1.5 mg/日）による約 1 年の治療で CRP は 1 mg/dL 未満～約 5 mg/dL，WBC は 6000～12000 /μL に減少して推移したが，皮疹，発熱，及び関節痛は再燃を繰り返した。
- 受診ができなかったために X-5 年 4 月～6 月の間，コルヒチンの投与が中断され，CRP は約 13 mg/dL，WBC は約 27000 /μL に増悪し，発熱及び関節痛の症状がみられた。
- コルヒチン 1.5 mg/日を再開後，症状が治まらなかったため，X-5 年 7 月にコルヒチンの用量を 2.0 mg/日に増量したところ，CRP は 1 mg/dL 未満，WBC は約 8000 /μL となり，発熱も消失した。しかし，肝障害がみられたため，同年 11 月にコルヒチンは 1.5 mg/日へと戻した。
- コルヒチンの 1.5 mg/日への減量後，1 ヵ月間シクロスポリン 200 mg を併用したが，効果はなかった。
- 診断から約 3 年後，発熱の頻度が増えたことから，コルヒチン 1.5 mg/日に加え，プレドニゾロン 20 mg を発熱時に複数回頓用し，X-3 年 4 月よりプレドニゾロンの定期併用投与を 10 mg/日から開始した。同年 5 月にプレドゾロン 10 mg を隔日投与としたが，同年 6 月に発熱に対してプレドニゾロン 30 mg を 2 日間投与して解熱した。同年 7 月よりプレドニゾロン 10 mg/日から徐々に減量し，皮疹や発熱症状はあったが，X-2 年 2 月にはプレドニゾロンを中止した。
- X-2 年 7 月にコルヒチンを 1.75 mg/日に増量し，1 年後の X-1 年 7 月に 2 mg/日に再増量後，同年 9 月に 1 mg/日に減量した際に症状が悪化し，再びプレドニゾロンの併用を 20 mg/日で開始した。その後，X 年 1 月にプレドニゾロンを 5 mg/日まで減量し，本試験に組み入れられた。その間，CRP は 2～15 mg/dL，WBC は 10000～35000 /μL の範囲で推移し，皮疹，発熱，及び関節痛は再燃を繰り返した。
- X 年[redacted]月[redacted]日に本試験へ参加し，カナキヌマブの投与を開始した。

【治験開始後の PGA スコア及び臨床反応】

登録番号	VISIT	評価日	1.皮膚疹の評価	2.倦怠感の評価	3.発熱・悪寒の評価	4.筋肉痛の評価	5.関節痛・骨痛の評価	5項目の合計	ベースラインの PGA スコア合計	臨床反応
[redacted]	スクリーニング期	202[redacted]	2：軽度	1：わずか	0：なし	0：なし	1：わずか	4		
	Day1	202	3：中程度	4：高度	4：高度	3：中程度	3：中程度	17		
	Day8	202	1：わずか	1：わずか	0：なし	2：軽度	2：軽度	6	17	臨床的部分寛解
	Day15	202	1：わずか	0：なし	0：なし	0：なし	2：軽度	3	17	臨床的部分寛解
	Week8	202	1：わずか	0：なし	0：なし	0：なし	2：軽度	3	17	臨床的部分寛解
	Week16	202	2：軽度	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	2	17	臨床的部分寛解
	Week24	202	2：軽度	3：中程度	3：中程度	3：中程度	3：中程度	14	17	臨床的効果なし
	Week32	202	1：わずか	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	1	17	臨床的寛解
	Week40	202	1：わずか	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	1	17	臨床的寛解
	Week48	202	2：軽度	0：なし	0：なし	0：なし	1：わずか	3	17	臨床的部分寛解



§：観察期間の遅れによる増悪を示す。

未治療又は既存治療での臨床症状まとめ	被験者は X-7 年より本試験に参加するまでの数年間に蕁麻疹様皮疹，倦怠感，発熱，関節痛・骨痛を繰り返していた。オロパタジン，ロキソプロフェン，シクロスポリン，コルヒチン，プレドニゾロンを投与したが，症状は持続しており，本試験に参加する時点では筋肉痛も認められた。

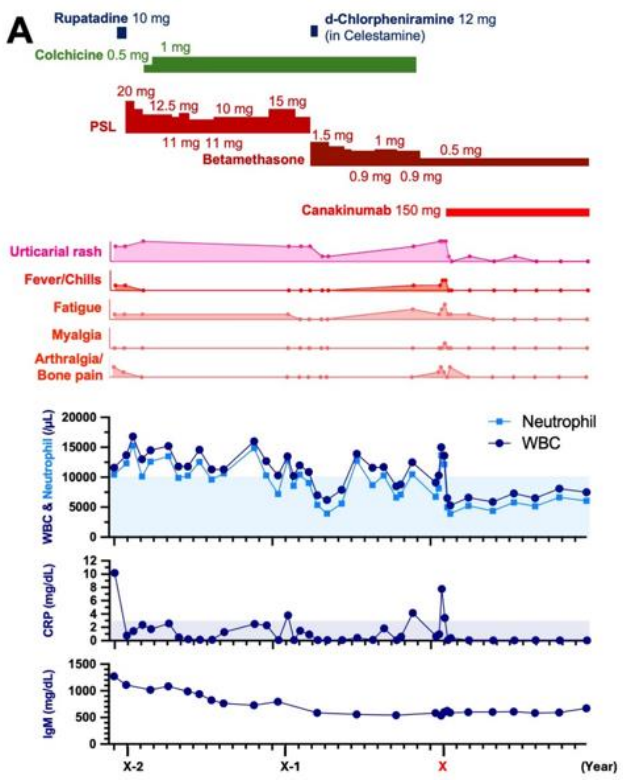
Source：神戸ら 2025，IACT21071-TLF_078_II，TLF_083_II，TLF_088_II，TLF_089_II

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

Table 4-14 [redacted]

年齢/性別	70/女
罹患期間	8 年
初期症状	X-8 年に蕁麻疹様皮疹，反復性発熱，骨痛，筋肉痛，関節痛が発現した。
臨床経過	• X-2 年 3 月にシュニッツラー症候群と診断された。診断時に皮疹，発熱，及び骨痛があった。 • ステロイド治療を開始し，その後ステロイドを減量してコルヒチンを併用した。ステロイドの漸減に伴い CRP 及び WBC の変動がみられ，皮疹の増悪と寛解を繰り返した。 • X 年[redacted]月[redacted]日に本試験へ参加し，カナキヌマブの投与を開始した。 **【試験開始後の PGA スコア及び臨床反応】**

登録番号	VISIT	評価日	1.蕁麻疹の評価	2.倦怠感の評価	3.発熱・悪寒の評価	4.筋肉痛の評価	5.関節痛・骨痛の評価	5項目の合計	ベースラインの PGA スコア合計	臨床反応
[redacted]	スクリーニング期	202[redacted]	4：高度	2：軽度	2：軽度	0：なし	2：軽度	10		
	Day1	202	4：高度	3：中程度	2：軽度	1：わずか	1：わずか	11		
	Day8	202	1：わずか	1：わずか	0：なし	0：なし	0：なし	2	11	臨床的寛解
	Day15	202	0：なし	1：わずか	0：なし	0：なし	2：軽度	3	11	臨床的部分寛解
	Week8	202	1：わずか	1：わずか	0：なし	0：なし	0：なし	2	11	臨床的寛解
	Week16	202	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0	11	臨床的寛解
	Week24	202	1：わずか	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	1	11	臨床的寛解
	Week32	202	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0	11	臨床的寛解
	Week40	202	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0	11	臨床的寛解
	Week48	202	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0：なし	0	11	臨床的寛解



未治療又は既存治療での臨床症状まとめ	被験者は X-2 年頃より，プレドニゾロン，コルヒチンを投与している間も蕁麻疹様皮疹の症状を繰り返し，本試験に参加する時点では倦怠感，発熱，関節痛・骨痛も認められた。

Source：神戸ら 2025，IACT21071-TLF_078_II，TLF_083_II，TLF_088_II，TLF_089_II

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

4.3.2 その他の公表文献情報

前項の IACT21071 試験被験者の報告以外に，公表文献の調査によって，未治療又は既存治療下での 1 年以上の臨床経過の詳細が報告された患者 15 名（国内 8 名，海外 7 名）を特定した。これらの患者の報告内容を以下に要約し，詳細は 2.7.6-5 章に示す。

未治療又は既存治療下での 1 年以上の臨床経過の詳細が報告された患者 15 名中に，既存治療下で臨床的寛解又は低疾患活動性が持続した報告はなかった。これらの患者での使用薬剤はステロイド，コルヒチン，抗ヒスタミン薬，NSAIDs が多く，メトトレキサートが使用されている患者もいた。既存治療前の蕁麻疹様皮疹以外の症状の報告は発熱や関節痛等さまざまであったが，既存治療による効果はなし，又は一時的あるいは一部症状に対してのみの効果であり，年間に複数回の症状発現を繰り返していた。また，これらの患者の中には，既存治療に加え，IL-1 阻害薬以外の生物学的製剤（トシリズマブ，オマリズマブ）が使用されている患者もいたが，トシリズマブ投与時の CRP を除き，既存治療又は IL-1 阻害薬以外の生物学的製剤投与では，炎症マーカー（WBC，CRP，SAA 等）の高値又は増減を繰り返す状態がみられていた。

4.4 特別な患者集団での有効性

IACT21071 試験の部分集団での検討や特別な患者集団での新たな検討試験は実施していない。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

IACT21071 試験の各被験者の初回投与 48 週後までの有効性成績から，長期投与による効果の減弱や消失は示唆されていない（4.2.2 項）。

申請後に得られた IACT21071 試験の W96 解析結果を以下に要約する。

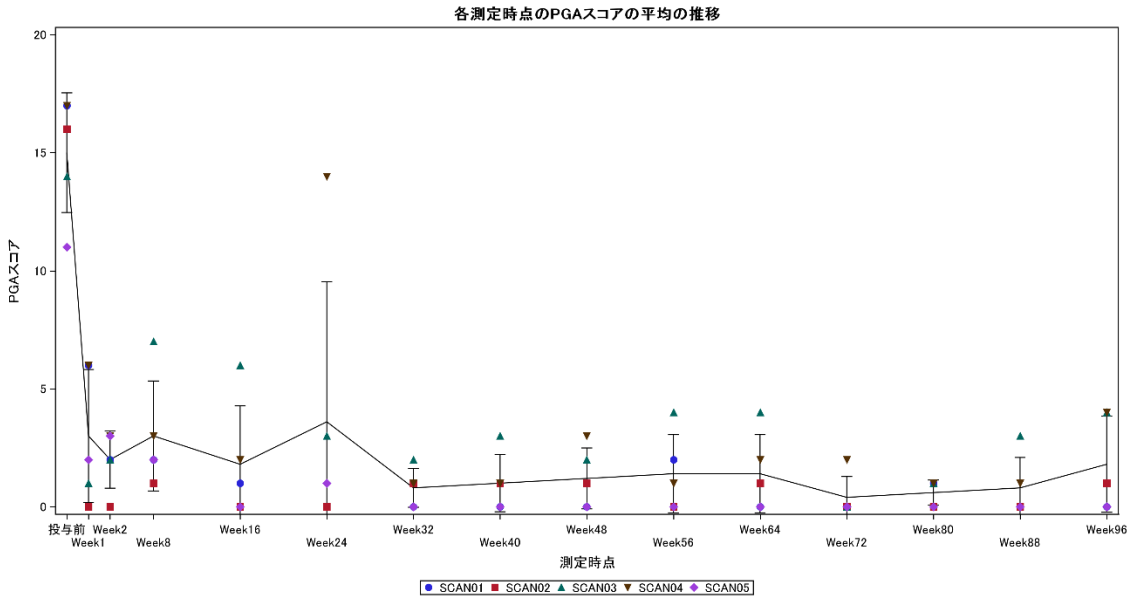
初回投与 48 週後以降も中止又は脱落となった被験者はみられなかった（IACT21071W96-TLF_005_III）。有効性評価のうち，初回投与 48 週後以降も継続して評価した PGA スコアに基づく臨床反応及び炎症マーカーの成績は，初回投与 48 週後までと同様であり，投与期間延長に伴う効果の減弱や消失は示唆されなかった。

PGA スコアに基づく臨床反応

PGA スコアに基づく臨床反応の結果から，主要な臨床症状の緩和の初回投与 96 週後までの維持が示された。初回投与 48 週後以降の全時点で，全被験者（N = 5）が臨床的部分寛解以上の結果を維持し，96 週後は 3 名（60.0%）が臨床的寛解を達成し，残る 2 名（40.0%）が臨床的部分寛解を達成した（IACT21071W96-TLF_012_III）。

また，PGA スコアの平均値（SD）は，初回投与 48 週後以降も低値を維持し，96 週後は 1.8（2.0）であった（IACT21071W96-TLF_014_III，Figure 4-4）。

Figure 4-4　　PGA スコアの平均値（+/-SD）の推移（IACT21071 試験 W96，EAS）



エラーバーが 0 を超えている場合は，範囲外に相当する部分のエラーバーは表示しない。

第 II 期までは治験薬投与開始日を起点に 8 週ごと（可能な限り規定に近い日）に投与し，第 III 期（48 週）以降は，前回投与日を起点に 8 週後（可能な限り近い日）に投与すると規定した。

Source：IACT21071W96-TLF_015_III

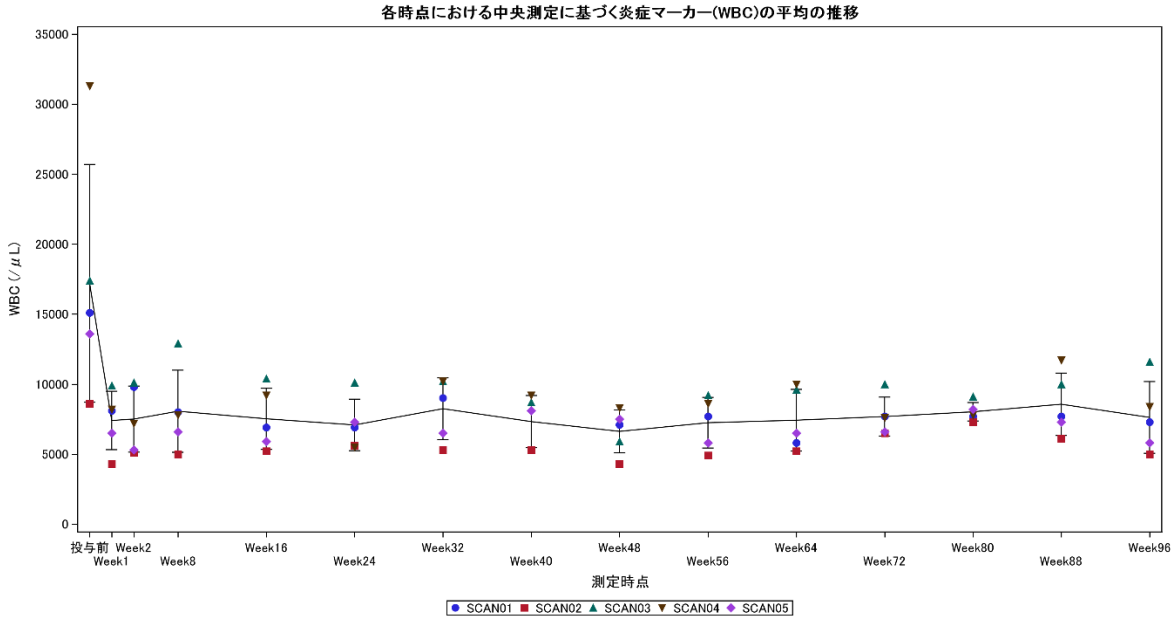
炎症マーカー

炎症マーカーである WBC，好中球数，CRP，及び SAA の平均値は，初回投与 48 週後以降も，ベースラインと比べ低値で安定的に推移した。好中球数（%）の平均値が初回投与 88 週後（74.48%）に ULN（74%）をわずかに上回ったことを除き，WBC 及び好中球数の平均値は初回投与 48 週後以降も基準値範囲内で推移した。CRP の平均値は，初回投与 48 週後以降もストラスブール診断基準での CRP 高値である「> 3 mg/dL」を大きく下回ったまま，推移した。SAA の平均値は，初回投与 48 週後以降も 30 mg/L 未満で推移した（IACT21071W96-TLF_020_III）。個々の被験者では，SCAN02 で初回投与 80 週後の SAA が 43.2 mg/L と，72 週後（4.7 mg/L）から大きく増加し，WBC，好中球数，及び CRP も 72 週後以前と比べ高かったことから，炎症の再燃が考えられた。しかしながら，初回投与 80 週後の PGA スコアは 0（臨床的寛解）であり，病状の悪化傾向はみられなかった（IACT21071W96-TLF_089_III）。また，初回投与 88 及び 96 週後の SAA はそれぞれ 2.4 mg/L 及び 2.2 mg/L に減少し，WBC，好中球数，及び CRP も 72 週後以前と同程度に減少した（IACT21071W96-TLF_087_III，Figure 4-5）。

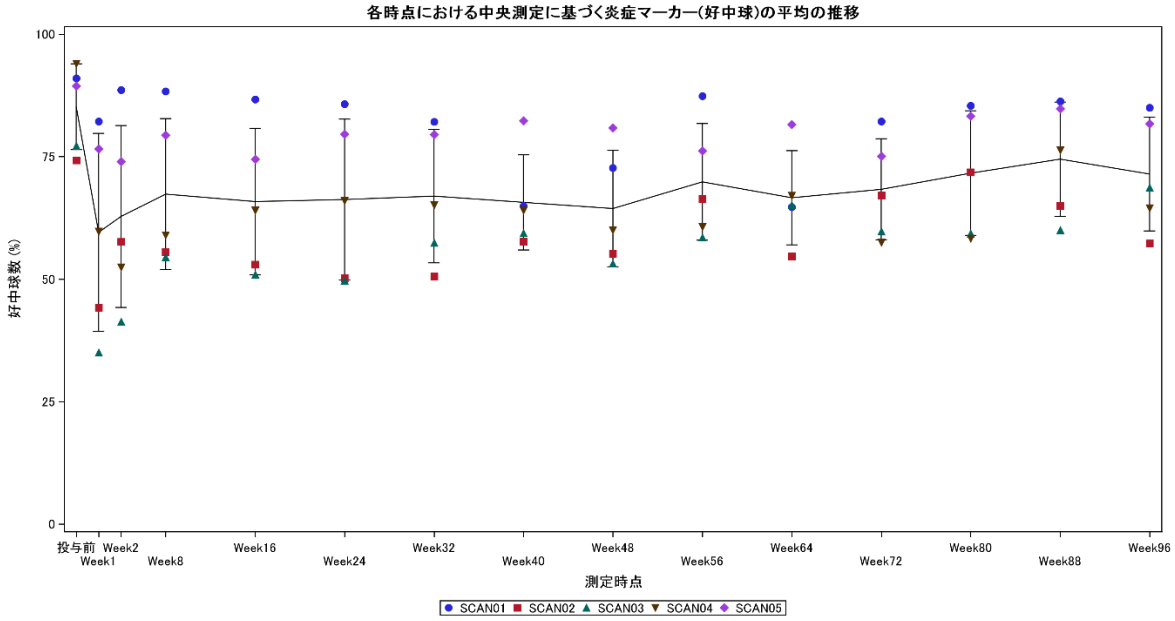
血清 ALP 及び ALP3 の平均値はいずれもベースライン時に基準値範囲内であり，初回投与 48 週後までと同様に，以降も明らかな変化はなかった（IACT21071W96-TLF_020_III）。

Figure 4-5　　炎症マーカーの平均値（+/-SD）の推移（IACT21071 試験 W96，EAS）

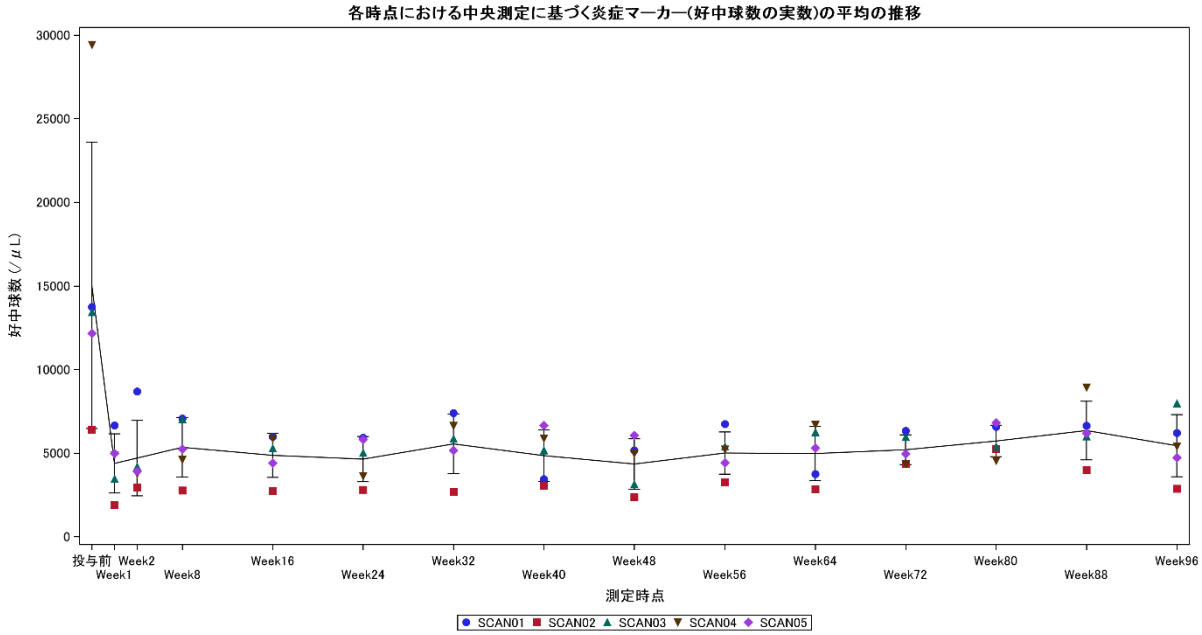
- **WBC**



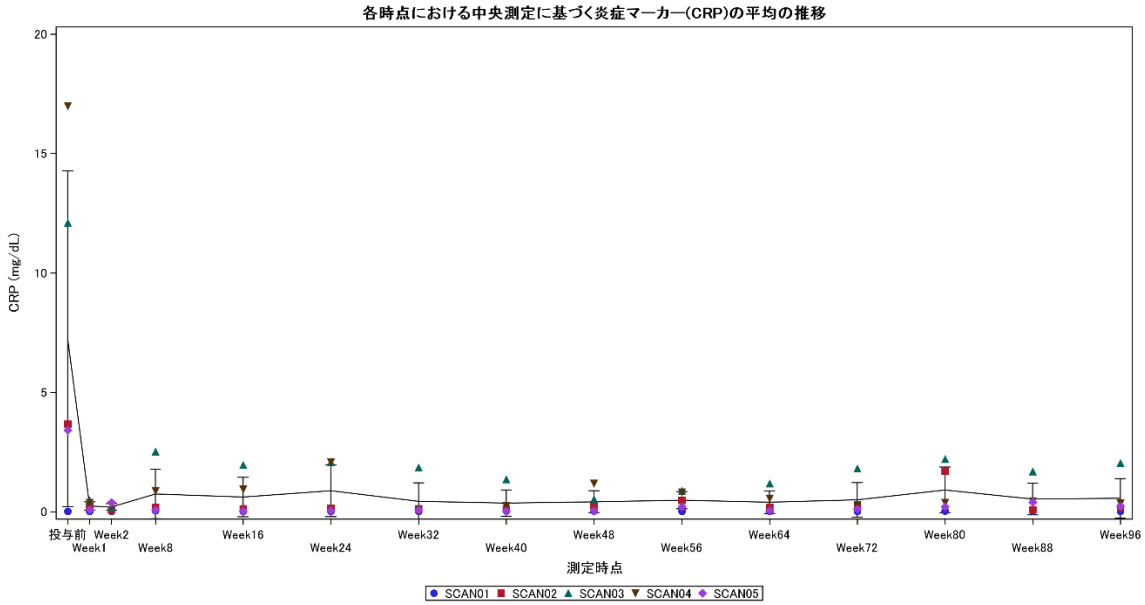
- 好中球数



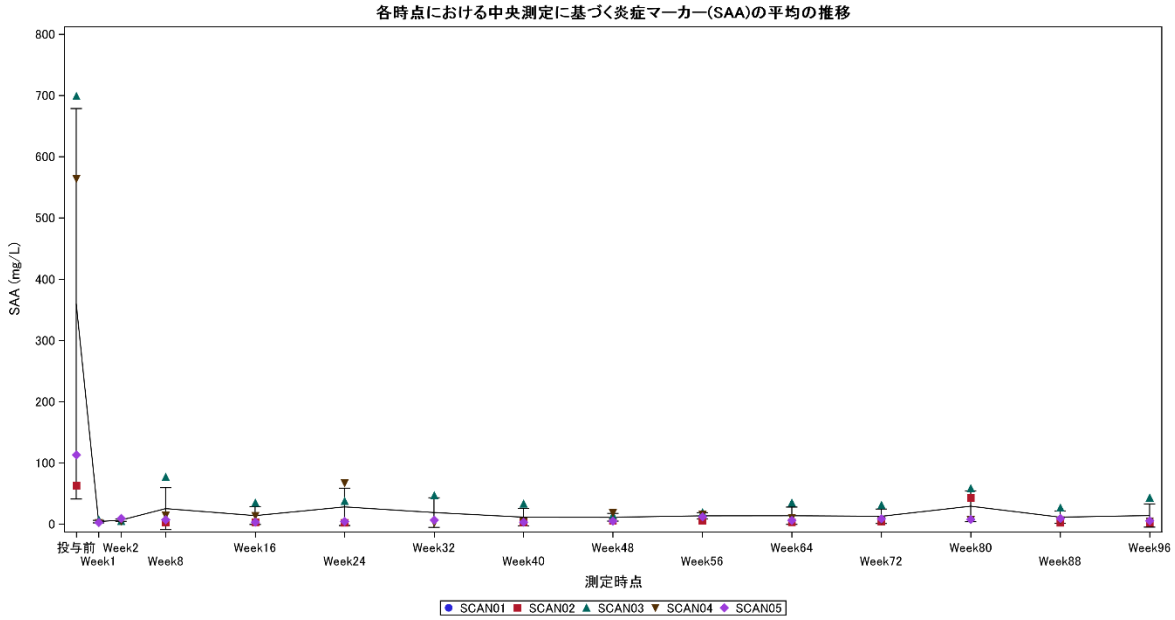
- 好中球数（絶対値）


各時点における中央測定に基づく炎症マーカー(好中球数の実数)の平均の推移
好中球数（/μL）
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
投与前
Week1
Week2
Week8
Week16
Week24
Week32
Week40
Week48
Week56
Week64
Week72
Week80
Week88
Week96
測定時点
SCAN01 SCAN02 SCAN03 SCAN04 SCAN05

- CRP


各時点における中央測定に基づく炎症マーカー(CRP)の平均の推移
CRP（mg/dL）
20
15
10
5
0
投与前
Week1
Week2
Week8
Week16
Week24
Week32
Week40
Week48
Week56
Week64
Week72
Week80
Week88
Week96
測定時点
SCAN01 SCAN02 SCAN03 SCAN04 SCAN05

- SAA



エラーバーが 0 を超えている場合は，範囲外に相当する部分のエラーバーは表示しない。

SAA は「2.0 未満」のデータは除外（SCAN01 の投与前～Week96，SCAN02 の Week1，Week2 と Week32）。

第 II 期までは治験薬投与開始日を起点に 8 週ごと（可能な限り規定に近い日）に投与し，第 III 期（48 週）以降は，前回投与日を起点に 8 週後（可能な限り近い日）に投与すると規定した。

Source：IACT21071W96-TLF_021_III～025_III

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

日本人シュニッツラー症候群患者に対するカナキヌマブの安全性は，評価資料とした国内第 II 相医師主導治験である IACT21071 試験の結果に基づき評価した（Table 1-2）。また，国内外でのカナキヌマブの市販後の安全性情報をその他の情報源とした。

5 章は主に IACT21071 試験の計画及び W48 解析の結果を記載し，その他の情報源とした市販後の安全性情報は 5.6 項に記載する。また，申請後に得られた IACT21071 試験の W96 解析の安全性の結果を 4.5 項に示す。

5.1.1 安全性の評価方法

5.1.1.1 評価項目

IACT21071 試験での安全性は副次評価項目とし，有害事象及び副作用の発現頻度及び程度に基づき評価した。

有害事象は，診察，臨床検査，バイタルサイン，及び胸部 X 線に基づき評価し，治験薬の初回投与日から最終観察日（試験終了又は中止日）までの情報を収集した。なお，本試験では対象疾患の悪化は有害事象として取り扱わないこととした。有害事象の重症度は「軽度，中等度，重度」の 3 段階で，治験薬との関連は「関連あり，関連なし」の 2 段階で治験担当医師が判断し，治験薬との関連ありと判断された事象を副作用として取り扱った。

5.1.1.2 統計手法

有害事象の標準化には MedDRA/J version 27.0 を用いた。

Table 4-3 に定義を示す SAF を対象とし，有害事象，副作用，及び重篤な有害事象の発現被験者数と発現割合を事象別，重症度別に集計した。同一被験者で同一事象が複数回発現した場合，発現被験者数は 1 名とカウントし，重篤性や重症度は最も重いカテゴリに分類した。

また，ノバルティス社による追加解析として，下表に定義する注目すべき有害事象に該当した事象を一覧に示した。注目すべき有害事象は，カナキヌマブの現行国内 RMP に規定する重要な特定された又は潜在的リスクのうち，全身型若年性特発性関節炎又は成人発症スチル病患者に特有のリスクであるマクロファージ活性化症候群を除いた項目とした。

Table 5-1 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象	定義（MedDRA/J version 27.0）
感染症	• 感染症および寄生虫症（SOC）
日和見感染	• 日和見感染（SMQ，narrow） • 放線菌検査陽性，異型肺炎，カンジダ感染，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，クロストリジウム・ディフィシレ感染，サイトメガロウイルス検査陽性，エプスタイン・バーウイルス感染，帯状疱疹再燃，非確定的結核菌検査，潜伏結核，マイコバクテリウム検査陽性，結核菌群検査陽性，パルボウイルス B19 感染，ツベルクリン反応陽性（PT）

注目すべき有害事象	定義（MedDRA/J version 27.0）
好中球減少	• 造血障害による白血球減少症（SMQ，broad）
ショック・アナフィラキシー	• 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）
肝機能障害	• 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ，broad） • 肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ，broad） • 非感染性肝炎（SMQ，broad） • 肝臓関連臨床検査，徴候および症状（SMQ，broad） • 肝臓に関連する凝固および出血障害（SMQ，broad） • 抱合ビリルビン，尿中ビリルビン，ビリルビン尿，血中ビリルビン，便中ウロビリノーゲン，便中ウロビリノーゲン異常，便中ウロビリノーゲン増加，尿中ウロビリノーゲン（PT）
薬剤性過敏症症候群	• 好酸球増加および全身症状を伴う薬物反応症候群（SMQ，broad，アルゴリズム）

Source：SCS Appendix 1-Listing 1.1-2

5.1.2 全般的な曝露状況

SAF（N = 5）の全被験者にカナキヌマブ 150 mg を初回投与した。5 名中 2 名は初回投与 7 日後に臨床的寛解を達成せず，カナキヌマブ 150 mg を追加投与し，初回投与 8 週後以降は 8 週ごとに 300 mg を投与した。他の 1 名は初回投与 7 日後の追加投与は不要であったが，初回投与 8 週後に臨床的寛解を達成せず，カナキヌマブ投与を 300 mg に増量し，以降 8 週ごとに 300 mg を投与した。残る 2 名は初回投与から 150 mg を 8 週ごとに投与した（Table 5-2，IACT21071-TLF_005_II）。

Table 5-2 被験者ごとの投与状況の要約（IACT21071 試験，SAF）

登録番号	総投与回数 (回)	投与回数 (回)		総投与量 (mg)	全被験者の総投与量の平均 (mg)
		150 mg	300 mg		
SCAN01	8	2	6	2100	1650.0
SCAN02	7	7	0	1050	
SCAN03	7	1	6	1950	
SCAN04	8	2	6	2100	
SCAN05	7	7	0	1050	

全被験者の総投与量の平均は，治験期間中の 1 名あたりの総投与量の平均値とする

Source：IACT21071-TLF_004_II

5.2 有害事象

有害事象は 5 名中 4 名（80.0%）にみられた。2 名以上にみられた事象はなく，大腸ポリープ，インフルエンザ，及び乾皮症（各 1 名）が中等度であった以外は，すべて軽度であった。副作用は倦怠感 1 名であった。重篤な有害事象は腎生検のために入院を要した腎硬化症 1 名であった。本事象の重症度は軽度で，処置を要さず，合併症である高血圧症に起因するものとして治験薬との関連なしと判断された。死亡や治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった（Table 5-3～Table 5-5）。

なお，1 名（SCAN01）で初回投与 48 週後以降に重篤な有害事象として大腸腫瘍が報告された。当該被験者は大腸ポリープの既往を有し，悪性所見を指摘されていたが，in situ 病変であり，切除により根治していることから，除外基準に該当しないと判断されて本試験に参加した。初回投与 396 日目に血便を発現し，その後大腸ポリープと診断され，入院の上，切除術を受けた。その後切除した病変の病理検査により粘膜内癌や腺腫内癌の所見がみられ，報告事象名が大腸ポリープから大腸腫瘍に変更された。治験責任医師は大腸腫瘍の治験薬との関連について，治験開始前にも同様の多発大腸ポリープを認めており，被験者素因によるものと考えられることから，関連なしと判断した。最後の報告時点で事象は軽快し，治験薬投与は継続していた（IACT21071 補遺）。

Table 5-3　有害事象の要約（IACT21071 試験，SAF）

	N = 5
項目	発現被験者数（%）
有害事象	4 (80.0)
副作用	1 (20.0)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象	1 (20.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0

Source：IACT21071-TLF_007_II，TLF_080_II

Table 5-4　有害事象の発現割合（IACT21071 試験，SAF）

事象名		N = 5			
SOC	PT	軽度	中等度	重度	計
		n	n	n	n (%)
胃腸障害	大腸ポリープ		1		1 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	1			1 (20.0)
	カテーテル留置部位疼痛	1			1 (20.0)
感染症および寄生虫症	インフルエンザ		1		1 (20.0)
傷害，中毒および処置合併症	転倒	1			1 (20.0)
	肋骨骨折	1			1 (20.0)
代謝および栄養障害	高トリグリセリド血症	1			1 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1			1 (20.0)
	背部痛	1			1 (20.0)
腎および尿路障害	腎硬化症	1			1 (20.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	声帯ポリープ	1			1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	皮脂欠乏性湿疹	1			1 (20.0)
	乾皮症		1		1 (20.0)

Source：IACT21071-TLF_008_II

Table 5-5 有害事象の一覧（IACT21071 試験，SAF）

登録番号	PT	重症度	重篤性	治療薬に対する処置	治療薬が原因である合理的な可能性（治験薬との関連）	転帰	当該事象に対する処置	発現日	転帰日
SCAN01	乾皮症	中等度	非重篤	変更なし	無（関連なし）	回復	有	2023-03-30	2023-05-25
	大腸ポリープ	中等度	非重篤	変更なし	無（関連なし）	未回復	無	2024-03-03	2024-03-28
SCAN03	倦怠感	軽度	非重篤	変更なし	有（関連あり）	回復	無	2023-02-21	2023-02-21
	倦怠感	軽度	非重篤	変更なし	有（関連あり）	回復	無	2023-04-19	2023-04-19
	倦怠感	軽度	非重篤	変更なし	有（関連あり）	回復	無	2023-06-14	2023-06-14
	腎硬化症	軽度	重篤	変更なし	無（関連なし）	未回復	無	2023-07-11	2024-04-02
	関節痛	軽度	非重篤	変更なし	無（関連なし）	未回復	有	2023-05-16	2024-04-02
	背部痛	軽度	非重篤	変更なし	無（関連なし）	回復	有	2023-08-05	2023-08-10
	倦怠感	軽度	非重篤	変更なし	有（関連あり）	回復	無	2023-08-09	2023-08-09
	カテーテル留置部位疼痛	軽度	非重篤	変更なし	無（関連なし）	回復	有	2023-08-05	2023-08-08
	倦怠感	軽度	非重篤	変更なし	有（関連あり）	回復	無	2023-10-04	2023-10-04
	倦怠感	軽度	非重篤	変更なし	有（関連あり）	回復	無	2023-11-29	2023-11-29
	倦怠感	軽度	非重篤	変更なし	有（関連あり）	回復	無	2024-01-17	2024-01-17
	倦怠感	軽度	非重篤	変更なし	有（関連あり）	回復	無	2024-03-06	2024-03-06
	声帯ポリープ	軽度	非重篤	変更なし	無（関連なし）	未回復	無	2023-10-31	2024-04-02
SCAN04	転倒	軽度	非重篤	変更なし	無（関連なし）	回復	無	2023-03-22	2023-03-22
	肋骨骨折	軽度	非重篤	変更なし	無（関連なし）	回復	無	2023-03-27	2023-06-27
	高トリグリセリド血症	軽度	非重篤	変更なし	無（関連なし）	未回復	無	2024-02-06	2024-04-02
SCAN05	インフルエンザ	中等度	非重篤	変更なし	無（関連なし）	回復	有	2023-12-21	2023-12-31
	皮脂欠乏性湿疹	軽度	非重篤	変更なし	無（関連なし）	未回復	有	2024-02-05	2024-04-08

Source：IACT21071-TLF_080_II

5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

Table 5-1 に定義を示した注目すべき有害事象は感染症が 1 名にみられた。1 名にみられた感染症事象は非重篤，中等度のインフルエンザであり，治験薬に対する処置なく 11 日で被験者が回復し，治験薬との関連なしと判断された（SCS Appendix 1-Listing 1.1-1）。

その他の注目すべき有害事象である日和見感染，好中球減少，ショック・アナフィラキシー，悪性腫瘍，肝機能障害，及び薬剤性過敏症症候群はいずれの被験者でもみられなかった。

なお，5.2 項に記載のとおり，1 名で初回投与 48 週後以降に悪性所見のみられる大腸腫瘍が重篤な有害事象として報告されたが，当該事象は治験薬と関連なしと判断された。

5.4 特別な患者集団での安全性

IACT21071 試験の部分集団での検討や特別な患者集団での新たな検討試験は実施していない。

5.5 その他の安全性に関する項目

尿蛋白定量の高値が 1 名（SCAN03），体温の高値が 1 名（SCAN04）にみられた（IACT21071-TLF_081_II）。SCAN03 は尿蛋白定量の高値がみられた後，検査によって腎硬化症と診断された

（Table 5-5）。SCAN04 の体温の高値（40°C の発熱）は対象疾患の悪化によるもので，治験実施計画書の規定に従い有害事象ではないと判断された。

胸部 X 線検査で，臨床的に問題となる異常所見はみられなかった（IACT21071-TLF_085_II）。

5.6 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

本剤は，2009 年 6 月 17 日（国際誕生日）に米国で初めて承認され，2024 年 6 月時点で，世界約 59 の国と地域で承認されている。

国際誕生日である 2009 年 6 月 17 日から最新の PSUR のデータロック日（2024 年 6 月 30 日）までの推定使用患者数は約 121,672 人・年であった。

最新の EU RMP（Version 14.0）では，特定されたリスクとして「感染症（日和見感染を含む）」，「薬物性肝障害（肝トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇）：スチル病」，「カナキヌマブ - 免疫抑制剤併用療法の毒性」，潜在的リスクとして「悪性腫瘍」，「薬物性肝障害（肝トランスアミナーゼ及びビリルビン上昇）：周期性発熱症候群及び痛風性関節炎」，「マクロファージ活性化症候群：スチル病」，「ワクチンとの相互作用」，「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）」が定められている。

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

最新の PSUR での検討の結果，新たな安全性の懸念は特定されなかった。本剤の安全性プロファイル及びリスクベネフィットプロファイルは引き続き良好であった。

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

5.7 安全性に関するその他の事項

5.7.1 薬物相互作用

カナキヌマブと他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施していない。

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

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

5.7.2 過量投与

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

5.7.3 乱用を誘発する可能性

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

5.7.4 離脱症状及び反跳現象

シュニッツラー症候群患者での離脱症状及び反跳現象を検討する試験は実施していない。なお，IACT21071 試験の 1 名で治験薬投与が規定の 8 週間隔よりも約 3 週遅れた際に，PGA スコア増加がみられ，再燃予防に対してカナキヌマブの継続投与が重要な役割を果たすことが示唆された（4.2.2.2.2 項）。

5.7.5 妊娠，出産，及び授乳

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

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

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

5.7.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響を検討する臨床試験は実施していない。

5.8 長期投与時の安全性

本項では申請後に得られた W96 解析の安全性の結果を要約する。なお，W96 解析での有害事象の標準化には MedDRA/J version 28.0 を用いた。

W96 解析の安全性の結果より，W48 解析時からの投与期間延長に伴う新たな安全性の懸念は示唆されなかった。

全般的な曝露状況

SAF（N = 5）の全被験者が初回投与 48 週後と同じ用量のカナキヌマブを 96 週後まで投与継続した（IACT21071W96-TLF_005_III）。

有害事象

初回投与から W96 解析のデータカットオフまでに有害事象は全被験者にみられた。上咽頭炎，背部痛，及び乾皮症が 2 名にみられ，その他の事象は 1 名ずつの報告であった。また，大腸ポリープ，インフルエンザ，結腸癌，及び乾皮症（各 1 名）が中等度であった以外は，すべて軽度であった。

副作用は，倦怠感が W48 解析で 1 名に複数回報告されており，以降も同一被験者で複数回報告されたのみであり，W48 解析以降に新たにみられた事象はなかった。

重篤な有害事象は，W48 解析以降に新たに 3 名に各 1 件みられた。W48 解析以降に新たにみられた事象は，結腸癌（報告事象名：大腸腫瘍，W48 解析以降報告として CTD2.5-5.2 項に記載），声帯ポリープ，及び大腸ポリープであった。これらの事象はいずれも治験薬との関連なしと判断され，W96 解析のデータカットオフまでに被験者の回復又は軽快が確認された。死亡や治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった（Table 5-6 ～ Table 5-8，IACT21071W96-TLF_080_III）。

Table 5-6　有害事象の要約（IACT21071 試験 W48 及び W96，SAF）

	W48 解析	W96 解析
	N = 5	N = 5
項目	発現被験者数（%）	発現被験者数（%）
有害事象	4 (80.0)	5 (100.0)
副作用	1 (20.0)	1 (20.0)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (20.0)	3 (60.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0

Source：Table 5-3，IACT21071W96-TLF_007_III，TLF_080_III

Table 5-7　有害事象の発現割合（IACT21071 試験 W96，SAF）

事象名		N = 5			
SOC	PT	軽度	中等度	重度	計
		n	n	n	n (%)
胃腸障害	口内炎	1			1 (20.0)
	大腸ポリープ		1		1 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	1			1 (20.0)
	カテーテル留置部位疼痛	1			1 (20.0)
感染症および寄生虫症	インフルエンザ		1		1 (20.0)
	上咽頭炎	2			2 (40.0)
傷害，中毒および処置合併症	転倒	1			1 (20.0)
	肋骨骨折	1			1 (20.0)
代謝および栄養障害	高トリグリセリド血症	1			1 (20.0)

事象名		N = 5			
SOC	PT	軽度	中等度	重度	計
		n	n	n	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1			1 (20.0)
	背部痛	2			2 (40.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	結腸癌		1		1 (20.0)
精神障害	不眠症	1			1 (20.0)
腎および尿路障害	腎硬化症	1			1 (20.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	咳嗽	1			1 (20.0)
	声帯ポリープ	1			1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	皮脂欠乏性湿疹	1			1 (20.0)
	乾皮症	1	1		2 (40.0)

Source：IACT21071W96-TLF_008_III

Table 5-8　　重篤な有害事象一覧（IACT21071 試験 W96，SAF）

登録番号	PT	重症度	治療薬に対する処置	治療薬が原因である合理的な可能性（治験薬との関連）	転帰	当該事象に対する処置	発現日	転帰日
SCAN01	結腸癌	中等度	変更なし	無（関連なし）	軽快	有	2024-03-03	2025-01-30
SCAN03	腎硬化症	軽度	変更なし	無（関連なし）	未回復	無	2023-07-11	2025-02-25
	声帯ポリープ	軽度	変更なし	無（関連なし）	軽快	有	2024-06-11	2024-07-16
SCAN05	大腸ポリープ	中等度	変更なし	無（関連なし）	回復	有	— a)	2025-03-28

a) 発現日は 2024 年 11 月末（コメント欄より）

Source：IACT21071W96-TLF_080_III

注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の定義は，MedDRA version の更新に伴う変更を除き，Table 5-1 に示す W48 解析時と同じとした（SCS Appendix 1-1-Listing 1.1-4）。

初回投与から W96 解析のデータカットオフまでにみられた事象は，「感染症」の上咽頭炎（2 名）及びインフルエンザ（1 名），並びに「悪性腫瘍」の結腸癌（1 名）であり，これらはいずれも治験薬と関連なしと判断された（SCS Appendix 1-1-Listing 1.1-3）。

その他の安全性に関する評価項目

初回投与 48 週後以降，96 週後までに新たな有害事象と判断された臨床検査値異常はなかった（IACT21071W96-TLF_081_III）。また，初回投与 96 週後までの試験期間をとおし，胸部 X 線検査で，臨床的に問題となる異常所見はみられなかった（IACT21071W96-TLF_085_III）。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

シュニッツラー症候群は，慢性蕁麻疹様皮疹と単クローン性ガンマグロブリン血症を特徴とする希少疾患であり，後天性の自己炎症疾患であると考えられている。初期にその特徴の一つである慢性蕁麻疹様皮疹を主に体幹及び四肢に発症し，反復性の発熱，関節痛，又は骨痛といった急性期炎症症状を伴うが，自然寛解は期待できず，患者の QOL は著しく障害される（1.1.1 項）。

6.1.2 現行の治療

国内外のいずれでもシュニッツラー症候群の確立した治療ガイドラインは存在しない。カナキヌマブをはじめとする IL-1 阻害薬が著効することが報告されているが，国内外でシュニッツラー症候群に対して承認された薬剤は，IL-1 阻害薬に限らず存在しない。そのため，ステロイドやコルヒチン等の全身投与が急性期炎症症状への対症療法的に用いられているが，これらの既存治療では多くの患者で症状が強く残存し，長期投与による副作用が懸念される薬剤もある（1.1.2 項）。公表文献での詳細な臨床経過の症例報告を調査した結果でも，未治療又は既存治療下での持続的な寛解の報告はなく，炎症マーカーも持続的に高値を示すか，増減を繰り返していた（4.3 項）。

したがって，シュニッツラー症候群に対するアンメットメディカルニーズは高く，患者の QOL 低下をもたらす慢性蕁麻疹様皮疹や急性期炎症症状の緩和及び持続的な病態安定化を可能とする新規治療薬の早期開発が強く望まれている。

6.2 ベネフィット

IACT21071 試験での日本人シュニッツラー症候群患者 5 名へのカナキヌマブの 48 週投与によって示されたベネフィットを以下に要約し，主な有効性成績を下表に示す。

- PGA スコアに基づく臨床反応の結果から，主要な臨床症状の緩和とその初回投与 48 週後までの維持が示された。主要評価項目である初回投与 7 日後の，シュニッツラー症候群患者が示す主要な臨床所見を評価した PGA スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者割合は 60.0%（3/5 名，95%CI：14.7%，94.7%）であった。本試験は探索的試験ではあるが，研究代表者である治験責任医師は，自然寛解に至ることが期待できず，承認された薬剤がないシュニッツラー症候群に対する明らかな有効性のシグナルとして，3/5 名以上の臨床的寛解達成が指標になると考えており，これを達成した。また，5 名中 1 名が初回投与 24 週後の治験薬投与遅延後に臨床的効果なしとなったことを除き，初回投与 48 週後までのすべての評価時点で全被験者が臨床的部分寛解以上の結果を維持した（4.2.2.1 項，4.2.2.2 項，4.2.2.2.2 項）。
- 被験者評価によるシュニッツラー症候群病勢スコアの結果から，カナキヌマブの速やかで持続的な治療効果が示された。シュニッツラー症候群病勢スコアの平均値（SD）は，初回投与

日の投与前に 6.12（1.88）であったのに対し，初回投与当日中には 4.32（2.19）に，初回投与後 3 日目の夜には 1.88（0.88）に減少した。その後は低値を維持し，初回投与 16 週後の投与前日には 1 未満になり，48 週後の投与前日には 0.52（0.59）に改善した（4.2.2.2.3 項）。

- 客観的指標である炎症マーカーの結果からもカナキヌマブの持続的な治療効果が示された。炎症マーカーのうち，血清 ALP 及び ALP3 の平均値はいずれもベースライン時に基準値範囲内であり，初回投与後に明らかな変化はなかった。一方，WBC，好中球数，CRP，及び SAA の平均値は，いずれもベースラインは高値を示していたのに対し，初回投与 7 日後に大きく減少し，以降 48 週後まで安定的に推移した。WBC 及び好中球数の平均値は初回投与 7 日後には基準値範囲内となり，以降も基準値範囲内で推移した。CRP の平均値は基準値範囲内とならなかったが，初回投与 7 日後には 0.2314 mg/dL とストラスブール診断基準での CRP 高値である「> 3 mg/dL」を大きく下回り，以降も同程度で推移した。SAA に明確な基準値はないが，類似疾患である CAPS では「> 30 mg/L」が血清学的再発の基準として報告されている（Imagawa et al. 2013）。本試験での SAA の平均値は，初回投与 7 日後には 4.03 mg/L となり，以降も 30 mg/L 未満で推移した（4.2.2.2.4 項）。
- 皮膚疾患特異的な QOL 評価票である DLQI 及び全般的な健康尺度を評価する SF-36®を用いた評価の結果，初回投与 7 日後の QOL の大きな改善とその後の維持が示された（4.2.2.2.5 項）。

Table 6-1　初回投与 48 週後までの主な有効性成績（IACT21071 試験）

		IACT21071 試験 N = 5		
		ベースライン	初回投与 7 日後	初回投与 48 週後
臨床的寛解を達成した被験者の割合-% (n/N)		—	60.0 (3/5)	80.0 (4/5)
PGA スコア	スコア-Mean (SD)	15.0 (2.5)	3.0 (2.8)	1.2 (1.3)
	変化量-Mean (95%CI)	—	−12.0 (−15.3, −8.7)	−13.8 (−16.8, −10.8)
シュニッツラー症候群病勢スコア [a)]	スコア-Mean (SD)	6.12 (1.88)	1.28 (0.99)	0.52 (0.59)
	変化量-Mean (95%CI)	—	−4.84 (−7.95, −1.73)	−5.60 (−7.48, −3.72)
炎症マーカー				
WBC（/μL）	実測値-Mean (SD)	17200.0 (8517.3)	7400.0 (2109.5)	6620.0 (1559.5)
	変化量-Mean (95%CI)	—	−9800.0 (−19165.3, −434.7)	−10580.0 (−19814.9, −1345.1)
好中球数 (%)	実測値-Mean (SD)	85.18 (8.83)	59.54 (20.26)	64.40 (11.94)
	変化量-Mean (95%CI)	—	−25.64 (−43.39, −7.89)	−20.78 (−32.31, −9.25)
CRP (mg/dL)	実測値-Mean (SD)	7.2414 (7.0426)	0.2314 (0.1934)	0.4102 (0.4789)
	変化量-Mean (95%CI)	—	−7.0100 (−15.5437, 1.5237)	−6.8312 (−15.0139, 1.3515)
SAA (mg/L) [b)]	実測値-Mean (SD)	359.65 (319.37)	4.03 (2.59)	11.15 (6.85)
	変化量-Mean (95%CI)	—	−454.63 (−1213.27, 304.01)	−348.50 (−846.81, 149.81)

a) シュニッツラー症候群病勢スコアの初回投与 48 週後は投与前日を提示

b) SAA が「2.0 未満」のデータは除外して集計（ベースライン n = 4，初回投与 7 日後 n = 3，初回投与 48 週後 n = 4）

Source：IACT21071-TLF_006，TLF_012_II，TLF_014_II，TLF_017_II，TLF_020_II

また，申請後に得られた W96 解析の結果，PGA スコアに基づく臨床反応及び炎症マーカーの成績は，初回投与 48 週後までと同様であり，投与期間延長に伴う効果の減弱や消失は示唆されなかった（4.5 項）。

以上のとおり，IACT21071 試験での PGA スコアに基づく臨床反応の結果から，カナキヌマブ投与による臨床症状の緩和とその持続が示された。被験者数は少数であるものの，この結果は，被験者による病勢及び QOL 評価，並びに客観的指標である炎症マーカーでも改善が持続したことによって支持された。6.1.2 項に記載のとおり，未治療又は既存治療では持続的な寛解の報告はなく，炎症マーカーも持続的に高値を示すか，増減を繰り返すことから，IACT21071 試験で示されたカナキヌマブ投与によるベネフィットは臨床的に重要であると考える。

IACT21071 試験は非盲検単群の探索的試験であるものの，本試験で示されたカナキヌマブ投与によるベネフィットの臨床的重要性は，個々の被験者の臨床経過からも支持される。IACT21071 試験のいずれの被験者も，試験開始前の未治療又は既存治療下では持続的な寛解に至らず，症状の再燃を繰り返していたのに対し，カナキヌマブ投与が遅延した 1 名で一時的に「効果なし」となったことを除き，臨床的寛解又は低疾患活動性を初回投与 96 週後までの長期にわたり持続したことは偶発的ではなく，カナキヌマブの明らかな有効性を示していると考えられる（4.3.1 項）。

6.3 リスク

IACT21071 試験の W48 解析の結果，2 名以上にみられた有害事象はなく，ほとんどは軽度かつ治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象は，軽度の腎硬化症 1 名のみであり，治験薬と関連なしと判断された。死亡や治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。また，特定の疾患に特有のリスクを除く，カナキヌマブの重要な特定されたリスク（「感染症（日和見感染を含む）」，「好中球減少」）又は重要な潜在的リスク（「ショック，アナフィラキシー」，「悪性腫瘍」，「肝機能障害」，「薬剤性過敏症症候群」）のうち，IACT21071 試験でみられた事象は感染症 1 名（非重篤，インフルエンザ）のみであり，治験薬との関連なしと判断された。さらに，初回投与 48 週後以降に悪性腫瘍（重篤，報告事象名：大腸腫瘍）が報告されたが，治験薬との関連なしと判断された（5.2 項，5.3 項）。

また，申請後に得られた W96 解析の結果から，W48 解析時からの投与期間延長に伴う新たな安全性の懸念は示唆されなかった（5.8 項）。

IACT21071 試験の被験者数は 5 名と限られるものの，カナキヌマブの忍容性は良好であり，既承認適応での安全性プロファイルと異なる傾向は示唆されなかったことから，シュニッツラー症候群患者に対しても，現行の添付文書や RMP で推奨する管理方法によってリスクを最小化できると考える。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

IACT21071 試験の被験者 5 名はいずれも，前治療のステロイド又はコルヒチンで効果不十分な患者であったが，上述のとおり，現在，ステロイド又はコルヒチンを含めシュニッツラー症候群に対して承認された薬剤はないことから，効能又は効果（案）は「シュニッツラー症候群」とした。

用法及び用量（案）は，IACT21071 試験での設定どおりとし，カナキヌマブ（遺伝子組換え）として開始用量 1 回 150 mg（体重 40 kg 以下では 1 回 2 mg/kg）を 8 週ごとに皮下投与とし，臨床反応に応じた 1 回 300 mg（体重 40 kg 以下では 1 回 4 mg/kg）までの増量基準を規定した。なお，増量判断の時期及び基準は，既承認適応と同様に，添付文書での用法用量に関連する使用上の注意としてフローチャート形式で提示予定である。

Table 6-2 効能又は効果（案），用法及び用量（案）

効能又は効果（案）	シュニッツラー症候群
用法及び用量（案）右欄	通常，成人にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として体重 40 kg 以下の患者では 1 回 2 mg/kg を，体重 40 kg を超える患者では 1 回 150 mg を 8 週毎に皮下投与する。 十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが，1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 4 mg/kg，体重 40 kg を超える患者では 300 mg とする。

総合的なベネフィットとリスク

シュニッツラー症候群は，慢性蕁麻疹様皮疹や急性期炎症症状によって患者の QOL を著しく障害する。自然寛解は期待できず，国内外で承認された薬剤は，IL-1 阻害薬に限らず存在しない。そのため，ステロイドやコルヒチン等の全身投与が急性期炎症症状への対症療法的に用いられているが，症状の残存や長期投与による副作用の懸念があることから，症状の緩和及び持続的な病態安定化を可能とする新規治療薬の早期開発が強く望まれている。

IACT21071 試験では，カナキヌマブ投与によるシュニッツラー症候群の臨床症状の緩和とその持続が示された。いずれの被験者も，試験開始前の未治療又は既存治療下では持続的な寛解に至らず，症状の再燃を繰り返していたのに対し，試験でのカナキヌマブ投与後は臨床症状の緩和が長期にわたり持続した。また，カナキヌマブの忍容性は良好であり，既承認適応での安全性プロファイルと異なる傾向は示唆されなかった。したがって，カナキヌマブのシュニッツラー症候群に対するベネフィットはリスクを上回り，症状の緩和及び持続的な病態安定化を可能とする唯一の治療薬となることが期待できる。

7 参考資料

第 5 部に添付した参考文献は，1.12 の「5.4 参考文献」に示した。