

審議結果報告書

令和 8 年 5 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] キネレット皮下注100mgシリンジ
[一 般 名] アナキンラ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] Swedish Orphan Biovitrum Japan株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 7 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 8 年 5 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] キネレット皮下注 100 mg シリンジ
[一 般 名] アナキンラ（遺伝子組換え）
[申 請 者] Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 7 月 30 日
[剤形・含量] 1 シリンジ（0.67 mL）中にアナキンラ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] アナキンラは、N 末端がメチオニル化された遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニストタンパク質である。アナキンラは、*Escherichia coli* により産生される。アナキンラは、153 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。
Anakinra is a recombinant N-terminal methionylated human interleukin-1 receptor antagonist protein. Anakinra is produced in *Escherichia coli*. Anakinra is a protein consisting of 153 amino acid residues.

[構 造]
アミノ酸配列：

MRPSGRKSSK MQAFRIWDVN QKTFYLRNNQ LVAGYLQGPN VNLEEKIDVV
PIEPHALFLG IHGGKMCLSC VKSGDETRLQ LEAVNITDLS ENRKQDKRFA
FIRSDSGPTT SFESAACPGW FLCTAMEADQ PVSLTNMPDE GVMVTKFYFQ
EDE

分子式： $C_{759}H_{1186}N_{208}O_{232}S_{10}$

分子量：17,257.44

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R7 薬）第 707 号、令和 7 年 6 月 27 日付け医薬薬審発 0627 第 2 号）
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

なお、使用実態下における本剤長期投与時の安全性等について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

○全身型若年性特発性関節炎

○成人発症スチル病

[用法及び用量]

通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10 kg 以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。

体重 50 kg 以上：1 回 100 mg を、1 日 1 回

体重 50 kg 未満：体重 1 kg 当たり 1 回 2 mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1 kg 当たり 1 回最大 4 mg まで増量できる。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 4 月 22 日

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

申請品目

[販 売 名] キネレット皮下注 100 mg シリンジ
[一 般 名] アナキンラ（遺伝子組換え）
[申 請 者] Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 7 月 30 日
[剤形・含量] 1 シリンジ（0.67 mL）中にアナキンラ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

- 全身型若年性特発性関節炎
- 成人発症スチル病

[申請時の用法・用量]

通常、アナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。

体重 50 kg 以上：1 回 100 mg を、1 日 1 回

体重 50 kg 未満：体重 1 kg あたり 1 回 2 mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1 kg 当たり 1 回最大 4 mg まで増量できる。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	22
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	43
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	44
10. その他	44

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「キネレット皮下注 100 mg シリンジ」(本剤)の有効成分であるアナキンラ(遺伝子組換え)(本薬)は、Synergen 社(現 Amgen 社)により創製された遺伝子組換えヒトインターロイキン-1(IL-1)受容体アンタゴニスト(IL-1Ra)タンパク質である。

全身型若年性特発性関節炎(sJIA)及び成人発症スチル病(AOSD)は、ともに発熱、関節症状及び皮疹を主症状とする全身性炎症性疾患である。両疾患は同一の病態を有すると考えられており、16歳未満に発症したものがsJIAと、16歳以上に発症したものがAOSDとされる。発症原因は不明であるものの、遺伝的要因を背景に、感染症等の因子が引き金となり、マクロファージ等の自然免疫系細胞が活性化し、IL-1、IL-6等の炎症性サイトカインが異常産生されることが病態に関与していると考えられている

(Nat Rev Rheumatol 2018; 14: 603-18)。一般に生命予後は良好であるものの、疾患活動性が高い状態にある患者ではマクロファージ活性化症候群(MAS)等の重篤な合併症を生じる可能性があるため、持続的に疾患活動性を管理することが重要である(sJIA診療ガイドライン、成人スチル病診療ガイドライン)。

sJIAとAOSDとを合わせてスチル病と称されることもある¹⁾が、本邦においては、一般的にsJIAとAOSDとを区別して、それぞれ呼称される。また、本邦においては、成人期に持ち越した又は再発したsJIAと、AOSDを合わせて「成人スチル病」と称されることもある。sJIAは指定難病「若年性特発性関節炎(JIA)」

(平成26年10月21日付け厚生労働省告示第393号 指定番号107)の一病型であり、AOSDも指定難病「成人発症スチル病」(平成26年10月21日付け厚生労働省告示第393号 指定番号54)とされている。

JIAの2024年度の特定医療費(指定難病)受給者証保持者数は1,340人であり²⁾、sJIA患者はJIA患者の約30~40%を占めるとされている³⁾。また、AOSDの2024年度の特定医療費(指定難病)受給者証保持者数は4,966人であった²⁾。

本邦において、sJIA及びAOSDに対する第一選択薬はグルココルチコイドとされているが、グルコルチコイドによる標準的治療法を施行しても再燃する患者や関節炎が持続する難治の患者も存在し、そのような患者に対しては、抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブ及び抗IL-1 β 抗体であるカナキヌマブが用いられている。

本薬は、IL-1 α 及びIL-1 β のIL-1Rへの結合を競合的に阻害し、IL-1シグナルの下流に位置するIL-6を含む炎症性サイトカインの産生等を抑制することで、sJIA及びAOSDに対して有効性を示すと考えられている(Arthritis Rheum 2005; 52: 1794-803、Immunol Res 2015; 61: 53-62)。本薬は、欧州等においてスチル病の効能・効果で承認されていること、海外において標準的な治療として位置付けられていること

(Arthritis Rheum 2013; 65: 2499-512)等から、2020年2月に開催された第40回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において「医療上の必要性が高い」と判断され、2022年1月に、厚生労働省から申請者に対して、成人スチル病(要望番号IV-80)及び全身型若年性特発性関節炎(要望番号IV-81)を対象疾患として、開発要請がなされた。今般、国内第Ⅲ相試験成績等に基づき、医薬品製造販売承認申請が行われた。本薬は2025年6月に「全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号：(R7薬)第707号)。なお、本剤は2026年3月現在、sJIA及びAOSDに係る効能・効果で欧州を含む30を超える国又は地域で承認されている。

¹⁾ スチル病は、発熱、皮疹等の全身症状を伴う慢性関節炎を特徴とする小児(16歳未満)の疾患であり(Med Chir Trans 1897; 80: 47-60)、後に、スチル病に類似した症候を成人期(16歳以上)に発症した患者が報告され(Ann Rheum Dis 1971; 30: 121-33)、当該疾患がAOSDと呼ばれるようになった。

²⁾ 令和6年度衛生行政報告例、厚生労働省政策統括官付参事官付行政報告統計室

³⁾ <https://www.nanbyou.or.jp/entry/3946> (最終確認日：2026年4月16日)

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

IgG で刺激したヒト単核食細胞（単球）ライブラリー（Nature 1990; 343: 341-6）からクローニングされたヒト IL-1Ra をコードする遺伝子断片を基に、N 末端にメチオニンをコードする遺伝子配列を付加し、大腸菌発現用にコドン最適化した遺伝子断片を合成し、発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体が大腸菌株に導入し、単一クローンを起源として MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、大腸菌以外の微生物及びファージによる汚染は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養 1、拡大培養 2、生産培養、ハーベスト・回収、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー（カラム 1）、XXXXXXXXXXろ過 1、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー（カラム 2）、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー（カラム 3）、XXXXXXXXXXろ過 2 及びXXXXXXろ過・充てん・保管・試験工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー（カラム 1）、XXXXXXXXXXろ過 1、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー（カラム 2）、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー（カラム 3）及びXXXXXXXXXXろ過 2 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、生物由来の原料等は使用されていない。

MCB 及び WCB について、純度試験が実施されている（2.1.1 項参照）。また、生産培養後の培養液に対して、工程内管理試験として、XXXXXXXXXXが設定されている。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A～製法 E 及び製法 F（申請製法）とする）。

- 製法 A から製法 B：XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX等の変更
- 製法 B から製法 C：XXXXXX、XXXXXX等の変更
- 製法 C から製法 D：XXXXXXの変更、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX及びXXXXXXの変更
- 製法 D から製法 E：XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX及びXXXXXX等の変更
- 製法 E から製法 F（申請製法）：XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX及びXXXXXXの変更

臨床試験では、製法 E (301 試験 (7.1.2 項参照) 及び 303 試験 (7.1.1 項参照)) 及び製法 F (303 試験) の原薬を用いて製造された製剤が使用された。製法 D、製法 E 及び製法 F の原薬について、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における評価項目

一次／高次構造	アミノ酸配列 (N 末端配列、ペプチドマップ)、遊離チオール、質量分析、フーリエ変換赤外分光法、円偏光二色性分析、蛍光光度法、X 線結晶構造解析
物理的・化学的性質	分子量、サイズバリエーション、電荷バリエーション、疎水性バリエーション
生物学的性質	IL-1 α による細胞毒性の抑制活性、IL-1 β による [] シグナル活性化の抑制活性

生物学的性質について、IL-1 α 存在下で細胞毒性を呈する [] を用いて生細胞数を評価することで IL-1 α 誘導性の細胞毒性に対する本薬の抑制活性が確認された。また、IL-1 β 存在下でルシフェラーゼを発現する [] 細胞を用いてルシフェラーゼの発現量を評価することで IL-1 β 誘導 [] シグナルに対する本薬の抑制活性が確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における特性解析結果に基づき、[] 及び [] が目的物質関連物質とされた。また、[]、[] 及び [] が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物については、原薬及び製剤の規格及び試験方法において管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

[] 及び []、宿主細胞由来 DNA、HCP 及びエンドトキシンが製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP は原薬の規格及び試験方法により、エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ペプチドマップ)、pH、純度試験 (SE-HPLC、CE-HPLC、RP-HPLC 及び HCP ([] 法))、エンドトキシン、微生物限度、生物活性 ([]) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の安定性試験は、表 2 のとおりである。

表2 原薬の安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-30±10℃	72 カ月	ポリカーボネート製容器及び ポリプロピレン製の栓
加速試験	申請製法	3	2～8℃	3 カ月	
苛酷試験	申請製法	3	27～30℃	2 週間	ポリカーボネート製容器及び ポリプロピレン製の栓
光安定性試験	申請製法	3	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外 放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		ガラス製バイアル

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、SE-HPLC、CE-HPLC 及び RP-HPLC において主ピークの減少が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、ポリカーボネート製容器及びポリプロピレン製の栓を用いて、-30±10℃で保存するとき、72 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ (0.67 mL) あたり本薬 100 mg (150 mg/mL) を含有する液状の注射剤であり、針付きガラス製シリンジに薬液が充てんされたコンビネーション製品である。製剤には、無水クエン酸、塩化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、ポリソルベート 80、注射用水及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、解凍、緩衝液の調製、薬液調製、無菌ろ過・充てん、外観検査・試験、組立て・表示及び包装・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程において、製造所及び製造スケールが変更され、各製造所において使用する製造設備等が変更された（製法 1～製法 3 及び製法 4（申請製法））。

臨床試験では、製法 1⁹⁾、製法 3（301 試験及び 303 試験）及び製法 4（303 試験）の製造方法による製剤が使用された。製造方法の変更に伴い、製法 2、製法 3 及び製法 4 の製剤について品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（XXXXXXXXXX 法）、pH、純度試験（SE-HPLC、CE-HPLC、RP-HPLC）、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌、生物活性（XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX 含量、XXXXXXXXXX 含量、XXXXXXXXXX 含量、XXXXXXXXXX 含量及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、不溶性異物検査は審査の過程において設定された（2.R.1 項参照）。

⁹⁾ 海外臨床試験である 0503 試験、0530 試験、0563 試験、0541 試験、20000268 試験（6.2.1.1 項参照）、990758 試験及び 990779 試験（7.R.3 項参照）で用いられた。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 製剤の安定性試験の概略

	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法 ^{a)}	3	2～8℃	36 カ月	針付きガラス製シリンジ及び 臭化ブチルゴム製プランジャー
苛酷試験	申請製法	3	27～30℃	2 週間	
光安定性試験	申請製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 2～8℃での保存開始前に 25℃条件下で 120 時間保存された。

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性の明確な変化はなかった。

苛酷試験では、SE-HPLC、CE-HPLC 及び RP-HPLC において主ピークの減少並びに不溶性微粒子の増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として針付きガラス製シリンジ及び臭化ブチルゴム製プランジャーを用いて、紙箱による遮光下、2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

これまでに得られた製品や工程の知識等に基づき、下記の CQA が特定され、工程パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる品質の管理戦略が構築された。

- 原薬の CQA：、目的物質関連物質／目的物質由来不純物、HCP、エンドトキシン及び微生物限度
- 製剤の CQA：性状、確認試験、pH、純度、採取容量、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌、生物活性、含量及びタンパク質含量
- 工程の特性解析：等に基づき、重要工程パラメータが特定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の不溶性異物の管理について

製剤における不溶性異物の管理について、申請者は以下のように説明している。

申請時には、製剤の規格及び試験方法の性状の一部として、日局「注射剤の不溶性異物検査（第 1 法）」と同一の方法を用い、「タンパク質性粒子以外にたやすく検出される不溶性異物を認めない」ことを確認していたが、性状とは別の試験項目とし、当該試験を不溶性異物検査として規格及び試験方法に設定することとした。不溶性異物検査の規格を「タンパク質性粒子以外にたやすく検出される不溶性異物を認めない」とすることは、以下の経緯及び製造工程での管理も踏まえると、妥当と考える。

開発初期の製法 1 のほぼ全ての製剤において、半透明～白色の可視粒子が確認されたことから、当該可視粒子について、及びを用いて解析し、タンパク質性粒子であると判断した。当該可視粒子の形成は、温度に関する苛酷試験にお

いて可視粒子の増加傾向が認められたこと等を踏まえ、製造や保存中に生じる[]による可能性が考えられたが、形成原因の特定には至っていない。なお、当該可視粒子を含有する製剤から可視粒子を除去しても、生物活性に違いは認められていない。また、申請製剤では、ロット分析及び長期保存試験（2.2.5 項参照）において、たやすく検出される不溶性異物は認められていない。なお、申請製剤において、製法 1 の製剤で認められていたタンパク質性粒子が認められなくなった理由については調査をしていない。

製剤における不溶性異物の管理戦略は以下のとおりであり、規格及び試験方法での管理に加えて、製造工程における全数検査の実施により、出荷時にタンパク質性粒子以外の異物が認められないことを保証している。

- 製剤の充てん工程において、全数を対象にした[]による外観検査で、[]異物が検出された製剤を除外する。除外されなかった製剤のうち、[]製剤を対象にした目視外観検査で、目視可能な異物を含有する製剤を除外する。なお、タンパク質性粒子が認められた場合は、[]と判断され、当該粒子が認められた原因について調査する。
- 製剤の規格及び試験方法として実施する不溶性異物検査において可視粒子が認められた場合には、[]に従い、タンパク質性粒子か否かを判定する。

タンパク質性粒子は安全性に影響を及ぼす可能性があるが、開発初期の製法 1 の製剤が使用された海外臨床試験において、タンパク質性粒子の影響が疑われる有害事象は報告されていない。また、不溶性異物に関する規格は各国共通であり、本剤は欧米を含む海外で 20 年以上にわたり販売され、タンパク質性粒子が検出された製法 1 の製剤も市販されていたものの、これまでタンパク質性粒子に関連した安全性の懸念に関する報告はない。

機構は、本剤のタンパク質性粒子の形成原因の特定には至っていないものの、申請製法では有効期間を通じて可視粒子は認められていないこと、規格及び試験方法の管理に加えて、製造工程における全数検査の実施により、出荷時にタンパク質性粒子以外の異物が認められないことを保証する管理戦略がとられていること等を踏まえ、申請者が提案する不溶性異物の規格は受入れ可能と判断した。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、皮下投与における使用前例を超える量の無水クエン酸が含まれている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、製剤に含まれる無水クエン酸は日局適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

機構は、無水クエン酸について本剤における一日最大投与量を上回る経口投与医薬品での使用前例があること、及びクエン酸としての量が本剤における一日最大投与量を上回るクエン酸水和物の皮下投与医薬品での使用前例があることから、製剤に含まれる無水クエン酸の本申請用法・用量における安全性上の問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

海外での承認及び豊富な臨床使用実績（1 項参照）を踏まえ、本邦の申請に当たり効力を裏付ける試験は実施されておらず、効力の裏付けに係る参考情報として公表文献が提出された。安全性薬理試験において、中枢神経系、自律神経系、心血管系、呼吸器系等に対する影響が検討された。

なお、ヒトとマウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルの IL-1Ra 配列の相同性は 75～97%であり⁵⁾、IL-1 阻害特性を示す分子の配列及び三次構造は維持されていることから、本薬はマウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルに対して薬理作用を示す。

3.1 効力を裏付ける試験（参考）

3.1.1 IL-1R に対する結合能（CTD 4.3-53、4.3-54、4.3-142、4.3-164）

IL-1R に対する本薬及び IL-1 β の結合部位が、X 線結晶構造解析により検討された。本薬及び IL-1 β の IL-1R との結合部位は共通しており、IL-1R I の 3 つの細胞外ドメインであった（Nature 1997; 386: 190-4、Nature 1997; 386: 194-200）。

マウスリンパ腫細胞株である EL4 細胞に本薬 ³⁵S 標識体を曝露し、細胞表面に結合した本薬 ³⁵S 標識体を指標に、本薬の IL-1R への結合親和性が検討された。その結果、細胞表面の IL-1R に対する本薬の平衡解離定数 (K_D) は 205 pmol/L と算出された（J Biol Chem 1991; 266: 10331-6）。また、本薬、IL-1 α 又は IL-1 β 存在下で培養したヒトバーキットリンパ腫細胞株である Raji 細胞等を用いて、本薬、IL-1 α 及び IL-1 β の細胞に対する結合親和性が検討された結果、本薬は細胞に対し IL-1 α と同等の親和性であったが、IL-1 β と比較して 15 倍低い親和性を示した（J Biol Chem 1991; 266: 20311-5）。

3.1.2 EGF 受容体に対する作用（CTD 4.3-53）

マウス線維芽細胞株である 3T3 細胞及び ¹²⁵I 標識 EGF を用いて、IL-1 α 及び本薬が EGF と EGF 受容体との結合に及ぼす影響が検討された。その結果、10 pmol/L の IL-1 α により EGF の EGF 受容体に対する結合は 90%程度低下したが、0.1～10,000 pmol/L の本薬は EGF と EGF 受容体との結合にほとんど影響を与えなかった。さらに 10 pmol/L の IL-1 α とプレインキュベートした 3T3 細胞を用いて、IL-1 α による EGF の EGF 受容体に対する結合の低下に対する本薬（10～10⁶ pmol/L）の影響が検討され、本薬は、濃度依存的に IL-1 α が誘導する EGF と EGF 受容体の結合の低下を阻害することが示された（J Biol Chem 1991; 266: 10331-6）。

3.1.3 IL-1 と IL-1R の複合体の細胞内への内在化に対する検討（CTD 4.3-53）

マウスリンパ腫細胞株である EL4 細胞を用いて、¹²⁵I 標識 IL-1 α 及び本薬 ³⁵S 標識体の細胞内への取込みが検討された。その結果、IL-1 α と IL-1R の複合体は細胞内へ取り込まれた一方、本薬と IL-1R の複合体は細胞内へ取り込まれないことが示された（J Biol Chem 1991; 266: 10331-6）。

3.1.4 IL-1 誘発胸腺細胞の増殖に対する抑制作用（CTD 4.3-8）

マウス胸腺細胞を用いて、IL-1 α 又は IL-1 β により誘発された細胞増殖に対する本薬の作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬は濃度依存的に細胞増殖を抑制し、IC₅₀ はそれぞれ 2 及び 1 ng/mL であった（J Clin Invest 1990; 85: 1694-7）。

⁵⁾ J Biol Chem 1994; 269: 6962-71、ヒトとカニクイザルの IL-1Ra 配列の相同性は UniProt を用いて比較された。

3.1.5 PGE₂ 及びコラゲナーゼ産生に対する抑制作用 (CTD 4.3-8)

ヒト滑膜細胞及びウサギ軟骨細胞を用いて、IL-1 α 又は IL-1 β により誘発されるコラゲナーゼ産生に対する本薬の作用が検討された。その結果、いずれの細胞においても、本薬は検討された範囲で濃度依存的に IL-1 刺激による PGE₂ の産生を抑制した。また、本薬は IL-1 刺激によるコラゲナーゼ産生を抑制し、ヒト滑膜細胞における IL-1 α 及び IL-1 β 刺激、並びにウサギ軟骨細胞における IL-1 α 及び IL-1 β 刺激によるコラゲナーゼ産生に対する本薬の IC₅₀ は、それぞれ 1.6 及び 2.8 ng/mL 並びに 5.7 及び 15.5 ng/mL であった (J Clin Invest 1990; 85: 1694-7)。

3.1.6 *In vivo* における IL-1 作用に対する抑制作用 (CTD 4.3-165)

ウサギ (各群 3~5 例) の背部に本薬 (1.7×10^{-14} ~ 5.3×10^{-12} mol/site) 及びヒト IL-1 α (1.4×10^{-14} mol/site) を同時に皮内投与し、又は本薬 (1.7×10^{-12} 、 5.3×10^{-12} mol/site) 及びウサギ IL-1 α (1.4×10^{-14} mol/site) を同時に皮内投与し、IL-1 α による投与部位への好中球の蓄積に対する本薬の作用が、¹¹¹In 標識好中球を指標に検討された。その結果、ヒト IL-1 α 及びウサギ IL-1 α のいずれを用いた場合においても本薬は用量依存的に好中球の蓄積を抑制した (Immunology 1992; 77: 483-7)。

3.1.7 レンサ球菌細胞壁誘発関節炎モデルマウスの膝関節軟骨細胞に対する作用 (CTD 4.3-102)

膝関節内にレンサ球菌細胞壁フラグメントを投与することにより作成した関節炎モデルマウス (各群 6 例) のプロテオグリカン合成に対する本薬の作用が検討された。本薬 (50 μ g/h) を関節炎を誘発する 2 日前から 7 日間持続腹腔内投与、又は抗 IL-1 抗体 (2 mg/200 μ L) を関節炎を誘発する 1 時間前から腹腔内投与した。当該マウスから採取した膝関節由来の軟骨細胞を ³⁵S-硫酸塩を含む細胞培養培地中で培養し、プロテオグリカンの合成を ³⁵S-硫酸塩の取込み量を指標に評価した。その結果、モデルマウスの膝関節由来の軟骨細胞におけるプロテオグリカンの合成の阻害は、本薬又は抗 IL-1 抗体投与により抑制された (Cytokine 1998; 10: 690-702)。

3.2 安全性薬理試験

本薬の安全性薬理試験の結果は表 4 のとおりであった。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系 (例数)	評価項目・方法等	用量	投与 経路	所見	CTD
中枢神経系	雄性マウス (各群 6 例)	一般行動 (Irwin 法)	70、200、720 mg/kg	静注	影響なし	4.2.1.3-1 (参考 ^{a)})
	雄性マウス (各群 6 例)	自発運動	20、70、200 mg/kg	静注	影響なし	
	雄性マウス (各群 6 例)	チオペンタール誘導睡眠	20、70、200 mg/kg	静注	影響なし	
	雄性マウス (各群 6 例)	酢酸による苦痛	20、70、200 mg/kg	静注	影響なし	
	雄性マウス (各群 6 例)	電気ショックによる痙攣	20、70、200 mg/kg	静注	影響なし	
	雄性マウス (各群 6 例)	ペンテトラゾール (150 mg/kg) 誘導痙攣 (痙攣開始までの時間、痙攣持 続時間及び死亡までの時間)	20、70、200 mg/kg	静注	影響なし	
	雄性マウス (各群 6 例)	ペンテトラゾール (50 mg/kg) 誘導痙攣 (発生率)	20、70、200 mg/kg	静注	影響なし	
	雄性ラット (各群 6 例)	体温	20、70、200 mg/kg	静注	影響なし	
自律神経系	雄性モルモット 回腸 (各群 4 例)	平滑筋 (回腸の収縮)	0.1、0.3、0.9 mg/mL	<i>ex vivo</i>	影響なし	
呼吸器系・ 心血管系	雄性イス (各群 3 例)	呼吸数、血圧、大動脈血流量、 心拍数及び心電図	10、30、90 mg/kg	静注	影響なし	
消化器系	雄性マウス (各群 6 例)	腸管輸送	20、70、200 mg/kg	静注	影響なし	
腎／泌尿器系	雄性ラット (各群 6 例)	尿量、電解質、CL _{cr} 及び尿中 NAG	20、70、200 mg/kg	静注	影響なし	

a) 原資料が確認できなかったため、参考資料とされたが、GLP 適合試験として実施された旨が記録されている。

3.3 薬力学的薬物相互作用試験 (参考)

3.3.1 アジュバント関節炎モデルラットに対する MTX 併用時の本薬の作用 (CTD 4.3-17)

完全フロイントアジュバントにより誘発したアジュバント関節炎モデルラットを用いて、本薬と MTX を併用投与したときの抗炎症作用が検討された。モデルラット (各群 7 例) に、モデル作成後 8～15 日に本薬 (5 mg/kg/h) を持続皮下投与、若しくはモデル作成日～14 日に MTX (75 µg/kg/day) を経口投与、又は単独投与時と同じ投与経路及びスケジュールで両薬剤を併用したときの足関節の腫脹の抑制作用を評価したところ、本薬単独投与群では 9%、MTX 単独投与群では 45%であったが、本薬と MTX の併用投与群では 78%であり、本薬と MTX の併用投与による相乗作用が示唆された。(J Rheumatol 1999; 26: 1225-9)。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提示された公表文献から、本薬の sJIA 及び AOSD に対する効果は期待できるものとする。また、提示された安全性薬理試験の結果から、本薬の安全性について特に懸念事項はないものとする。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収に関する資料として、ラット、ウサギ、カニクイザル及びアカゲザルを用いた本薬の静脈内及び皮下投与試験成績が提出された。血漿中本薬濃度 (定量下限: 0.32 ng/mL) 及び血清中 ADA (定量下限: 547 ng/mL) は、ELISA 法により測定された。

本薬は天然型アミノ酸で構成されたタンパク質製剤であり、生体内ではペプチド及びアミノ酸へと分解され、再利用又は排泄されることが考えられることから、分布及び代謝に関する検討はされていない。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-3）

ラット、ウサギ及びカニクイザルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{dss} (mL/kg)	t _{1/2} (h)	F (%)
ラット	静脈内	1	雄 4	7.7±2.3	1.7±0.10	—	9.9±0.63	252±37	1.2±0.54	—
		3	雄 4	30.3±14.3	5.9±1.4	—	9.0±2.7	238±123	1.3±0.60	—
		10	雄 4	78.4±21.3	17.4±2.2	—	9.7±1.2	235±49	0.96±0.20	—
		30	雄 4	237±135	52.4±11.2	—	9.9±2.0	270±135	1.4±0.36	—
		100	雄 4	729±199	181±63	—	10.2±3.9	284±90	1.4±0.28	—
	皮下	1	雄 4	0.44±0.06	1.3±0.16	0.75 [0.33, 1.0]	—	—	0.85±0.08	75.3±9.7
		3	雄 4	1.9±0.44	5.6±1.5	0.75 [0.33, 1.0]	—	—	0.82±0.09	95±14
		10	雄 4	4.4±0.90	16.3±2.4	1.2 [0.33, 2.0]	—	—	0.81±0.14	94±11
		30	雄 4	13.1±1.5	51.3±5.9	1.2 [0.33, 2.0]	—	—	0.84±0.06	100±15
		100	雄 4	30.9±1.2	158±15	1.5 [0.33, 2.0]	—	—	1.1±0.07	97.8±43.1
ウサギ	静脈内	10	雄 4	85.7±33.9	30.6±9.7	—	5.9±1.9	185±62	0.96±0.18	—
		100	雄 2	375、1,110	221、450	—	3.71、7.55	139、323	2.16、2.44	—
	皮下	10	雄 4	7.8±0.94	30.3±2.2	1.0 [1.0, 1.0]	—	—	1.1±0.19	107±35
		100	雄 4	40.9±4.7	223±35	1.0 [0.50, 2.0]	—	—	1.4±0.06	79.2±15.9
カニクイザル	静脈内	10	雄 4	157±28	61.6±8.5	—	2.8±0.39	176±86	3.7±1.4	—
		100	雄 4	2,220±570	723±117	—	2.4±0.38	166±76	5.6±2.8	—
	皮下	10	雄 4	8.5±0.93	57.1±9.6	2.0 [2.0, 2.0]	—	—	2.6±0.53	92.4±5.2
		100	雄 4	34.5±6.3	597±77	4.0 [2.0, 8.0]	—	—	3.4±0.99	84.3±19.0

平均値±標準偏差（2 例の場合は個別値）、t_{max}：中央値〔最小値、最大値〕、—：該当なし

4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.3.2-11（参考））

アカゲザルに本薬を 1 日 1 回反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ及び ADA の発現状況は表 6 のとおりであった。本薬の AUC は用量に比例した増加が認められたが、C_{max} は用量比を下回る増加を示した。性差は認められず、10 mg/kg/日群を除き反復投与による蓄積傾向も認められなかった。10 mg/kg/日群における蓄積は、ADA の発現により CL が低下したことによるものと考えられた。

表 6 反復投与時の本薬の薬物動態パラメータ及び ADA の発現状況

投与期間	投与量 (mg/kg/日)	測定時点	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	ADA 発現例
4 週	10	1 日目	雄 3	5.6±0.18	32.0±2.7	1.0 [1.0, 2.0]	雄：3 雌：1
			雌 3	6.1±0.49	33.0±0.94	2.0 [2.0, 2.0]	
		28 日目	雄 3	8.9±4.8	63.6±46.0	1.0 [1.0, 2.0]	
			雌 3	6.8±4.3	50.8±33.8	2.0 [2.0, 4.0]	
	100	1 日目	雄 3	47.7±28.1	321.3±68.3	2.0 [1.0, 2.0]	雄：0 雌：1
			雌 3	33.6±8.6	368.2±102.2	4.0 [2.0, 4.0]	
		28 日目	雄 2	29.1、43.8	308.2、366.5	1.0、2.0	
			雌 3	39.7±9.8	401.1±213.8	2.0 [1.0, 4.0]	
	200	1 日目	雄 5	60.3±11.6	661.8±131.4	4.0 [2.0, 4.0]	雄：0 雌：0
			雌 5	58.9±8.7	679.6±110.3	4.0 [2.0, 8.0]	
		28 日目	雄 5	52.0±10.0	603.3±163.8	2.0 [0.5, 4.0]	
			雌 5	60.1±17.5	609.5±128.3	2.0 [2.0, 4.0]	

平均値±標準偏差（2 例の場合は個別値）、t_{max}：中央値〔最小値、最大値〕

4.2 排泄

4.2.1 尿中排泄 (CTD 4.2.3.2-3、4.2.3.2-11 (参考))

ラットに本薬 1～100 mg/kg を 1 日 2 回反復皮下投与したとき、1 日投与量に対する本薬の 24 時間尿中回収率は 1%以下であった。また、アカゲザルに本薬 10～200 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したとき、1 日投与量に対する本薬の 2 時間尿中回収率は 0.026～3.2%であった。

なお、本薬は腎臓で糸球体ろ過により除去され、その後腎尿細管で代謝されと考えられる (J Pharm Sci 1995; 84: 575-80)。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬について、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物試験及びその他の試験（免疫毒性試験、抗原性試験）が実施された。なお、幼若動物試験以外の毒性試験についてはいずれも原資料が確認できなかったため参考資料とされたが、GLP 適合試験として実施された旨が記録されている。

IL-1Ra のアミノ酸配列はヒト、ラット、ウサギ及びカニクイザルにおいて保存されており、本薬はいずれの動物種に対しても薬理作用を示す (3 項参照) ことから、毒性試験の使用動物種としてこれらが選択されている。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びサルを用いた単回静脈内投与毒性試験が実施された (表 7)。本薬の静脈内投与による概略の致死量はラットで 720 mg/kg 超、サルで 150 mg/kg 超と判断された。

本薬の皮下投与時の急性毒性についてはラット 2 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2) 及びサル 2 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-10) 成績から評価され、概略の致死量はそれぞれ 120 mg/kg 超及び 80 mg/kg 超と判断された。

表 7 単回投与毒性試験の結果概要

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	0 ^{a)} 、1.5、15、150、720	所見なし	720 超	4.2.3.1-1 (参考)
雌サル (カニクイザル)	静脈内	0 ^{a)} 、1.5、15、150	所見なし	150 超	4.2.3.1-2 (参考)

a) 溶媒：10 mmol/L クエン酸ナトリウム、140 mmol/L NaCl、0.1%ポリソルベート 80、pH 6.5

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 本薬の反復投与毒性試験

ラット (2 週間、1 カ月又は 6 カ月) 及びサル (2 週間、4 週間) を用いた反復皮下投与毒性試験 (表 8) が実施された。開発初期において本薬の最適な投与経路が検討中であったことから、ラット (2 週間) 及びサル (1 週間、2 週間) を用いた反復静脈内投与毒性試験 (表 9) 並びにラット (2 週間) を用いた反復吸入投与毒性試験 (表 10) も実施された。

ラット及びサルの皮下投与において投与局所の炎症、サルの皮下投与において投与部位以外の皮膚の炎症が認められた。投与部位の炎症については所見の限局性から毒性と判断されていない。投与部位以外の皮膚の炎症については、皮膚に存在する菌が投与時に注射針によって体内に導入されたことで起きた可能性があり、本薬の直接的な毒性とは判断されていない。

サル（4 週間）の反復皮下投与毒性試験での無毒性量（100 mg/kg/日）における曝露量（AUC_{0-24h}：375,600 ng・h/mL）は、推奨用法・用量投与時の臨床曝露量⁶⁾（AUC_{inf}：10,188 ng・h/mL）と比較して、約 37 倍であった。ラット（6 カ月）の反復皮下投与毒性試験における曝露量（AUC）は算出されていない。

表 8 反復皮下投与毒性試験の結果概要

試験系	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	2 週間	0 ^{a)} 、5、20、80	≥5：精巣の相対重量低下 ^{b)} ≥20：脳の相対重量低下 ^{b)} 80：投与部位の炎症	80	4.2.3.2-1 (参考)
雌雄ラット (SD)	2 週間	0 ^{c)} 、120	120：投与部位の炎症	120	4.2.3.2-2 (参考)
雌雄ラット (SD)	1 カ月又は 6 カ月 ＋ 休薬 1 カ月	0 ^{d)} 、2、20、 200	<1 カ月投与の中間剖検群> ≥2：投与部位の蜂巣炎 <6 カ月投与の最終剖検群> 【屠殺例】2（雌 1/20 例） 敗血症を示唆する骨髓炎及び脾炎 ^{e)} 【生存例】 ≥2：体重増加、摂餌量増加、投与部位の混合細胞 浸潤、肝臓の相対重量増加 ≥20：腎臓の間質性単核細胞浸潤、肝臓の絶対重量 増加 200：尿タンパク増加、腎臓の相対及び絶対重量増 加、慢性進行性腎症の発生率増加 ^{f)} 回復性：あり	20	4.2.3.2-3 (参考)
雌雄サル (アカゲザル)	2 週間	0 ^{g)} 、5、20、80	≥20：投与部位の炎症	80	4.2.3.2-10 (参考)
雌雄サル (アカゲザル)	4 週間 ＋ 休薬 4 週間	0 ^{h)} 、10、100、 200	【死亡例】100（雄 1/3 例） 急性胃拡張及び胃破裂 ⁱ⁾ 【生存例】 ≥10：投与部位の炎症・肥厚、タンパク尿 ^{j)} 200：投与部位以外の皮膚の炎症・膿瘍 ^{k)} 、皮膚病変 に続発した末梢リンパ節の肥大・白血球数の増加 回復性：あり	100	4.2.3.2-11 (参考)

a) 10 mmol/L クエン酸塩、140 mmol/L NaCl、0.5 mmol/L EDTA、pH 6.5

b) 絶対重量に影響がないこと、体重増加傾向に関連したと考えられたことから、本薬投与に関連しないと判断された。

c) 10 mmol/L リン酸ナトリウム、150 mmol/L NaCl、0.1 mmol/L EDTA、pH 7.0

d) 10 mmol/L クエン酸ナトリウム、140 mmol/L NaCl、0.1%ポリソルベート 80

e) ラットを用いた他の反復投与毒性試験では認められなかったこと、骨髓炎はラットにおいて自然発生する報告があること（Toxicol Lett 2015; 239: 115-22）から、本薬投与に関連しないと判断されている。

f) 本薬投与による高タンパク負荷により、ラットで認められる背景所見の発生率が増加したと判断されている。

g) 10 mmol/L クエン酸ナトリウム、140 mmol/L NaCl、0.5 mmol/L EDTA、pH 6.5

h) 10 mmol/L クエン酸ナトリウム、140 mmol/L NaCl、0.5 mmol/L EDTA、0.1%ポリソルベート 80、pH 6.5

i) 急性胃拡張は旧世界ザルで散発的に起こることが知られており、本薬投与に関連しないと判断されている。

j) 本薬又は代謝物が尿中に存在することに起因すると考察されている。腎臓の病理組織学的変化は認められていないことから、毒性と判断されていない。

k) 5/10 例で認められた。3 例について細菌培養が実施され、1 例で溶血ブドウ球菌が特定された。

⁶⁾ 海外第 I 相試験（20000268 試験）（6.2.1.1 項参照）において、本剤 100 mg を単回皮下投与したときの曝露量

表 9 反復静脈内投与毒性試験の結果概要

試験系	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	2 週間	0 ^{a)} 、0.047、 0.231、1.170	所見なし	1.170	4.2.3.2-4 (参考)
雌雄ラット (SD)	2 週間	0 ^{b)} 、2、5、20	所見なし	20	4.2.3.2-5 (参考)
雌雄ラット (SD)	2 週間 + 休薬 4 週間	0 ^{b)} 、3、10、30	30：投与部位の血管周囲の炎症 回復性：あり	10	4.2.3.2-7 (参考)
雌雄ラット (SD)	2 週間	0 ^{b)} 、30	30：投与部位の炎症	30	4.2.3.2-8 (参考)
雄サル (アカゲザル)	1 週間	0 ^{c)} 、150	所見なし	150	4.2.3.2-12 (参考)
雄サル (カニクイザル)	2 週間	0 ^{b)} 、0.1、1.0、 10	所見なし	10	4.2.3.2-13 (参考)
雌雄サル (アカゲザル)	2 週間 (1 日 2 回) + 休薬 4 週間	0 ^{b)} 、3、10、30	所見なし	30	4.2.3.2-14 (参考)

a) PBS

b) 10 mmol/L リン酸ナトリウム、150 mmol/L NaCl、0.1 mmol/L EDTA、pH 7.0 又は 6.5

c) 10 mmol/L クエン酸塩、140 mmol/L NaCl、0.5 mmol/L EDTA、pH 6.5

表 10 反復吸入投与毒性試験の結果概要

試験系	投与期間	累積平均分析曝露濃度 (肺沈着量)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	2 週間 (1 日 2 時間)	0 ^{a)} 、8.7、86 mg/m ³ (0、0.33、3.2 mg/kg/日)	所見なし	86 mg/m ³ (3.2 mg/kg/日)	4.2.3.2-9 (参考)

a) 10 mmol/L クエン酸塩、140 mmol/L NaCl、0.5 mmol/L EDTA、0.1%ポリソルベート 80、pH 6.5

5.2.2 併用の反復投与毒性試験

本薬と MTX が併用使用される可能性が想定されるため、本薬及び MTX を併用投与したラット 4 週間反復投与試験が実施された（表 11）。併用投与による毒性の増強は認められなかった。

表 11 併用投与の反復投与毒性試験の結果概要

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌ラット (SD)	皮下（本薬）、 経口（MTX）	4 週間 (1 回/日)	本薬/MTX： 0/0 ^{a)} 、0/0.04、0/0.2、10/0、 100/0、10/0.04、100/0.04、 10/0.2、100/0.2、1/0	併用による毒性の 増強なし	本薬/MTX： 100/0.04	4.2.3.2-6 (参考)

a) 本薬の溶媒：10 mmol/L クエン酸ナトリウム、140 mmol/L NaCl、0.5 mmol/L EDTA、0.1%ポリソルベート 80、pH 6.5

b) MTX の溶媒：3%カルボキシメチルセルロース

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験及びマウスを用いた小核試験が実施され、いずれも陰性であった（表 12）。

表 12 遺伝毒性試験の結果概要

試験の種類		試験系	S9 (処理)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた 復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	－/＋	0 ^{a)} 、33、100、333、 1,000、5,000 µg/plate	陰性 ^{b)}	4.2.3.3.1-1 (参考)
		大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	－/＋			
	哺乳類細胞を用いた 染色体異常試験	CHO 細胞	－/＋ (4 時間) － (20 時間)	0 ^{a)} 、0.2、0.6、2、6、20、 60、200、250、500、600、 1,000、2,000 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-2 (参考)
			－/＋ (44 時間)	0 ^{a)} 、250、500、1,000、 2,000 µg/mL		
	哺乳類培養細胞を用いた突然変異試験	L5178Y マウス リンフォーマ細胞	－/＋ (4 時間)	0 ^{a)} 、375、501、667、 890、1,187、1,582、 2,109、2,813、3,750、 5,000 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-3 (参考)
in vivo	げっ歯類小核試験	雌雄マウス (ICR) 骨髄		0 ^{a)} 、500、1,000、 2,000 mg/kg/日 (皮下、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1 (参考)

a) 溶媒：10 mmol/L クエン酸塩、140 mmol/L NaCl、0.5 mmol/L EDTA、0.1%ポリソルベート 80、pH 6.5

b) TA1538 については、3 回の試験のうち 1 回で S9 (－) が陽性となったが、残りの 2 回で陰性が確認されたことから、陰性と結論付けられている。

5.4 がん原性試験

本薬はバイオテクノロジー応用医薬品であることから、ICH S6 (R1) ガイドラインに従い、がん原性試験は実施されていない。申請者は、以下の点より、本薬のがん原性リスクは低いと説明している。

- IL-1Ra ノックアウトマウスにおいて腫瘍の発生が促進され (Int J Mol Sci 2020; 21: 6009)、野生型及び IL-1Ra ノックアウトマウスに IL-1Ra を投与することで腫瘍の発生が抑制される (Int J Mol Sci 2020; 21: 6009、Nat Commun 2023; 14: 12) ことを踏まえると、本薬の薬理作用である IL-1R 阻害は腫瘍の発生を抑制すると考えられること。
- 本薬の反復投与毒性試験において、前がん病変は認められていないこと (5.2 項参照)。
- 自然免疫に関与する Toll 様受容体シグナル伝達経路において IL-1 経路が遮断された場合は TNFα が代償可能であり (J Med Microbiol 2005; 54: 7-13)、本薬のがん自然免疫に対する影響は小さいと考えられること。
- 本薬の免疫毒性試験 (CTD 4.2.3.7.2-1) において抗 CD3 媒介増殖の減少が認められているものの、NK 細胞、NKT 細胞及び細胞傷害性 T 細胞は CD3 刺激以外に複数の活性経路を有する (Stem Cell Res Ther 2024; 15: 254、Int J Mol Sci 2023; 24: 2743) こと、本薬の免疫毒性試験において NK 細胞活性の増強が認められており、本薬はがん獲得免疫を低下させないと考えられること。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生に関する試験、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験が実施された (表 13)。いずれの試験においても曝露量 (AUC) は算出されていない。

表 13 生殖発生毒性試験の結果概要

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能、胚・胎児発生、 出生前及び出生後の発生 に関する試験 ^{a)}	雌雄 ラット (SD)	皮下	雌：交配 15 日前～ 授乳 20 日目 雄：交配 65 日前～ 交配後 20 日目	0 ^{b)} 、12.5、 50、200	所見なし	一般毒性及び 生殖能：200	4.2.3.5.1-1 (参考)
受胎能に関する試験	雌雄 ラット (SD)	皮下	雌：交配 14 日前～ 妊娠 7 日目 雄：交配 29 日前～ 交配後 15 日目	0 ^{c)} 、10、 100、200	【死亡例】200 (雌 1/25 例 ^{d)}) 腎結石	一般毒性及び 生殖能：200	4.2.3.5.1-2 (参考)
胚・胎児発生に関する 試験 ^{e)}	雌 ラット (SD)	皮下	妊娠 6～17 日目	0 ^{c)} 、12.5、 50、200	所見なし	母動物 (一般毒 性)、胚・胎児 発生：200	4.2.3.5.2-1 (参考)
	雌 ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 6～18 日目	0 ^{c)} 、12.5、 50、200	(母動物) ≥12.5：投与部位の発赤・白 褐色硬結・慢性炎症 200：投与部位の壊死 (胚胎児) 所見なし	母動物 (一般毒 性) 及び胚・胎 児発生：200	4.2.3.5.2-2 (参考)
出生前及び出生後の 発生・母体機能に関する 試験	雌 ラット (SD)	皮下	母動物： 妊娠 6 日～ 授乳 20 日目	0 ^{c)} 、12.5、 50、200	所見なし	母動物及び F1 出 生児の発生：200	4.2.3.5.3-1 (参考)

a) 雌半数を帝王切開し、残りの雌半数は分娩させ授乳 21 日まで出生児を哺育させた。

b) 溶媒：10 mmol/L クエン酸ナトリウム、140 mmol/L NaCl、0.1%ポリソルベート 80、pH 6.5

c) 溶媒：10 mmol/L クエン酸塩、140 mmol/L NaCl、0.5 mmol/L EDTA、0.1% ポリソルベート 80、pH 6.5

d) 腎結石はラットにおいて自然発生すること (Lab Anim 2006; 35: 20)、ラット 6 カ月反復投与毒性試験において認められていないことから、本薬投与に関連しないと考察されている。

e) ラット胚・胎児発生に関する試験では、雌半数を帝王切開し、残りの雌半数は分娩させ、授乳 21 日まで出生児を哺育させた。F1 出生児は身体発達検査、性成熟検査 (精巣下降及び陰開口)、行動検査 (オープンフィールド試験及び水迷路試験) を実施し、交配・分娩させ、授乳 21 日まで F2 出生児を哺育させた。

5.6 幼若動物を用いた試験

幼若ラットを用いて学習機能に対する影響⁷⁾を評価する反復皮下投与試験が実施された (表 14)。幼若ラットにおいて学習機能への影響は認められなかった。幼若ラット試験において曝露量 (AUC) は算出されていない。

表 14 幼若動物を用いた毒性試験の結果概要

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 幼若ラット (SD)	皮下	6 週間 (7～44 日齢) + 休薬 1 カ月	0 ^{a)} 、20、60、 200	≥60：鼻口部被毛の赤色染色及び湿潤 回復性：あり	200	4.2.3.5.4-2

a) 溶媒：10 mmol/L クエン酸緩衝液、140 mmol/L NaCl、0.5 mmol/L EDTA、0.1%ポリソルベート 80、pH 6.5

5.7 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性はラットを用いた 6 カ月反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3) 及びサルを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-11) 成績から評価され、全ての用量で回復性のある投与部位の炎症が認められた。

⁷⁾ 学習機能評価として、Y 字型水迷路試験が実施された。

5.8 その他の試験

5.8.1 免疫毒性試験

本薬を投与したラットの免疫毒性試験、並びに本薬の大腸菌、黄色ブドウ球菌及びリステリア菌に対する抵抗性への影響を評価するラットを用いた試験（表 15）が実施された。本薬により NK 細胞の活性化及び大腸菌に対する抵抗性の低下が認められた。申請者は、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験（5.2.1 項参照）において免疫抑制の所見は認められていないことから、本薬の免疫機能抑制効果は著しいものではないと判断している。

表 15 免疫毒性試験の結果概要

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌ラット ^{a)} (F334)	本薬：1 日 1 回、21 日間、皮下	<本薬> 200：血中好酸球数・リンパ球数の軽度増加、NK 細胞応答アッセイにおける NK 細胞活性の増強、マイトジェン反応の <i>in vitro</i> 評価における抗 CD3 媒介増殖の減少	4.2.3.7.2-1 (参考)
雄ラット (SD)	大腸菌：0.6×10 ⁷ CFU、単回、静脈内 本薬：0 ^{b)} 、173、346 mg/kg/日、3 日間、静脈内	346：血中・脾臓・肝臓コロニー形成発現率の増加、脾臓 CFU 数の高値、血中・肝臓 CFU 数の高値傾向	4.2.3.7.3-1 (参考)
雄ラット (SD)	黄色ブドウ球菌：10 ⁸ CFU、単回、静脈内 本薬：0 ^{b)} 、173、346 mg/kg/日、3 日間、静脈内	所見なし	4.2.3.7.3-2 (参考)
雄ラット (SD)	リステリア菌：3.0×10 ⁶ CFU、単回、静脈内 本薬：0 ^{b)} 、173、346 mg/kg/日、3 日間、静脈内	173：脾臓 CFU 数の低値 ^{c)} 346：脾臓 CFU 数の高値 ^{c)}	4.2.3.7.3-3 (参考)

a) 脾臓及び胸腺の評価、NK 細胞応答アッセイ、マイトジェン（抗 CD3 抗体、ConA、PWM）反応による *in vitro* 評価、抗ヒツジ赤血球抗体産生細胞（AFC）アッセイを実施した。

b) 溶媒：10 mmol/L クエン酸ナトリウム、140 mmol/L NaCl、0.5 mmol/L EDTA、0.1%ポリソルベート 80、pH 6.5

c) 細菌感染モデルの変動の範囲内であり、臨床的に有意な影響ではないと結論付けられている。

5.8.2 抗原性試験

サルを用いた抗原性試験が実施され（表 16）、本薬の抗原性は認められなかった。

表 16 抗原性試験の結果概要

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄サル (アカゲザル)	本薬 0 ^{a)} 、10 mg/kg、19 日間 静脈内	所見なし	4.2.3.7.1-1 (参考)

a) 溶媒：10 mmol/L リン酸ナトリウム、150 mmol/L NaCl、0.1 mmol/L EDTA、pH 7.0

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より本薬の毒性は適切に評価されており、毒性学的観点から本薬の臨床使用において安全性上の明らかな懸念は認められていないと判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中又は血漿中の本薬濃度は電気化学発光法⁸⁾（定量下限：3 ng/mL）又は ELISA 法（定量下限：0.9375⁹⁾又は 20 ng/mL¹⁰⁾）、ADA は電気化学発光免疫測定法（検出感度：0.511 ng/mL）、中和抗体は細胞アッセイ法（検出感度：410¹¹⁾又は 651 ng/mL¹²⁾）によりそれぞれ測定された。

⁸⁾ 301 試験及び 303 試験

⁹⁾ 0563 試験

¹⁰⁾ 20000268 試験

¹¹⁾ 301 試験

¹²⁾ 303 試験

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、腎機能又は肝機能障害を有する治験参加者並びに sJIA 及び AOSD 患者を対象とした臨床試験の成績が提出された。

6.2.1 内因性要因の検討

6.2.1.1 腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験 (CTD 5.3.3.3.1 : 20000268 試験 (20 年 月～20 年 月) (参考))

腎機能障害を有する外国人患者 24 例 (軽度 (CL_{cr} : 50～80 mL/min) 6 例、中等度 (CL_{cr} : 30～49 mL/min) 6 例、重度 (CL_{cr} : 30 mL/min 未満) 6 例及び末期腎不全 (血液透析を要する) 6 例) 及び正常な腎機能 (CL_{cr} : 80 mL/min 超) を有する外国人成人 6 例を対象に、本剤 100 mg を単回皮下投与したときの薬物動態が検討され、本薬の薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。

表 17 単回皮下投与時の本薬の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	CL/F (mL/min)	$t_{1/2}$ (h)
正常	6	773±121	10,188±2,083	4.0 [2.0, 8.0]	170±37	5.24±0.45
軽度	6	984±246	13,015±3,943	6.0 [2.0, 7.0]	142±59	4.48±1.3
中等度	6	1,319±480	21,130±5,900	6.0 [4.0, 12.0]	84.5±24.7	5.24±1.0
重度	6	1,667±434	33,082±5,273	6.5 [5.0, 10.0]	51.5±8.4	7.15±1.7
末期腎不全	6	2,172±720	39,439±4,335	7.0 [5.0, 7.0]	42.7±4.7	9.71±3.4

平均値±標準偏差、 t_{max} : 中央値 [最小値、最大値]

6.2.1.2 肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験 (CTD 5.3.3.3.2 : 0563 試験 (1994 年 5 月～1994 年 8 月) (参考))

中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) を有する外国人患者 12 例を対象に、本剤 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態が検討され、本薬の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。申請者は、中等度の肝機能障害を有する患者における CL は健康成人¹³⁾と比較して約 30%低かったものの、本試験に組み入れられた中等度の肝機能障害を有する患者では軽度の腎機能の低下も認められ、 CL_{cr} の低下に伴い CL が低下したと考えられたことから、肝機能障害患者における用量調節は不要である旨を説明している。

表 18 単回静脈内投与時の本薬の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL (mL/min)
中等度	12	19,400±8,200	13,900±6,600	95.1±36.3

平均値±標準偏差

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : Sobi.ANAKIN-301 試験 (2017 年 月～2019 年 5 月))

sJIA 及び AOSD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (301 試験) (7.1.2 項参照) において、本剤 2 又は 4 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの投与 12 週時における血清中本薬濃度の推移¹⁴⁾は表 19、薬物

¹³⁾ 敗血症を適応とした開発プログラムの中止に基づく治験依頼者の判断により、0563 試験は健康成人の登録が完了する前に中止された。健康成人 2 例が組み入れられたものの、薬物動態に関するデータは得られなかったことから、健康成人 12 例に本剤 1 mg/kg が単回静脈内投与された 0540 試験における CL (136 mL/min) が健康成人の参考値として用いられた。

¹⁴⁾ 本剤を投与された患者のうち、血清中本薬濃度の経時的推移に関する成績が得られた患者のみ

動態パラメータは表 20 のとおりであった。本剤群 100% (6/6 例)、プラセボ群 16.7% (1/6 例) において ADA の発現が認められた。中和抗体の発現は認められなかった。

表 19 投与 12 週時の血清中本薬濃度の推移 (ng/mL)

投与群	疾患	例数	年齢	投与前	投与 2 時間後	投与 4 時間後	投与 6 時間後	投与 8 時間後
2 mg/kg	sJIA	1	■	32.7	1,060	766	445	442
4 mg/kg	sJIA	1	■	282	2,570	2,920	2,640	1,500

表 20 反復投与時の本薬の薬物動態パラメータ

投与群	疾患	例数	年齢	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)
2 mg/kg	sJIA	1	■	1,060	7,375.8	2.1
4 mg/kg	sJIA	1	■	2,920	29,590.7	4.0

6.2.2.2 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : Sobi.ANAKIN-303 試験 (2023 年 4 月～2023 年 12 月))

sJIA 及び AOSD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (303 試験) (7.1.1 項参照) において、本剤を体重 50 kg 以上の患者には 100 mg/日、体重 50 kg 未満の患者には 2 mg/kg/日で 1 日 1 回反復皮下投与¹⁵⁾したときの疾患別、年齢別及び用量別の血清中本薬濃度の推移は表 21、表 22 及び表 23 のとおりであった。本剤群 100% (8/8 例)、プラセボ/本剤群 85.7% (6/7 例) において ADA の発現が認められた。中和抗体の発現は本剤群 37.5% (3/8 例)、プラセボ/本剤群 42.9% (3/7 例) に認められた。

疾患別、年齢別及び用量別のいずれの部分集団においても本剤を投与された患者において有効性が認められ (7.R.2 項参照)、全体集団において安全性上の懸念は認められなかったことから (7.R.3 項参照)、疾患、年齢及び用量の違いによる本薬の薬物動態の差異が有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと申請者は説明している。

表 21 本剤投与時の血清中本薬濃度の推移 (ng/mL) (疾患別)

投与群	集団	投与 1 週時			投与 2 週時		
		投与前	投与 15 分後	投与 4 時間後	投与前	投与 15 分後	投与 4 時間後
本剤群	全体集団	278.6±253.6 (8)	448.8±170.9 (8)	802.3±109.3 (8)	249.2±242.9 (8)	410.4±157.1 (8)	864.9±308.1 (8)
	sJIA	136.7±176.3 (4)	450.8±218.7 (4)	777.5±109.4 (4)	102.8±72.0 (4)	400.8±175.1 (4)	926.0±441.6 (4)
	AOSD	420.5±255.6 (4)	446.8±142.6 (4)	827.0±119.5 (4)	395.5±274.6 (4)	420.0±163.4 (4)	803.8±128.5 (4)
プラセボ /本剤群 ^{a)}	全体集団	0.84±1.7 (4)	0.84±1.7 (4)	0.00±0.00 (4)	1.4±1.9 (5)	359.6±274.3 (5)	1,032±497.7 (5)
	sJIA	—	—	—	0.00 (1)	328.0 (1)	625.0 (1)
	AOSD	0.84±1.7 (4)	0.84±1.7 (4)	0.00±0.00 (4)	1.7±2.0 (4)	367.5±316.1 (4)	1,134±511.1 (4)

平均値±標準偏差 (例数) (2 例以下の場合は個別値)、—: 該当なし

a) 投与 2 週時までの二重盲検期間でプラセボ群に割り付けられ、投与 2 週時の来院における非盲検投与期間開始時に本剤投与を開始した患者

¹⁵⁾ プラセボ/本剤群では投与 2 週時の来院における非盲検投与期間開始時に本剤を単回皮下投与

表 22 本剤投与時の血清中本薬濃度の推移 (ng/mL) (年齢別)

投与群	集団	投与 1 週時			投与 2 週時		
		投与前	投与 15 分後	投与 4 時間後	投与前	投与 15 分後	投与 4 時間後
本剤群	全体集団	278.6±253.6 (8)	448.8±170.9 (8)	802.3±109.3 (8)	249.2±242.9 (8)	410.4±157.1 (8)	864.9±308.1 (8)
	3 歳未満	9.1、84.4 (2)	268、648 (2)	631、855 (2)	33.4、142 (2)	301、642 (2)	525、667 (2)
	3 歳以上 16 歳未満	56.4、397 (2)	255、632 (2)	757、867 (2)	51.8、184 (2)	247、413 (2)	992、1,520 (2)
	16 歳以上	420.5±255.6 (4)	446.8±142.6 (4)	827.0±119.5 (4)	395.5±274.6 (4)	420.0±163.4 (4)	803.8±128.5 (4)
プラセボ /本剤群 ^{a)}	全体集団	0.84±1.7 (4)	0.84±1.7 (4)	0.00±0.00 (4)	1.4±1.9 (5)	359.6±274.3 (5)	1,032±497.7 (5)
	3 歳未満	—	—	—	—	—	—
	3 歳以上 16 歳未満	—	—	—	0.00 (1)	328 (1)	625 (1)
	16 歳以上	0.84±1.7 (4)	0.84±1.7 (4)	0.00±0.00 (4)	1.7±2.0 (4)	367.5±316.0 (4)	1,134±511.1 (4)

平均値±標準偏差 (例数) (2 例以下の場合は個別値)、—：該当なし

a) 投与 2 週時までの二重盲検期間でプラセボ群に割り付けられ、投与 2 週時の来院における非盲検投与期間開始時に本剤投与を開始した患者

表 23 本剤投与時の血清中本薬濃度の推移 (ng/mL) (用量別)

投与群	集団	投与 1 週時			投与 2 週時		
		投与前	投与 15 分後	投与 4 時間後	投与前	投与 15 分後	投与 4 時間後
本剤群	全体集団	278.6±253.6 (8)	448.8±170.9 (8)	802.3±109.3 (8)	249.2±242.9 (8)	410.4±157.1 (8)	864.9±308.1 (8)
	2 mg/kg/日	136.7±176.3 (4)	450.8±218.7 (4)	777.5±109.4 (4)	102.8±72.0 (4)	400.8±175.1 (4)	926.0±441.6 (4)
	100 mg/日	420.5±255.6 (4)	446.8±142.6 (4)	827.0±119.5 (4)	395.5±274.6 (4)	420.0±163.4 (4)	803.8±128.5 (4)
プラセボ /本剤群 ^{a)}	全体集団	0.84±1.7 (4)	0.84±1.7 (4)	0.00±0.00 (4)	1.4±1.9 (5)	359.6±274.3 (5)	1,032±497.7 (5)
	2 mg/kg/日	0.00 (1)	0.00 (1)	0.00 (1)	0.00、0.00 (2)	195、328 (2)	625、743 (2)
	100 mg/日	1.1±1.9 (3)	1.1±1.9 (3)	0.00±0.00 (3)	2.3±2.0 (3)	425.0±360.5 (3)	1,264±538.5 (3)

平均値±標準偏差 (例数) (2 例以下の場合は個別値)、—：該当なし

a) 投与 2 週時までの二重盲検期間でプラセボ群に割り付けられ、投与 2 週時の来院における非盲検投与期間開始時に本剤投与を開始した患者

6.2.3 薬物相互作用

薬物相互作用を検討する臨床試験は実施されていない。

申請者は、CYP の発現は、IL-1 等の炎症性サイトカインにより抑制されているとの報告があり (Clin Pharmacol Ther 2009; 85: 434-8)、本剤の IL-1R 拮抗作用により、CYP の発現が増加する可能性があることから、本剤をワルファリン等の CYP により代謝される治療域が狭い薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の効果や血中濃度に関するモニタリングを行い、必要に応じて投与量を調節することを添付文書において情報提供する予定であると説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

申請者は、本剤の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

本薬はタンパク質であり、本剤の薬物動態は民族差による影響を受けにくいと考えられる。さらに、303 試験及び 301 試験の有効性及び安全性プロファイルは類似していた (7.R.2 項及び 7.R.3 項参照)。以上を踏まえ、日本人患者と外国人患者の間で本剤の薬物動態に臨床的に意味のある差はないと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 ADA について

申請者は、ADA の発現状況¹⁶⁾並びに ADA の発現が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

本剤を投与された 301 試験の 6 例全例、303 試験の 14 例全例で ADA の発現が認められ、そのうち 303 試験の 6 例で中和抗体が認められた。本剤投与例において ADA 陰性及び TE-ADA 陰性に該当する症例はなく、ADA 発現状況別の薬物動態、有効性及び安全性の比較はできなかった。

303 試験の本剤群における ADA 発現区分別の血清中本薬濃度は表 24 のとおりであり、中和抗体の発現による明確な影響は認められなかった。有効性について、二重盲検投与期の本剤群の 7/8 例において投与 2 週時に改変 ACR30 達成が認められ、非盲検投与期においても本剤投与例では投与期間を通じて改変 ACR30 達成が認められたことから、ADA 及び中和抗体の発現による有効性の低下は認められていない。安全性について、中和抗体の発現と試験治療下で発現した有害事象との間に明確な関連性は認められなかった¹⁷⁾。

表 24 ADA 発現区分別の血清中本薬濃度 (µg/mL) (303 試験)

		投与 1 週時 (7 日時)			投与 2 週時		
		投与前	投与 15 分後	投与 4 時間後	投与前	投与 15 分後	投与 4 時間後
ADA 陰性		—	—	—	—	—	—
ADA 陽性	TE-ADA 陰性	—	—	—	—	—	—
	TE-ADA 陽性	278.6±253.6 (8)	448.8±170.9 (8)	802.3±109.3 (8)	249.2±242.9 (8)	410.4±157.1 (8)	864.9±308.1 (8)
	うち中和抗体陽性	101.3±55.3 (3)	429.7±200.1 (3)	889.7±50.0 (3)	160.6±119.2 (3)	370.3±235.6 (3)	870.7±177.5 (3)

平均値±標準偏差 (例数)、—：該当なし

機構は、現時点で得られている臨床試験成績からは ADA の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であることから、添付文書等において臨床試験における ADA の発現に係る情報を提供するとともに、製造販売後においても ADA の発現による影響について引き続き注視し、得られた情報を速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

6.R.3 腎機能障害を有する患者に対する本剤投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した 20000268 試験 (6.2.1.1 項参照) の結果、正常な腎機能を有する成人と比較して中等度の腎機能障害を有する患者において AUC_{inf} が約 2 倍に増加した。しかしながら、海外での承認用法・用量においても軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する用量調節は設定されておらず、これまでの海外での使用実績において安全性上の懸念は認められていないことを踏まえると、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する本剤の用量調節は不要と考える。また、重度の腎機能障害を有する患者及び末期腎不全患者では、正常な腎機能を有する成人と比較して CL が 70～75%低下し、AUC_{inf} が 3～4 倍の高値を示した (表 17)。末期腎不全患者において本剤 100 mg を隔日投与したときの本薬トラフ濃度は、正常な腎機能を有する成人に本剤 100 mg を 1 日 1 回投与したときと同程度と予測されている (Clin Pharmacol Ther 2003; 74: 85-94) こと、海外での承認用法・用量にお

¹⁶⁾ ADA の発現状況は以下のとおり分類された。ADA 陰性：試験期間中に ADA が検出されない、ADA 陽性：試験期間中に 1 回以上 ADA を検出、TE-ADA 陽性：ベースライン時に ADA 陰性かつベースライン後に 1 回以上 ADA を検出、又はベースライン時に ADA 陽性かつベースライン後にベースラインの 4 倍以上の ADA 抗体価を検出、TE-ADA 陰性：TE-ADA 陽性以外の ADA 陽性、中和抗体陽性：試験期間中に 1 回以上中和抗体を検出

¹⁷⁾ 303 試験において、全有害事象は TE-ADA 陽性患者 100% (14/14 例) 及び中和抗体陽性患者 100% (6/6 例)、注射部位反応は TE-ADA 陽性患者 78.6% (11/14 例) 及び中和抗体陽性患者 100% (6/6 例) で発現した。

いても重度の腎機能障害を有する患者又は末期腎不全患者には本剤 100 mg の隔日投与を考慮することとされていることから、本邦においても重度の腎機能障害を有する患者及び末期腎不全患者においては、本剤 100 mg を隔日投与することが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 25 に示す 2 試験が提出された。

表 25 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

相	試験名 (jRCT 番号等)	実施 地域	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略 (すべて皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅲ	Sobi.ANAKIN-303 (jRCT2031220222)	国内	活動性の sJIA 及び AOSD 患者	① 8 ② 7	①本剤 2 mg/kg/日 (最大 100 mg/日) ②プラセボ ^{a)}	有効性・安全性 【投与 2 週時の改変 ACR30 達成率】
	Sobi.ANAKIN-301 (NCT03265132)	海外	活動性の sJIA 及び AOSD 患者	① 4 ② 3 ③ 6	①本剤 4 mg/kg/日 (最大 200 mg/日) ②本剤 2 mg/kg/日 (最大 100 mg/日) ③プラセボ	有効性・安全性 【投与 2 週時の改変 ACR30 達成率】

a) 非盲検投与期及び非盲検継続投与期には、①と同じ用法・用量で本剤を投与することとされた。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-2 : Sobi.ANAKIN-303 試験 (2023 年 4 月～202 年 月 (202 年 月データカットオフ¹⁸⁾))

活動性の sJIA 及び AOSD 患者 (表 26) (目標症例数 15 例 (本剤群 10 例、プラセボ群 5 例)¹⁹⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 20 施設²⁰⁾ で実施された。

¹⁸⁾ すべての患者が 54 週間の投与期間を完了した後、非盲検継続投与期に移行しなかったすべての患者が 4 週間の安全性追跡調査期間を完了した時点

¹⁹⁾ 主要評価項目である投与 2 週時の改変 ACR30 達成率を本剤群 90%、プラセボ群 10%と仮定し、目標症例数 15 例 (本剤群 10 例、プラセボ群 5 例) とするとき、有意水準片側 5%の下で、Fisher の直接確率検定による、本剤群とプラセボ群の対比較の検出力は 92%となる。

²⁰⁾ 契約施設数。患者登録は 9 施設から行われた。

表 26 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

1. 生後 8 カ月以上かつ体重 10 kg 以上
2. 以下の診断基準に従ってスチル病と診断された^{a)}
 - ①発症年齢が 16 歳未満の場合、修正 ILAR 基準 (sJIA に関する CARRA 基準) (J Rheumatol 2004; 31: 390-2)
 - ②発症年齢が 16 歳以上の場合、Yamaguchi らによる AOSD の分類基準 (J Rheumatol 1992; 19: 424-30)
3. 以下の①～③の徴候及び症状による活動性疾患が認められる
 - ①活動性関節炎が 1 関節以上
 - ②CRP が 3 mg/dL 超
 - ③登録前 1 週間以内に、疾患に起因する発熱 (38.0℃以上) を 1 回以上認める

<主な除外基準>

1. 本薬又はその他の IL-1 阻害薬 (カナキマブを除く) を用いた治療を受けたことがある又は現在受けている患者。ただし、カナキマブによる前治療を受けた患者の組入れは、中止理由が有効性の欠如以外であり、かつ 130 日以上休薬期間が経過している場合には許容された。効果不十分又は治療抵抗性のためカナキマブを中止した患者については本試験への登録は認められない。
2. 以下のいずれかの治療を、登録前の以下の期間内に受けた
 - ・麻薬性鎮痛薬 (24 時間)
 - ・ジアフェニルホルソン (1 週間) 又はエタネルセプト (2 週間)
 - ・グルココルチコイドの関節内、筋肉内若しくは静脈内投与 (72 時間 (3 日)) 又は免疫グロブリンの静脈内投与 (4 週間)
 - ・スチル病の改善効果が実証された静脈内免疫グロブリン、レフルノミド、インフリキシマブ又はアダリムマブ (8 週間)
 - ・サリドマイド (72 時間 (3 日))、シクロスポリン (5 週間)、タクロリムス水和物 (2 週間)、ミコフェノール酸 モフェチル (1 週間)、6-メルカプトプリン (48 時間 (2 日))、アザチオプリン (72 時間 (3 日))、シクロホスファミド (96 時間 (4 日))、chlorambucil (48 時間 (2 日))、JAK 阻害薬 (5 半減期) 又はその他の免疫抑制薬 (12 週間)
 - ・トシリズマブ (4 週間) 又はその他の免疫調整薬 (4 半減期)
 - ・リツキシマブ (13 週間)
 - ・カナキマブ (130 日間)
3. 登録前 4 週間以内に MAS の病歴がある又は MAS と診断された
4. ベースライン時に MAS が疑われる又は MAS が存在する

a) 臨床試験開始時の治験実施計画書第 1 版 (2021 年 11 月 1 日) では登録前 6 カ月以内にスチル病と診断された患者とされていたが、組入れが難航したことにより、適格性基準が緩和され、治験実施計画書第 2 版 (2021 年 11 月 1 日) にて罹病期間を 6 カ月以内から 15 カ月以内に変更、さらに治験実施計画書第 3 版 (2021 年 11 月 1 日) で罹病期間の制限は削除された。

本試験は、二重盲検投与期 (2 週間) 及び非盲検投与期 (52 週間) から成り、54 週間の投与を完了した患者は非盲検継続投与期の選択・除外基準²¹⁾に合致した場合は非盲検継続投与期 (最長 26 週間) に移行することができた²²⁾。本剤の用法・用量は体重 50 kg 以上の患者では 100 mg を 1 日 1 回、体重 50 kg 未満の患者では 2 mg/kg (最大 100 mg) を 1 日 1 回投与することとされ、二重盲検投与期には本剤又はプラセボを 1 日 1 回皮下投与、非盲検投与期及び非盲検継続投与期には全例に本剤を皮下投与することとされた。投与 4 週時に全身症状²³⁾が持続している場合、16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の患者では本剤の用量を 4 mg/kg/日 (最大 200 mg/日) まで増量可能とされた。

登録の 3 日間以上前からの一定用量の経口グルココルチコイド (プレドニゾロン換算で 1 mg/kg/日 (最大 60 mg/日) 以下) 又は登録の 4 週間以上前からの一定用量の MTX (20 mg/m²/週以下) の併用は許容された。登録時にグルココルチコイドの投与を受けており、投与 2 週時以降、改変 ACR50 (定義は 10 項参照) 以上の反応を達成した場合には、グルココルチコイドの漸減開始が可能とされた。投与 2 週時以前に救済基準²⁴⁾に該当した場合には、改変 ACR30 非達成とされ、直ちに非盲検投与期へ移行し、本剤群の患者では本剤の用量を維持若しくは増量、又は試験を中止して他剤を開始することとされ、プラセボ群の患者では本剤を投与することとされた。

²¹⁾ 投与 44 週目と 54 週目に改変 ACR30 を達成し、本剤を継続することにより利益が得られると判断された患者。ただし、投与 54 週時点で 6 カ月以上継続して疾患活動性のない患者は除外された。

²²⁾ 非盲検継続投与期に移行しなかった患者及び非盲検継続投与期を終了した患者に対して 4 週間の安全性追跡調査期間が設けられた。

²³⁾ 発熱、発疹、関節炎、関節痛、CRP 上昇

²⁴⁾ 症候性の漿膜炎を認める又は改変 ACR コアセット (定義は 10 項参照) の①～⑥のうち 3 項目以上で 30%以上の増悪が認められ、発熱の再発が 3 日以上持続することと定義された。

無作為化²⁵⁾された15例（本剤群8例、プラセボ群7例）の全例に治験薬が1回以上投与され、FAS及び安全性解析対象集団とされた。また、FASが有効性解析対象集団とされた。

二重盲検投与期の試験中止例はプラセボ群14.3%（1/7例）に認められ、中止理由は同意撤回であった。二重盲検投与期においてプラセボ群14.3%（1/7例）が救済基準²⁴⁾に該当し、非盲検投与期に移行した。

投与54週までの非盲検投与期における試験中止例は、35.7%（5/14例）に認められ、中止理由は有害事象3例（スチル病2例、血球貪食性リンパ組織球症1例）及び有効性の欠如2例であった。

有効性の主要評価項目である投与2週時の改変ACR30達成率（定義は10項参照）は表27のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表27 投与2週時の改変ACR30達成率（FAS）

	本剤群 (8例)	プラセボ群 (7例)
投与2週時の改変ACR30達成率	87.5 (7)	14.3 (1)
プラセボ群との差 [90%CI] 片側p値 ^{a)}	73.2 [29.3, 94.8] 0.009	

%（例数）、90%CIはSantner-Snell法で算出。

試験の中止及び救済治療の実施は改変ACR30非達成とされた。

a) 有意水準片側5%、Fisherの直接確率検定

二重盲検投与期における有害事象は、本剤群75.0%（6/8例）、プラセボ群42.9%（3/7例）に認められ、事象は表28のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、本剤群50.0%（4/8例）に認められた。

表28 二重盲検投与期に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (8例)	プラセボ群 (7例)
注射部位反応	4 (50.0)	0
不眠症	2 (25.0)	0
適用部位紅斑	1 (12.5)	0
サイトメガロウイルス血症	1 (12.5)	0
皮脂欠乏症	0	2 (28.6)
COVID-19	0	1 (14.3)

例数 (%)

非盲検投与期における有害事象は、本剤群87.5%（7/8例）、プラセボ/本剤群100.0%（6/6例）に認められ、事象は表29のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群50.0%（4/8例、スチル病2例、COVID-19、マイコプラズマ性肺炎各1例）、プラセボ/本剤群16.7%（1/6例、血球貪食性リンパ組織球症）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群25.0%（2/8例、スチル病2例）、プラセボ/本剤群16.7%（1/6例、血球貪食性リンパ組織球症）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群62.5%（5/8例）、プラセボ/本剤群83.3%（5/6例）に認められた。

²⁵⁾ 疾患発症時の年齢（16歳未満／16歳以上）及び組入れ時のグルココルチコイドの使用有無が層別因子とされた。

表 29 非盲検投与期に認められた有害事象

事象名	本剤群 (8 例)	プラセボ/ 本剤群 (6 例)	事象名	本剤群 (8 例)	プラセボ/ 本剤群 (6 例)
注射部位反応	4 (50.0)	5 (83.3)	乾癬性関節症	1 (12.5)	0
COVID-19	3 (37.5)	0	うつ病	1 (12.5)	0
上咽頭炎	2 (25.0)	1 (16.7)	薬疹	1 (12.5)	0
インフルエンザ	2 (25.0)	0	乾癬	1 (12.5)	0
スチル病	2 (25.0)	0	蕁麻疹	1 (12.5)	0
爪囲炎	1 (12.5)	1 (16.7)	胸痛	0	1 (16.7)
脂質異常症	1 (12.5)	1 (16.7)	脂肪肝	0	1 (16.7)
ステロイド糖尿病	1 (12.5)	1 (16.7)	高ビリルビン血症	0	1 (16.7)
汗疹	1 (12.5)	1 (16.7)	血球貪食性リンパ組織球症	0	1 (16.7)
リンパ節症	1 (12.5)	0	サイトメガロウイルス感染	0	1 (16.7)
歯痛	1 (12.5)	0	毛包炎	0	1 (16.7)
嘔吐	1 (12.5)	0	肝酵素上昇	0	1 (16.7)
胃腸炎	1 (12.5)	0	関節痛	0	1 (16.7)
手足口病	1 (12.5)	0	腱鞘炎	0	1 (16.7)
帯状疱疹	1 (12.5)	0	不眠症	0	1 (16.7)
麦粒腫	1 (12.5)	0	皮脂欠乏症	0	1 (16.7)
マイコプラズマ性肺炎	1 (12.5)	0	湿疹	0	1 (16.7)
上気道感染	1 (12.5)	0	そう痒症	0	1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	0	皮膚萎縮	0	1 (16.7)

例数 (%)

7.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : Sobi.ANAKIN-301 試験 (2017 年 月～2019 年 5 月))

新たに診断された活動性の sJIA 及び AOSD 患者 (表 30) (目標症例数 81 例 (本剤群 54 例、プラセボ群 27 例)²⁶⁾ を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国及びカナダで実施された。

表 30 主な選択・除外基準

<主な選択基準> 1. 体重 10 kg 以上 2. 以下の診断基準に従ってスチル病と診断された ①発症年齢が 16 歳未満の場合、修正 ILAR 基準 (sJIA に関する CARRA 基準) (J Rheumatol. 2004; 31: 390-2) ②発症年齢が 16 歳以上の場合、Yamaguchi らによる AOSD の分類基準 (J Rheumatol 1992; 19: 424-30) 3. 以下の①～③の徴候及び症状による活動性疾患が認められる ①活動性関節炎が 1 関節以上 ②CRP が 3 mg/dL 超 ③無作為化前 1 週間以内に、疾患に起因する発熱 (38.0℃以上) を 1 回以上認める <主な除外基準> 1. 無作為化の 6 カ月より前にスチル病と診断された 2. 本薬、カナキマブ又はその他の IL-1 阻害薬を用いた治療を受けたことがある又は現在受けている 3. 以下のいずれかの治療を、無作為化前の以下の期間内に受けた ・麻薬性鎮痛薬 (24 時間) ・ジアフェニルスルホン (ダブソン) 又はエタネルセプト (3 週間) ・グルココルチコイドの関節内、筋肉内若しくは静脈内投与又は免疫グロブリンの静脈内投与 (4 週間) ・スチル病の改善効果が実証された静脈内免疫グロブリン、レフルノミド、インフリキシマブ又はアダリムマブ (8 週間) ・サリドマイド、シクロスポリン、ミコフェノール酸 モフェチル、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、chlorambucil 又はその他の免疫抑制薬 (12 週間) ・トシリズマブ (12 週間) 又はその他の免疫調整薬 (4 半減期) ・リツキシマブ (26 週間) 4. 無作為化前 2 カ月以内に MAS と診断された 5. ベースライン時に MAS が疑われる又は MAS が存在する

²⁶⁾ 主要評価項目である投与 2 週時の改変 ACR30 達成率を本剤群 65%、プラセボ群 25% と仮定し、目標症例数 81 例 (本剤群 54 例、プラセボ群 27 例) とするとき、有意水準両側 5% の下で、本剤群とプラセボ群の対比較の検出力は 90% となる。

本試験は、12 週間の二重盲検投与期から成り、試験を終了した患者に対して 4 週間の安全性追跡調査期間が設けられた。用法・用量は、本剤 2 mg/kg（最大 100 mg）若しくは 4 mg/kg（最大 200 mg）又はプラセボを 1 日 1 回皮下投与することとされた。無作為化の 1 週間以上前からの一定用量のグルココルチコイド（1 mg/kg/日以下、最大 60 mg/日）又は無作為化の 8 週間以上前からの一定用量の MTX（最大 20 mg/m²/週）の併用は許容された。必要時に非ステロイド性抗炎症薬を使用することは許容されたが、継続的な投与は禁止された。

グルココルチコイドの投与を受けており、投与 2 週時以降、改変 ACR50（定義は 10 項参照）以上の反応を達成した場合にはグルココルチコイドの漸減開始が可能とされた。投与 2 週時以前に症候性の漿膜炎又は再燃²⁷⁾を認めた場合には、治験薬の投与を中止することとされた。

本試験ではスチル病患者 81 例を組み入れる計画であったが、患者の組入りに難航したため、早期に患者登録が中止された。登録例数が少数であったことを踏まえ、治験薬の曝露期間に関する解析及び薬物動態に係る成績を除いて、本剤の用量別の解析は行われないこととされた。

無作為化²⁸⁾された 13 例（本剤群 7 例、プラセボ群 6 例）のうち、誤って登録された本剤群の 1 例²⁹⁾を除く 12 例（本剤 2 mg/kg 群 2 例、本剤 4 mg/kg 群 4 例、プラセボ群 6 例）に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。このうちスチル病ではなくリンパ腫に罹患していることが判明したプラセボ群の 1 例を除く 11 例（本剤群 6 例、プラセボ群 5 例）が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

二重盲検投与期の試験中止例はプラセボ群 100%（6/6 例）に認められ、中止理由は医師の判断（4 例）、有害事象（1 例、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）、同意撤回（1 例）であった。

有効性の主要評価項目である投与 2 週時の改変 ACR30 達成率は表 31 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の対比較において統計的に有意な差が認められた。

表 31 投与 2 週時改変 ACR30 達成率（mITT 集団）

	本剤群 (6 例)	プラセボ群 (5 例)
投与 2 週時の改変 ACR30 達成率	100.0 (6)	0
プラセボ群との差 [95%CI] p 値 ^{a)}	100.0 [42.0, 100.0] 0.0022	

%（例数）、95%CI は Santner-Snell 法で算出。

試験の中止は改変 ACR30 非達成とされた。

a) 有意水準両側 5%、Fisher の直接確率検定

有害事象は、本剤群 100.0%（6/6 例）、プラセボ群 66.7%（4/6 例）に認められ、いずれかの群で認められた事象は表 32 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象はプラセボ群 16.7%（1/6 例、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 16.7%（1/6 例、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 66.7%（4/6 例）、プラセボ群 16.7%（1/6 例）に認められた。

²⁷⁾ 改変 ACR コアセット（定義は 10 項参照）の①～⑥のうち 3 項目以上で 30%以上の増悪を認めることと定義された。

²⁸⁾ 疾患発症時の年齢（16 歳未満／16 歳以上）及び組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無が層別因子とされた。

²⁹⁾ 選択基準の CRP 3 mg/dL 超の基準に不適合であった。

表 32 いずれかの群で認められた有害事象（安全性解析対象集団、二重盲検投与期）

事象名	本剤群 (6 例)	プラセボ群 (6 例)	事象名	本剤群 (6 例)	プラセボ群 (6 例)
上気道感染	3 (50.0)	0	脱毛症	1 (16.7)	0
注射部位反応	2 (33.3)	1 (16.7)	寝汗	1 (16.7)	0
浮動性めまい	1 (16.7)	1 (16.7)	蕁麻疹	1 (16.7)	0
注射部位紅斑	1 (16.7)	1 (16.7)	筋骨格痛	1 (16.7)	0
耳感染	1 (16.7)	0	注射部位発疹	1 (16.7)	0
ウイルス性上気道感染	1 (16.7)	0	倦怠感	1 (16.7)	0
不安	1 (16.7)	0	ビタミン D 減少	1 (16.7)	0
神経痛	1 (16.7)	0	関節損傷	1 (16.7)	0
鼻漏	1 (16.7)	0	熱傷	1 (16.7)	0
咳嗽	1 (16.7)	0	尿路感染	0	1 (16.7)
鼻閉	1 (16.7)	0	びまん性大細胞型 B 細胞 性リンパ腫第 3 期	0	1 (16.7)
嘔吐	1 (16.7)	0	うつ病	0	1 (16.7)
下痢	1 (16.7)	0	頭痛	0	1 (16.7)
悪心	1 (16.7)	0	注射部位疼痛	0	1 (16.7)
レッチング	1 (16.7)	0	例数 (%)		

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

国内及び海外において、sJIA が CARRA 基準 (J Rheumatol. 2004; 31: 390-2) により、AOSD が Yamaguchi らの分類基準 (J Rheumatol 1992; 19: 424-30) により診断及び分類されている。

本邦での開発開始時点で、海外において新規に診断された sJIA 及び AOSD 患者を対象にした 301 試験が早期終了しており、組み入れられた症例数は極めて限られていたものの、本剤の有効性を示唆する試験成績が得られていた。後述するとおり、海外ガイドラインにおいては診断後早期の sJIA 及び AOSD 患者に IL-1 阻害薬又は IL-6 阻害薬を開始することが推奨されており、本邦においても海外と同様の臨床的位置付けで本剤が使用されることが望ましいと考えたことから、本邦において実施する 303 試験の計画に当たっては、301 試験の計画及び成績を参考にした。

本申請においては、国内第Ⅲ相試験である 303 試験を中心に、海外第Ⅲ相試験である 301 試験の成績も活用して、日本人 sJIA 及び AOSD 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

また、申請者は 303 試験計画について、以下のように説明している。

● 対象患者について

16 歳未満に発症する sJIA と 16 歳以上に発症する AOSD は、発症年齢が異なり、診断に用いられる基準もそれぞれ CARRA 基準及び Yamaguchi らの分類基準と異なるものの、臨床症状、検査所見、治療反応等が類似しており、同一の病態を有する自己炎症性疾患であると考えられている (Ann Rheum Dis 2024; 83: 1614-27)。また、sJIA 及び AOSD の治療体系は類似しており、本邦において両疾患に対する第一選択薬はグルココルチコイドとされ、グルココルチコイドによる標準的治療で効果不十分な患者に対する治療選択肢としてトシリズマブ及びカナキヌマブが使用されている。これらを踏まえ、当該 2 疾患の患者を 1 つの集団として評価することは妥当と考えた。

303 試験では新たにスチル病と診断された患者に対する本剤の有効性及び安全性を確認するため、登録前 6 カ月以内に sJIA 又は AOSD と診断された患者を対象とすることとした³⁰⁾。また、実臨床において本剤は、必要に応じてグルココルチコイドとの併用での使用が想定されることから、臨床試験においてもグルココルチコイドとの併用を許容する計画とした。

● 主要評価項目について

主に関節症状を評価対象とする ACR pedi コアセットは、JIA の確立した評価指標であり、臨床試験においては、ACR pedi 30 達成等がレスポnderの基準として使用される。sJIA 患者を対象とした他剤の臨床試験において、関節症状に加え sJIA の全身症状を評価するため、ACR pedi 30 達成かつ疾患に起因する発熱を認めないことがレスポnderの基準として用いられている³¹⁾。303 試験では、ACR pedi 30 達成に疾患に起因する発熱を認めないことを追加した上で、sJIA と AOSD とを可能な限り同じ指標で評価するため、ACR pedi コアセットの QOL に係る指標について、AOSD 患者では成人を対象とした SHAQ を用いることとした、改変 ACR コアセット（10 項参照）を定義し、改変 ACR30 達成率を主要評価指標とした。

また、303 試験の主要評価時点は、301 試験において、主要評価時点を投与 2 週時としていたこと及び 12 週間の二重盲検投与期を完了したプラセボ群の患者はいなかったことを踏まえ、プラセボ群に割り付けられた患者の不利益を最小化するため、投与 2 週時とした。

● 用法・用量について

301 試験の計画時点で、sJIA における本剤の推奨用量は、CARRA によって開始用量 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）、最大用量 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）とされていた（Arthritis Care Res 2012; 64: 1001-10）。AOSD に対する本剤 4 mg/kg/日の有効性は十分に評価されていなかったものの、臨床研究において使用実績のある用量であったことから（Arthritis Rheumatol 2014; 66: 1034-43 等）、301 試験の用法・用量は sJIA、AOSD とともに 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）及び 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）と設定した。

303 試験の計画においては、301 試験の結果、本剤 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）及び 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）のいずれの用量で投与された患者においても有効性が示唆されたこと、欧州でのスチル病に対する承認用法・用量³²⁾等を踏まえ、体重 50 kg 以上の患者には本剤 100 mg/日で投与することとし、体重 50 kg 未満の患者には開始用量を 2 mg/kg/日とすることとした。なお、低体重の小児ではクリアランスが高く、より高用量が必要との報告があること（BMC Pharmacol Toxicol 2013; 14: 40）から、投与 4 週時に全身症状が持続している場合には、16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の患者では 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）までの増量を可能とした。

機構は、開発計画に関する以上の申請者の説明を概ね了承し、303 試験成績を中心とした臨床試験成績に基づき、sJIA 及び AOSD 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。なお、本剤を一次治療として用いる薬剤と位置付けることの適否については、7.R.4 項において議論する。

³⁰⁾ 303 試験開始時の治験実施計画書第 1 版（2021 年 11 月 1 日）では登録前 6 カ月以内にスチル病と診断された患者とされていたが、組入れが難航したことにより、適格性基準が緩和され、治験実施計画書第 2 版（2021 年 11 月 1 日）にて罹病期間を 6 カ月以内から 15 カ月以内に変更、さらに治験実施計画書第 3 版（2022 年 11 月 1 日）で罹病期間の制限は削除された。

³¹⁾ 平成 30 年 5 月 7 日付け審査報告書「イラリス皮下注用 150 mg 他」

³²⁾ 体重 50 kg 以上の患者には 100 mg/日を皮下投与、体重 50 kg 未満の患者には開始用量として 1～2 mg/kg/日を皮下投与する。

7.R.2 有効性について

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

● 改変 ACR 達成率及び改変 ACR コアセットの各構成要素の変化量の推移について

303 試験及び 301 試験において、主要評価項目である投与 2 週時の改変 ACR30 達成率は表 27 及び表 31 のとおりであり、いずれの試験においても本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。また、投与 2 週時の改変 ACR50、ACR70 及び ACR90 達成率は、いずれの試験においても、プラセボ群と比較して本剤群で高かった（表 33）。また、303 試験及び 301 試験の本剤を投与された患者において、それぞれの投与期間を通じて、改変 ACR30 達成が維持された。また、改変 ACR コアセットの各構成要素に関しては、いずれの試験においても例数が限られていたため、個々の患者の結果による影響を受けた可能性はあるものの、本剤が投与された患者において概ね投与期間を通じて改善する傾向が認められた（表 34）。

表 33 改変 ACR30/50/70/90 達成率の経時的推移（303 試験及び 301 試験、OC）

		303 試験		301 試験	
		本剤群	プラセボ/ 本剤群 ^{a)}	本剤群	プラセボ群
改変 ACR30 達成率	投与 1 週目	87.5 (7/8)	14.3 (1/7)	83.3 (5/6)	60.0 (3/5)
	投与 2 週目 (◆)	87.5 (7/8)	14.3 (1/7)	100 (6/6)	0 (0/5)
	投与 4 週目	71.4 (5/7)	100 (6/6)	83.3 (5/6)	50.0 (1/2)
	投与 8 週目	100 (7/7)	100 (6/6)	100 (6/6)	—
	投与 12 週目	100 (7/7)	100 (6/6)	100 (6/6)	—
	投与 26 週目	100 (6/6)	100 (6/6)		
	投与 54 週目	100 (5/5)	100 (4/4)		
改変 ACR50 達成率	投与 1 週目	87.5 (7/8)	14.3 (1/7)	83.3 (5/6)	40.0 (2/5)
	投与 2 週目	87.5 (7/8)	14.3 (1/7)	100 (6/6)	0 (0/5)
	投与 4 週目	71.4 (5/7)	100 (6/6)	83.3 (5/6)	50.0 (1/2)
	投与 8 週目	100 (7/7)	100 (6/6)	100 (6/6)	—
	投与 12 週目	100 (7/7)	100 (6/6)	100 (6/6)	—
	投与 26 週目	100 (6/6)	100 (6/6)		
	投与 54 週目	100 (5/5)	100 (4/4)		
改変 ACR70 達成率	投与 1 週目	62.5 (5/8)	0 (0/7)	83.3 (5/6)	0 (0/5)
	投与 2 週目	87.5 (7/8)	14.3 (1/7)	100 (6/6)	0 (0/5)
	投与 4 週目	71.4 (5/7)	100 (6/6)	83.3 (5/6)	0 (0/2)
	投与 8 週目	100 (7/7)	83.3 (5/6)	100 (6/6)	—
	投与 12 週目	100 (7/7)	83.3 (5/6)	100 (6/6)	—
	投与 26 週目	100 (6/6)	100 (6/6)		
	投与 54 週目	100 (5/5)	100 (4/4)		
改変 ACR90 達成率	投与 1 週目	—	—	66.7 (4/6)	0 (0/5)
	投与 2 週目	62.5 (5/8)	14.3 (1/7)	83.3 (5/6)	0 (0/5)
	投与 4 週目	57.1 (4/7)	50.0 (3/6)	66.7 (4/6)	0 (0/2)
	投与 8 週目	100 (7/7)	83.3 (5/6)	83.3 (5/6)	—
	投与 12 週目	100 (7/7)	83.3 (5/6)	83.3 (5/6)	—
	投与 26 週目	100 (6/6)	100 (6/6)		
	投与 54 週目	100 (5/5)	100 (4/4)		

% (例数)、—：未算出又は該当なし、(◆)：主要評価項目

a) 投与 2 週時までプラセボが投与され、投与 2 週時以降、本剤が投与された患者。

表 34 改変 ACR コアセットの各構成要素の投与開始時からの変化量の経時的推移 (303 試験及び 301 試験、OC)

			303 試験		301 試験	
			本剤群	プラセボ/ 本剤群 ^{a)}	本剤群	プラセボ群
医師による 疾患活動性 の全般的評価	投与開始時		57.9±24.7 (8)	57.1±22.7 (7)	60.4±22.7 (6)	52.8±15.2 (5)
	投与開始 時からの 変化量	投与 1 週時	-37.4±27.5 (8)	-13.6±22.6 (5)	-46.3±32.6 (6)	-30.0±18.5 (5)
		投与 2 週時	-39.3±32.5 (8)	-24.3±37.4 (7)	-51.0±30.9 (6)	-37.5±16.9 (5)
		投与 4 週時	-38.3±18.5 (7)	-47.5±19.2 (6)	-52.5±30.6 (6)	-31.0、-1.0 (2)
		投与 8 週時	-55.6±25.9 (7)	-41.2±22.4 (6)	-56.0±21.0 (6)	-33.0 (1)
		投与 12 週時	-54.3±26.4 (7)	-47.0±19.3 (6)	-58.5±22.7 (6)	—
		投与 26 週時	-53.7±28.0 (6)	-44.5±14.6 (6)		
		投与 54 週時	-48.2±25.7 (5)	-52.5±18.1 (4)		
患者/親による全身状態の全般的評価	投与開始時		50.1±32.3 (8)	54.6±17.8 (7)	69.8±19.4 (6)	47.3±29.4 (4)
	投与開始 時からの 変化量	投与 1 週時	-30.0±25.9 (8)	-5.2±24.8 (5)	-53.7±27.7 (6)	-25.0±31.7 (4)
		投与 2 週時	-37.3±28.9 (8)	-16.3±33.5 (7)	-57.9±23.3 (6)	-31.5±32.4 (4)
		投与 4 週時	-33.6±34.3 (7)	-45.0±18.9 (6)	-61.8±20.5 (6)	-58.0、-6.0 (2)
		投与 8 週時	-40.4±30.3 (7)	-43.0±19.9 (6)	-64.5±16.6 (6)	-5.0 (1)
		投与 12 週時	-41.4±26.3 (7)	-35.3±21.0 (6)	-58.2±12.0 (5)	—
		投与 26 週時	-37.5±29.2 (6)	-25.3±27.2 (6)		
		投与 54 週時	-38.6±31.8 (5)	-57.5±13.7 (4)		
活動性関節炎がみられる関節の数	投与開始時		6.1±5.4 (8)	6.0±5.9 (7)	4.2±3.4 (6)	4.6±2.5 (5)
	投与開始 時からの 変化量	投与 1 週時	-3.9±6.1 (8)	-0.4±3.5 (5)	-3.2±2.1 (6)	-1.8±1.5 (5)
		投与 2 週時	-4.8±6.2 (8)	-1.7±5.7 (7)	-3.7±2.9 (6)	-2.8±3.0 (5)
		投与 4 週時	-1.0±9.0 (7)	-4.7±5.9 (6)	-3.3±2.7 (6)	-3.0、-2.0 (2)
		投与 8 週時	-6.1±5.9 (7)	-4.5±5.9 (6)	-3.8±3.6 (6)	-3.0 (1)
		投与 12 週時	-6.1±5.9 (7)	-4.3±6.0 (6)	-3.5±2.6 (6)	—
		投与 26 週時	-5.8±6.2 (6)	-5.0±5.8 (6)		
		投与 54 週時	-4.0±4.1 (5)	-7.0±6.4 (4)		
動きが制限される関節の数	投与開始時		3.3±4.5 (8)	2.1±2.5 (7)	2.5±2.4 (6)	3.2±2.3 (5)
	投与開始 時からの 変化量	投与 1 週時	-2.8±4.6 (8)	-1.0±2.8 (5)	-1.3±2.1 (6)	-2.0±2.1 (5)
		投与 2 週時	-2.6±4.7 (8)	-1.3±3.2 (7)	-2.3±2.1 (6)	-2.4±2.2 (5)
		投与 4 週時	0.9±6.6 (7)	-1.5±2.3 (6)	-2.2±2.2 (6)	-3.0、-1.0 (2)
		投与 8 週時	-3.1±4.8 (7)	-1.8±2.6 (6)	-2.2±2.8 (6)	-3.0 (1)
		投与 12 週時	-3.1±4.8 (7)	-1.8±2.6 (6)	-2.3±2.6 (6)	—
		投与 26 週時	-3.5±5.2 (6)	-1.8±2.6 (6)		
		投与 54 週時	-1.6±2.5 (5)	-2.5±3.1 (4)		
身体機能の評価 (CHAQ/ SHAQ)	投与開始時		0.9±0.8 (8)	1.3±0.9 (7)	0.9±0.6 (6)	1.1±0.6 (5)
	投与開始 時からの 変化量	投与 1 週時	-0.3±0.5 (8)	-0.2±0.4 (5)	-0.6±0.7 (6)	0.0±0.8 (5)
		投与 2 週時	-0.4±0.5 (8)	-0.6±0.7 (7)	-0.6±0.6 (6)	-0.3±0.8 (5)
		投与 4 週時	-0.2±0.3 (7)	-0.9±0.8 (6)	-0.7±0.7 (6)	-0.3、-0.1 (2)
		投与 8 週時	-0.5±0.4 (7)	-1.0±0.9 (6)	-0.7±0.6 (6)	-0.3 (1)
		投与 12 週時	-0.5±0.4 (7)	-1.0±0.9 (6)	-0.7±0.6 (6)	—
		投与 26 週時	-0.5±0.5 (6)	-1.1±0.9 (6)		
		投与 54 週時	-0.4±0.4 (5)	-1.2±0.9 (4)		
CRP (mg/dL)	投与開始時		7.9±4.8 (8)	9.0±3.9 (7)	13.4±7.4 (6)	9.9±3.0 (5)
	投与開始 時からの 変化量	投与 1 週時	-5.7±4.9 (8)	-2.2±2.6 (5)	-11.0±6.3 (6)	-2.3±4.7 (5)
		投与 2 週時	-5.7±4.7 (8)	-3.3±4.7 (7)	-12.7±6.7 (6)	-3.4±6.4 (5)
		投与 4 週時	-4.6±5.5 (7)	-7.2±3.5 (6)	-11.1±6.5 (6)	-10.2、5.2 (2)
		投与 8 週時	-6.9±4.7 (7)	-7.0±2.5 (6)	-13.4±7.3 (6)	-5.7 (1)
		投与 12 週時	-7.1±4.6 (7)	-7.7±3.0 (6)	-13.4±7.3 (6)	—
		投与 26 週時	-7.4±4.9 (6)	-7.9±3.2 (6)		
		投与 54 週時	-8.0±4.7 (5)	-7.7±2.9 (4)		
発熱あり	投与開始時		87.5 (7/8)	71.4(5/7)	—	—
	投与 1 週時		12.5 (1/8)	40.0 (2/5)	0 (0/6)	0 (0/5)
	投与 2 週時		12.5 (1/8)	85.7 (6/7)	0 (0/6)	50.0 (2/4)
	投与 4 週時		28.6 (2/7)	0 (0/6)	16.7 (1/6)	50.0 (1/2)
	投与 8 週時		0 (0/7)	0 (0/6)	0 (0/6)	—
	投与 12 週時		0 (0/7)	0 (0/6)	0 (0/6)	—
	投与 26 週時		0 (0/6)	0 (0/6)		
	投与 54 週時		0 (0/5)	0 (0/4)		

平均値±標準偏差 (2 例以下の場合は個別値) 又は% (例数)、—: 該当なし

a) 投与 2 週時までプラセボが投与され、投与 2 週時以降、本剤が投与された患者。

● グルココルチコイドの減量について

303 試験において、ベースライン時にグルココルチコイドの経口投与を受け、かつ本剤が投与された 7 例のうち、6 例が試験期間中のいずれかの時点で事前に規定された漸減開始基準（定義は 10 項参照）を満たし、グルココルチコイドの漸減を開始した。投与 54 週時点で試験を継続していた 4 例のうち 3 例はグルココルチコイドの漸減を継続し、1 例はグルココルチコイドを離脱した（表 35）。なお、301 試験ではベースライン時にグルココルチコイドの経口投与を受けていた患者はいなかった。

表 35 グルココルチコイド漸減を開始又は離脱した患者の割合（303 試験）

	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 26 週時	投与 54 週時
グルココルチコイド漸減開始基準 ^{a)} に該当	71.4 (5/7)	100 (7/7)	100 (7/7)	100 (7/7)	100 (6/6)	100 (4/4)
グルココルチコイド漸減を開始又は継続	42.9 (3/7)	85.7 (6/7)	85.7 (6/7)	85.7 (6/7)	80.0 (4/5) ^{b)}	100 (3/3) ^{b)}
本剤群	50.0 (2/4)	75.0 (3/4)	75.0 (3/4)	75.0 (3/4)	66.7 (2/3)	100 (2/2)
プラセボ/本剤群	33.3 (1/3)	100 (3/3)	100 (3/3)	100 (3/3)	100 (2/2) ^{b)}	100 (1/1) ^{b)}
グルココルチコイド離脱	0 (0/7)	0 (0/7)	0 (0/7)	0 (0/7)	16.7 (1/6)	25.0 (1/4)

%（例数）、治験を中止した患者は分母から除かれた。

a) 改変 ACR50 以上の反応を達成すること。

b) グルココルチコイドの漸減を開始後、離脱に至った 1 例を除く。

● 部分集団における有効性について

303 試験及び 301 試験の患者背景別の主要評価項目（投与 2 週時の改変 ACR30 達成率）の成績は表 36 のとおりであり、いずれの部分集団についても、本剤群においてプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

表 36 患者背景別の投与 2 週時の改変 ACR30 達成率（303 試験及び 301 試験）

試験		303 試験		301 試験	
部分集団		本剤群 (8 例)	プラセボ群 (7 例)	本剤群 (6 例)	プラセボ群 (5 例)
発症年齢	16 歳未満	75.0 (3/4)	0 (0/1)	100 (5/5)	0 (0/3)
	16 歳以上	100 (4/4)	16.7 (1/6)	100 (1/1)	0 (0/2)
性別	男性	100 (2/2)	—	100 (4/4)	0 (0/2)
	女性	83.3 (5/6)	14.3 (1/7)	100 (2/2)	0 (0/3)
罹病期間	30 日未満	83.3 (5/6)	16.7 (1/6)	100 (4/4)	0 (0/5)
	30 日以上	100 (2/2)	0 (0/1)	100 (2/2)	—
グルココルチコイド使用歴	あり	100 (4/4)	20.0 (1/5)	—	0 (0/1)
	なし	75.0 (3/4)	0 (0/2)	100 (6/6)	0 (0/4)
ベースライン時の体重	50 kg 未満	75.0 (3/4)	0 (0/2)	100 (4/4)	0 (0/3)
	50 kg 以上	100 (4/4)	20.0 (1/5)	100 (2/2)	0 (0/2)
ベースライン時のグルココルチコイド使用	あり	100 (4/4)	25.0 (1/4)	—	—
	なし	75.0 (3/4)	0 (0/3)	100 (6/6)	0 (0/5)

%（例数）、—：該当なし

機構は、以下のように考える。

sJIA 及び AOSD 患者を対象とした 303 試験において、主要評価項目である投与 2 週時の改変 ACR30 達成率について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、改変 ACR50/70/90 達成及び改変 ACR コアセットの各構成要素についても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、グルココルチコイドの減量効果も示唆された。また、症例数は極めて限られてはいるものの、sJIA 及び AOSD のいずれの部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められたことから、日本人の sJIA 及び AOSD 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、sJIA 及び AOSD 患者における本剤の安全性について、国内第Ⅲ相試験（303 試験）及び海外第Ⅲ相試験（301 試験）の成績、外国人 sJIA 患者を含む JIA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（990758 試験）及びその継続試験である 990779 試験の併合解析の結果、外国人 sJIA 患者を対象とした海外市販後安全性試験である 302 試験³³⁾成績等に基づき、以下のように説明している。

各集団における本剤の安全性の概要は表 37 のとおりであった。無作為化二重盲検試験である 303 試験、301 試験及び 990758/990779 試験では、ほぼすべての本剤投与例で 1 件以上の有害事象が認められたが、多くの事象は非重篤であった。本剤投与例における重篤な有害事象は 303 試験の非盲検投与期に 5 例（スチル病 2 例、COVID-19、血球貪食性リンパ組織球症、マイコプラズマ性肺炎各 1 例）、990758/990779 試験において 1 例（肝炎／ウイルス感染）認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。301 試験において重篤な有害事象は認められなかった。また、市販後安全性試験である 302 試験においては、重篤な有害事象が 56 件報告され、2 件以上に認められた重篤な有害事象は血球貪食性リンパ組織球症（11 件、100 人・年当たりの発現率 2.2 件）、注射に伴う反応（6 件、100 人・年当たりの発現率 1.2 件）であった。なお、本剤との関連性についての情報は収集されなかった。いずれの試験においても、死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 37 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

試験／投与期	303 試験 ^{a)}			301 試験 ^{a)}		990758/ 990779 試験
	二重盲検期		非盲検投与期 ^{b)}	二重盲検期		全期間
投与群／例数	本剤群 (8 例)	プラセボ群 (7 例)	本剤投与例 (14 例)	本剤群 (6 例)	プラセボ群 (6 例)	本剤投与例 ^{c)} (15 例)
総曝露期間（人・年）	0.30	0.30	12.46	1.88	0.65	15.55
有害事象	6 (75.0) 3,130.7	4 (57.1) 2,213.6	14 (100) 884.7	6 (100) 3,844.7	4 (66.7) 1,082.2	15 (100) 925.5
重篤な有害事象	0 ^{d)}	0	6 (42.9) 60.7	0 ^{f)}	1 (16.7) 164.5	1 (6.7) 6.7
死亡	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{f)}	0	0 ^{g)}
投与中止に至った有害事象	0 ^{d)}	0	3 (21.4) 24.7	0 ^{f)}	1 (16.7) 164.5	1 (6.7) 6.4
副作用	4 (50.0) 1,698.8	0	10 (71.4) 271.6	4 (66.7) 460.9	1 (16.7) 180.8	13 (86.7) 389.8

上段：例数及び割合（％）、下段：初回イベント発生までの総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

- a) 安全性追跡調査期間に発現した事象も含む。
- b) 任意の非盲検投与継続期を含まない。
- c) プラセボからの移行例については、プラセボ投与期間の事象を含まない。
- d) 発現割合の Clopper-Pearson 法による 95%CI の上限は 36.9%となる。
- e) 発現割合の Clopper-Pearson 法による 95%CI の上限は 23.2%となる。
- f) 発現割合の Clopper-Pearson 法による 95%CI の上限は 45.9%となる。
- g) 発現割合の Clopper-Pearson 法による 95%CI の上限は 21.8%となる。

303 試験、301 試験及び 990758/990779 試験における主な有害事象は表 38 のとおりであり、最も多く認められた有害事象は注射部位反応であり、その他に多く認められた有害事象は上気道感染、発熱、注射部位紅斑、関節痛、注射部位疼痛、嘔吐及び下痢であった。市販後安全性試験である 302 試験で報告された

³³⁾ 302 試験は、sJIA 患者に対する本薬の長期安全性の評価を目的とした非介入の市販後安全性試験であり、sJIA 患者を対象としたレジストリデータの二次使用に基づき行われた。本試験では、2018 年 9 月までにレジストリに収集された本剤投与例 306 例のデータが用いられ、当該データにおける初回投与は 2004 年であった。

主な有害事象は、血球貪食性リンパ組織球症 11 件、注射に伴う反応 10 件、注射部位反応 8 件、発疹 7 件、便秘 6 件、腹痛、好中球減少症、肺炎、気道感染各 4 件等であり、報告された事象は他の臨床試験と概ね同様であった。

表 38 いずれかの群又は投与期の合計で 3 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

試験／投与期	303 試験 ^{a)}			301 試験 ^{a)}		990758/ 990779 試験
	二重盲検期		非盲検投与期 ^{b)}	二重盲検期		全期間
投与群／例数	本剤群 (8 例)	プラセボ群 (7 例)	本剤投与例 (14 例)	本剤群 (6 例)	プラセボ群 (6 例)	本剤投与例 ^{c)} (15 例)
注射部位反応	4 (50.0)	0	9 (64.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (6.7)
不眠症	2 (25.0)	1 (14.3)	1 (7.1)	0 ^{d)}	0	0 ^{d)}
皮脂欠乏症	0 ^{d)}	2 (28.6)	1 (7.1)	0 ^{d)}	0	0 ^{d)}
嘔吐	0 ^{d)}	1 (14.3)	1 (7.1)	1 (16.7)	0	3 (20.0)
COVID-19	0 ^{d)}	1 (14.3)	3 (21.4)	0 ^{d)}	0	0 ^{d)}
スチル病	0 ^{d)}	0	3 (21.4)	0 ^{d)}	0	0 ^{d)}
上咽頭炎	0 ^{d)}	0	3 (21.4)	0 ^{d)}	0	0 ^{d)}
汗疹	0 ^{d)}	0	2 (14.3)	0 ^{d)}	0	1 (6.7)
上気道感染	0 ^{d)}	0	1 (7.1)	3 (50.0)	0	4 (26.7)
蕁麻疹	0 ^{d)}	0	1 (7.1)	1 (16.7)	0	1 (6.7)
関節痛	0 ^{d)}	0	1 (7.1)	0 ^{d)}	0	5 (33.3)
注射部位紅斑	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (40.0)
脱毛症	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (6.7)
浮動性めまい	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (6.7)
下痢	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	1 (16.7)	0	4 (26.7)
注射部位発疹	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	1 (16.7)	0	3 (20.0)
咳嗽	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	1 (16.7)	0	3 (20.0)
悪心	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	1 (16.7)	0	2 (13.3)
注射部位疼痛	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{d)}	1 (16.7)	6 (40.0)
頭痛	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{d)}	1 (16.7)	4 (26.7)
発熱	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{d)}	0	7 (46.7)
注射部位そう痒感	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{d)}	0	4 (26.7)
腹痛	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{d)}	0	4 (26.7)
咽頭炎	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{d)}	0	3 (20.0)
損傷	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{d)}	0	3 (20.0)
口腔咽頭痛	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{d)}	0	3 (20.0)

例数 (%)

a) 安全性追跡調査期間に発現した事象も含む。

b) 任意の非盲検投与継続期を含まない。

c) プラセボからの移行例については、プラセボ投与期間の事象を含まない。

d) 発現割合の Clopper-Pearson 法による 95%CI の上限は 36.9%となる。

e) 発現割合の Clopper-Pearson 法による 95%CI の上限は 23.2%となる。

f) 発現割合の Clopper-Pearson 法による 95%CI の上限は 45.9%となる。

g) 発現割合の Clopper-Pearson 法による 95%CI の上限は 21.8%となる。

機構は、本剤の薬理作用、海外での 20 年以上にわたる本剤の使用において蓄積された安全性情報、sJIA 及び AOSD 患者における疾患特性等を踏まえて、以下に示す事象を注目すべき有害事象として重点的に検討を行った。

本剤の臨床試験における注目すべき有害事象の概要は表 39 のとおりであった。

表 39 注目すべき有害事象等の発現状況（安全性解析対象集団）

試験／投与期	303 試験 ^{a)}			301 試験 ^{a)}		990758/ 990779 試験
	二重盲検期		非盲検投与期 ^{b)}	二重盲検期		全期間
投与群／例数	本剤群 (8 例)	プラセボ群 (7 例)	本剤投与例 (14 例)	本剤群 (6 例)	プラセボ群 (6 例)	本剤投与例 ^{c)} (15 例)
総曝露期間（人・年）	0.30	0.30	12.46	1.88	0.65	15.55
注目すべき有害事象等						
感染症	1 (12.5) 351.2	1 (14.3) 368.9	9 (64.3) 155.1	5 (83.3) 780.4	1 (16.7) 162.3	7 (46.7) 69.9
重篤な感染症	0 ^{d)}	0	2 (14.3) 18.4	0 ^{d)}	0	1 (6.7) 6.6
好中球減少症	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{f)}	0	0 ^{g)}
血小板減少症	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{f)}	0	0 ^{g)}
投与部位反応	5 (62.5) 2,200.3	0	9 (64.3) 224.1	3 (50.0) 261.5	2 (33.3) 386.5	11 (73.3) 226.1
免疫原性	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{f)}	0	0 ^{g)}
アレルギー反応	0 ^{d)}	1 (14.3) 365.3	3 (21.4) 28.1	2 (33.3) 141.3	0	6 (40.0) 69.7
アナフィラキシー反応	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{f)}	0	0 ^{g)}
肝機能障害	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{f)}	0	0 ^{g)}
薬剤性過敏症症候群	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{f)}	0	0 ^{g)}
悪性腫瘍	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{f)}	0	0 ^{g)}
肺関連事象	0 ^{d)}	0	0 ^{e)}	0 ^{f)}	0	0 ^{g)}
MAS	0 ^{d)}	0	1 (7.1) 8.1	0 ^{f)}	0	0 ^{g)}

上段：例数及び割合（％）、下段：初回イベント発生までの総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

- a) 安全性追跡調査期間に発現した事象も含む。
b) 任意の非盲検投与継続期を含まない。
c) プラセボからの移行例については、プラセボ投与期間の事象を含まない。
d) 発現割合の Clopper-Pearson 法による 95%CI の上限は 36.9%となる。
e) 発現割合の Clopper-Pearson 法による 95%CI の上限は 23.2%となる。
f) 発現割合の Clopper-Pearson 法による 95%CI の上限は 45.9%となる。
g) 発現割合の Clopper-Pearson 法による 95%CI の上限は 21.8%となる。

7.R.3.2 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況について、以下のように説明している。

303 試験、301 試験及び 990758/990779 試験における感染症の発現状況は表 40 のとおりであった。

表 40 感染症の発現状況（安全性解析対象集団）

	303 試験 ^{a)}			301 試験 ^{a)}		990758/ 990779 試験
	二重盲検期		非盲検投与期 ^{b)}	二重盲検期		全期間
投与群／例数	本剤群 (8 例)	プラセボ群 (7 例)	本剤投与例 (14 例)	本剤群 (6 例)	プラセボ群 (6 例)	本剤投与例 ^{c)} (15 例)
感染症	1 (12.5)	1 (14.3)	9 (64.3)	5 (83.3)	1 (16.7)	7 (46.7)
重篤な感染症	0	0	2 (14.3)	0	0	1 (6.7)
いずれかの群又は投与期の合計で 2 例以上に認められた感染症（基本語）						
サイトメガロウイルス血症	1 (12.5)	0	1 (7.1)	0	0	0
COVID-19	0	1 (14.3)	3 (21.4)	0	0	0
上咽頭炎	0	0	3 (21.4)	0	0	0
胃腸炎	0	0	2 (14.3)	0	0	0
インフルエンザ	0	0	2 (14.3)	0	0	0
爪囲炎	0	0	2 (14.3)	0	0	0
上気道感染	0	0	1 (7.1)	3 (50.0)	0	4 (26.7)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
尿路感染	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
咽頭炎	0	0	0	0	0	3 (20.0)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	2 (13.3)

例数 (%)

a) 安全性追跡調査期間に発現した事象も含む。

b) 任意の非盲検投与継続期を含まない。

c) プラセボからの移行例については、プラセボ投与期間の事象を含まない。

重篤な感染症は 303 試験及び 990758/990779 試験において 3 例に 4 件認められ、事象は COVID-19、マイコプラズマ性肺炎、肝炎、ウイルス感染であった。いずれも本剤との因果関係は否定され、転帰は肝炎（未回復）を除いて回復であった。臨床試験において結核及び B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった。

本剤の作用機序である IL-1 阻害は、細菌や他の感染性病原体に対する免疫反応に影響を及ぼすと考えられることも踏まえ、重篤な感染症を重要な特定されたリスクに設定するとともに、添付文書の警告、重要な基本的注意、重大な副作用等の項において、重篤な感染症の患者には本剤による治療を開始しないこと、本剤の投与開始に当たっては、結核に対する適切なスクリーニングを実施すること、投与中は感染症の発現、再発及び増悪に十分注意し、発症した場合には投与を中止する等の適切な処置を行うことについて注意喚起する。なお、B 型肝炎ウイルスの再活性化については、患者のウイルス感染状況及び投与される免疫抑制療法の種類に依存することが知られており（Viruses 2025; 17: 388）、本剤投与時の有害事象については海外での製造販売後に 1 例の報告があるのみであり、本剤との因果関係を示すには不十分であったことから、添付文書等での注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は免疫反応に関与する IL-1R を阻害し、臨床試験においても重篤な感染症の発現が認められていることを踏まえると、本剤投与により重篤な感染症が現れ、致命的な経過をたどる可能性が否定できない。したがって、重篤な感染症を重要な特定されたリスクに設定するとの申請者の考えは適切であり、本剤は緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、投与中は十分な観察を行うなど感染症の発現、再発及び増悪に注意する必要があると考える。また、結核に対して、本剤投与に先立ちスクリーニング検査を行い、活動性結核の患者への投与は開始しないこと、本剤投与開始後は適切にモニタリング等の対応を行うことを注意喚起する必要がある。さらに、自己免疫疾患に対する免疫抑制療法において B 型肝炎ウイルスの再活性化リスクを考慮した対応が必要とされていること（B 型肝炎治療ガイドライ

ン（第4版）、日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会）を踏まえると、本剤投与時にも同様の対応が必要であり、類薬と同様にB型肝炎ウイルスの再活性化に関する注意喚起を行う必要がある。

なお、臨床試験における日本人sJIA及びAOSD患者の検討例数は限られていることから、製造販売後の調査等において、本剤投与時の重篤な感染症等の発現状況、リスク因子等について引き続き検討する必要がある。

7.R.3.3 好中球減少症

申請者は、本剤投与時の好中球減少症の発現状況について、以下のように説明している。

303試験、301試験及び990758/990779試験において、好中球減少症は認められなかった。外国人sJIA患者を対象とした市販後安全性試験である302試験において、重篤又は中等度以上の非重篤な有害事象として、好中球減少症が4件認められていた。因果関係の評価は行われなかった。

IL-1は骨髄に作用し、顆粒球前駆細胞及び成熟好中球の動員を促進し、末梢血好中球増加を引き起こすことから、本剤投与によりIL-1Rが阻害されることで、好中球数の減少を引き起こす可能性がある。好中球数減少により、感染症の発症リスクが増大する恐れがあることも踏まえ、好中球減少症を重要な特定されたリスクに設定するとともに、添付文書において重大な副作用として注意喚起を行う。さらに、重要な基本的注意の項において、本剤投与中は定期的な好中球数のモニタリングを行う旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の作用機序を踏まえると、申請者の説明のとおり、本剤投与時の副作用として好中球減少症が懸念される。また、海外の市販後安全性試験においても発現が認められていることも踏まえると、好中球減少症について、重要な特定されたリスクに設定すること、及び本剤投与開始前のスクリーニングと本剤投与中の定期的なモニタリングを行う必要があるとの申請者の考えは適切と考える。また、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場へ適切に提供する必要がある。

7.R.3.4 マクロファージ活性化症候群（MAS）

申請者は、本剤投与時のマクロファージ活性化症候群（MAS）の発現状況について、以下のように説明している。

MASは、感染症、悪性腫瘍又は自己免疫疾患を背景とし、T細胞により誘導される生命を脅かし得るサイトカインストームを伴う、炎症性高フェリチン血症性免疫応答症候群と定義される血球貪食性リンパ組織球症のうち、自己免疫疾患を背景にするものをいう。主な臨床症状として発熱、汎血球減少、肝脾腫、フェリチンの異常高値を呈し、時に致命的な経過をたどる（Crit Care Med 2022; 50: 860-72、Ann Rheum Dis 2023; 82: 1271-85等）。

303試験において、重篤かつ重度の血球貪食性リンパ組織球症が1例に認められたが、本剤との因果関係は否定された。301試験及び990758/990779試験では本剤投与中のMASの発現は認められなかった。市販後安全性試験である302試験では、因果関係の評価は行われなかったが、重篤な血球貪食性リンパ組織球症が11件（100人・年当たりの発現件数2.2件）認められた。米国の医療機関の報告では本剤を投与していないsJIA患者におけるMASの発生率は100人・年当たり4～6件とされていること（Annu Rev Med 2015; 66: 145-59）を踏まえると、本剤投与によるMAS発現リスクの増大は認められていないと考える。

また、海外の製造販売後に社内で収集した安全性情報（20 年 月 日～20 年 月 日）において、本剤投与中の MAS の発現は 161 例に 165 件認められており、うち 148 例に認められた 150 件について安全性に係る評価が可能であった。事象名（PT）は血球貪食性リンパ組織球症 148 件、家族性血球貪食性リンパ組織球症 1 件、マクロファージ活性化 1 件であり、報告された症例の基礎疾患はスチル病 90 例、sJIA 6 例、関節リウマチ 2 例、慢性乳児期発症神経皮膚関節症候群 2 例、詳細不明の自己免疫性疾患 2 例、適応外使用 35 例、不明 11 例であった。150 件中 119 件では報告内容が不十分であり本剤との因果関係の評価はできなかったが、残りの 31 件では感染症又はグルココルチコイド、MTX 等の免疫抑制薬の使用との関連が疑われた。有害事象の転帰は、回復又は消失 31% (46/148 例)、死亡 15% (22/148 例)、後遺症を伴って回復又は消失 1% (1/148 例)、未回復又は消失せず 2% (3/148 例)、不明 52% (78/148 例) であった。なお、MAS を発現した患者のうち 17 例において本剤の増量が行われ、うち 11 例の転帰は良好（回復又は消失）であった³⁴⁾。

以上より、sJIA 及び AOSD 患者は MAS の発現リスクが高いことが知られているが、市販後安全性試験での本剤投与時の MAS の発現率は本剤を投与していない sJIA 患者における MAS の発現率を下回っていたこと、海外の市販後安全性情報における本剤投与中の MAS 発現の原因として感染症や免疫抑制薬の使用が疑われたこと、さらに、MAS 発現時の処置の一環として本剤を増量した患者も存在したことを踏まえると、本剤投与と MAS 発現の関連は示唆されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

自己免疫疾患患者の中でも、sJIA 及び AOSD 患者では MAS 発現のリスクが高いことが知られており、本剤の臨床試験においても MAS の発現が認められた。海外の製造販売後における安全性情報において本剤投与による MAS 発現リスクの増大や MAS の重篤化を積極的に疑う状況ではないことは理解するものの、本剤の薬理作用が MAS の発現機序に影響するか否かは十分解明されておらず、死亡例を含め重篤な MAS の発現が認められていることを踏まえると、MAS に関しては重要な潜在的リスクに設定した上で、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場へ適切に提供する必要がある。また、MAS は重篤な病態であり、早期診断と迅速な治療が必要であることから、添付文書の効能又は効果に関連する注意の項において、MAS が発現した場合には、本薬の休薬を考慮した上で、速やかに MAS に対する適切な治療を実施する旨の注意喚起が必要と考える。

7.R.3.5 アレルギー反応及び投与部位反応

申請者は、本剤投与時のアレルギー反応及び投与部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

303 試験、301 試験及び 990758/990779 試験におけるアレルギー反応及び投与部位反応の発現状況は表 41 のとおりであった。

³⁴⁾ 残りの 6 例の転帰は不明であった。

表 41 アレルギー反応及び投与部位反応の発現状況（安全性解析対象集団）

試験／投与期	303 試験 ^{a)}			301 試験 ^{a)}		990758/ 990779 試験
	二重盲検期		非盲検投与期 ^{b)}	二重盲検期		全期間
投与群／例数	本剤群 (8 例)	プラセボ群 (7 例)	本剤投与例 (14 例)	本剤群 (6 例)	プラセボ群 (6 例)	本剤投与例 ^{c)} (15 例)
アレルギー反応						
有害事象	0	1 (14.3)	3 (21.4)	2 (33.3)	0	6 (40.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
いずれかの群又は投与期の合計で 2 例以上に認められた有害事象						
蕁麻疹	0	0	1 (7.1)	1 (16.7)	0	1 (6.7)
注射部位発疹	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (20.0)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	2 (13.3)
発疹	0	0	0	0	0	2 (13.3)
投与部位反応						
有害事象	5 (62.5)	0	9 (64.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	11 (73.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
いずれかの群又は投与期の合計で 3 例以上に認められた有害事象						
注射部位反応	4 (50.0)	0	9 (64.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (6.7)
注射部位紅斑	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (40.0)
注射部位発疹	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (20.0)
注射部位疼痛	0	0	0	0	1 (16.7)	6 (40.0)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	4 (26.7)

例数 (%)

a) 安全性追跡調査期間に発現した事象も含む。

b) 任意の非盲検投与継続期を含まない。

c) プラセボからの移行例については、プラセボ投与期間の事象を含まない。

sJIA 及び AOSD 患者を対象とした臨床試験において発現が認められたアレルギー反応はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象は認められず、アナフィラキシー及びアナフィラキシー様事象も認められなかった。他の効能・効果を対象とした海外臨床試験において、アレルギー反応は関節リウマチ患者³⁵⁾の本剤投与例 19.8% (470/2,372 例) 及びプラセボ投与例 17.2% (165/958 例) 並びに CAPS 患者³⁶⁾53.5% (23/43 例) にアレルギー反応が認められ、そのうち関節リウマチ患者の本剤投与例 11 例及びプラセボ投与例 2 例が重篤な事象であった。

また、投与部位反応について、sJIA 及び AOSD 患者を対象とした臨床試験において認められた多くの事象は軽度であったが、本剤との因果関係は否定されなかった。990758 試験において投与中止に至った有害事象が本剤投与例の 1 例（注射部位疼痛）に認められ、非重篤であったが、本剤との因果関係は否定されなかった。他の効能・効果を対象とした海外臨床試験において、投与部位反応は関節リウマチ患者の本剤投与例 64.7% (1,534/2,372 例) 及びプラセボ投与例 27.2% (261/958 例) 並びに CAPS 患者 23.3% (10/43 例) に認められ、ほとんどの事象が非重篤であったが、関節リウマチ患者の本剤投与例では重篤な事象が 0.1% (3/2,372 例 (6/3,799 件)) に認められた。

以上のとおり、sJIA 及び AOSD 患者を対象とした臨床試験及び他の効能・効果を対象とした海外臨床試験において、アレルギー反応及び投与部位反応の発現が認められ、重篤な事象も認められていることから、本剤の重要な特定されたリスクとして設定するとともに、添付文書の重大な副作用等において注意喚起をする予定である。

³⁵⁾ 海外の関節リウマチ患者を対象とした臨床試験（0560 試験、960180 試験、960182 試験、990145 試験及び 990757 試験）の安全性に係る併合集団

³⁶⁾ 海外の CAPS 患者を対象とした臨床試験（03-AR-0298 試験）成績

機構は、以下のように考える。

臨床試験において認められた本剤投与例におけるアレルギー反応及び投与部位反応は忍容可能であったものの、重篤なアレルギー反応の発現も報告されていることも踏まえると、重篤なアレルギー反応及び重度の投与部位反応について重要な特定されたリスクに設定するとともに、添付文書においてアナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応の発現について注意喚起するとの申請者の考えは適切であり、アレルギー反応及び投与部位反応の発現状況について、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3.6 薬剤性過敏症症候群

薬剤性過敏症症候群は発熱や多臓器障害を伴う重症薬疹であり、ヒトヘルペスウイルス 6 に代表されるヘルペスウイルスの再活性化を特徴とし、抗けいれん薬等の薬剤で誘発されることが知られている（日皮会誌 2024; 134: 559-80）。欧米を中心とした海外においては、ヘルペスウイルスの再活性化の有無を問わない、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）が類似の概念として知られていることから、申請者は、本剤投与時の DRESS の発現状況について、以下のように説明している。

sJIA 及び AOSD 患者を対象とした臨床試験である 303 試験、301 試験及び 990758/990779 試験において DRESS の発現は認められなかったものの、本剤の国際誕生日（2001 年 11 月 14 日）から 20 年 月 日までの海外での製造販売後安全性情報において、本剤投与中に DRESS を発現した症例が 41 例報告され、そのうち sJIA 又は AOSD 患者に関するものが 29 例であった。これらの症例について、併用薬が複数あったこと、ウイルス感染や基礎疾患等の因子により、本剤との因果関係があると明確に結論付けることはできなかったものの、本剤投与に関連した DRESS が複数報告されている³⁷⁾ことを踏まえ、重要な特定されたリスクに設定し、添付文書の重大な副作用の項において注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

海外の製造販売後における安全性情報において死亡例を含め重篤な DRESS の発現が認められており、DRESS の IL-1 又は IL-6 阻害薬投与との関連が示唆されていることを踏まえると、重要な特定されたリスクに設定するとともに、添付文書において注意喚起するとの申請者の考えは適切と考える。なお、本邦の医療現場においては薬剤性過敏症症候群の概念が広く認知されていること、申請者の収集した DRESS の症例の中にはヘルペスウイルスの再活性化を伴う薬剤性過敏症症候群の症例が含まれていた可能性があることを考慮すると、本邦の添付文書においては薬剤性過敏症症候群に関して注意喚起することが適切と考える。薬剤性過敏症症候群に関して、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場へ適切に提供する必要がある。

7.R.3.7 その他の事象

申請者は、海外での使用経験を踏まえ、本剤投与時に発現する可能性のあるその他の有害事象として、肺関連事象（間質性肺疾患、肺高血圧症、肺胞蛋白症）、悪性腫瘍、肝機能障害が挙げられると説明している。これらの事象について、303 試験、301 試験及び 990758/990779 試験での発現は認められなかったものの、いずれの事象も海外での製造販売後安全性情報として報告されており、いずれも臨床的に重要な事象であることを踏まえ、添付文書において注意喚起する。肺関連事象に関しては、欧州の RMP におい

³⁷⁾ Ann Rheum Dis 2019; 78: 1722-31、J Allergy Clin Immunol Pract 2024; 12: 2996-3013

て医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動が設定されていることから、本邦の RMP においても重要な潜在的リスクとして設定することとした。悪性腫瘍及び肝機能障害に関しては、欧州において医薬品安全性活動及びリスク最小化活動が設定されていないこと、並びに新たな懸念が認められていないことを理由に欧州の RMP から削除されたことを踏まえ、本邦の RMP においても安全性検討事項として設定しない。

機構は、以下のように考える。

sJIA 及び AOSD 患者を対象とした臨床試験成績からは、本剤投与と肺関連事象（間質性肺疾患、肺高血圧症、肺胞蛋白症）、悪性腫瘍及び肝機能障害の発現に明らかな関連性は認められていないが、海外における製造販売後安全性情報では重篤な事象も認められている。本剤は海外で 20 年を超える使用実績があるものの、本邦での使用経験は極めて限られていることから、肺関連事象、悪性腫瘍及び肝機能障害を重要な潜在的リスクとして設定し、添付文書の重要な基本的注意の項で注意喚起した上で、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適切に提供することが必要と考える。

以上の 7.R.3.1～7 項における検討を含め、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績、海外における製造販売後の使用状況等を踏まえると、sJIA 及び AOSD 患者において本剤投与による安全性上の重大な懸念は示されていない。認められた有害事象は、これまでに述べた注意喚起及び本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に精通している医師が使用すること等の IL-1 又は IL-6 阻害を作用機序とする類薬と同様の注意喚起を行うことで管理可能である。しかしながら、臨床試験において重篤な感染症、MAS を含む重篤な有害事象の発現も認められていること、本剤の長期投与による悪性腫瘍等の発現リスクは現時点で明確ではないこと等を踏まえると、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた情報を適切に医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

海外における近年のスチル病又は sJIA ガイドライン（Ann Rheum Dis 2024; 83: 1614-27、Arthritis Rheumatol 2022; 74: 553-69）では、グルココルチコイドの長期の全身曝露を回避するために、診断確定後、早期に本剤を含む IL-1 阻害薬又は IL-6 阻害薬を使用することが推奨されている。本邦の sJIA 診療ガイドライン及び成人スチル病診療ガイドラインにおいては、グルココルチコイドが第一選択薬とされ、グルココルチコイドで効果不十分な sJIA 及び AOSD 患者に対する治療選択肢として IL-6 阻害薬であるトシリズマブ及び IL-1 β 阻害薬であるカナキヌマブの使用が推奨されている。本邦においても海外と同様にグルココルチコイドの長期投与による成長障害、骨粗鬆症、副腎機能低下、耐糖能異常等の副作用が懸念され、特に小児にとって成長障害は深刻な問題とされていることから、本邦においても本剤がグルココルチコイドに代わる早期に使用できる治療選択肢となることを期待し、開発を行った。

7.R.1 項のとおり、303 試験開始時においては 301 試験³⁸⁾と同様に診断後 6 カ月以内の患者を対象としたが、組入れが難航したことにより、最終的には罹病期間の制限を削除した。結果として、303 試験に

³⁸⁾ 301 試験に組み入れられた患者の罹病期間の平均値は 13.7 日、中央値（範囲）は 2.0 日（1～65 日）であった。

組み入れられた患者の罹病期間（診断から登録まで）の平均値は 47.9 日、中央値（範囲）は 7.0 日（－5³⁹⁾～330 日）であった。303 試験の全体集団において本剤の有効性が認められたこと、並びに罹病期間及びグルココルチコイドによる前治療歴の有無を問わず同様の傾向が示されたこと（7.R.2 項参照）を踏まえると、本剤は、海外における臨床的位置付けと同様に本邦においても、新規にスチル病と診断された患者の第一選択薬としての使用が想定される。したがって、本剤の効能・効果は申請のとおり「全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病」とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

現在の海外の sJIA 及び AOSD の治療体系、国内外でのグルココルチコイドに対する副作用の懸念等を踏まえて対象患者を設定した 303 試験で得られた本剤の有効性（7.R.2 項参照）及び安全性（7.R.3 項参照）から、本剤は海外における臨床的位置付けと同様に本邦においても新規に診断された sJIA 及び AOSD 患者に対してグルココルチコイドの使用歴を問わずに使用可能な薬剤になり得ると判断し、本剤の効能・効果を申請のとおり「全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病」と設定することは可能と判断した。また、本剤の投与に際しては、sJIA 及び AOSD の治療に十分な知識・経験をもつ医師により使用されること、臨床試験に組み入れられた患者の選択基準、併用された薬剤等について、添付文書の臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択が行われることが重要と判断した。なお、本邦の sJIA 及び AOSD の治療体系における本剤の臨床的位置付けについては、今後、関連学会等においても議論されていくことが望まれる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

sJIA 及び AOSD の治療体系等を踏まえて対象患者等を設定した 303 試験で得られた本剤の有効性（7.R.2 項参照）及び安全性（7.R.3 項参照）の成績及び以下の点に基づき、本剤の投与対象は生後 8 カ月以上かつ体重 10 kg 以上の患者とし、用法・用量は申請用法・用量のとおりとすることが適当と考える。

- 海外においても本剤の対象となるスチル病患者は、生後 8 カ月以上かつ体重 10 kg 以上の患者であること
- 生後 8 カ月未満、体重 10 kg 未満の患者は臨床試験に組み入れられておらず、当該集団における安全性及び有効性を評価可能な情報が不十分であること
- 本剤を体重 50 kg 未満の患者に投与する際には必要量がシリンジ内に残るように薬液を排出してから投与する必要があるが、正確に投与することが可能な最小量は 20 mg であり、これは体重 10 kg の患者の開始用量に相当すること

機構は、以下のように考える。

提出された資料並びに 7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、303 試験で設定された用法・用量において、本剤の日本人 sJIA 及び AOSD 患者に対する有効性が確認され、安全性は許容可能と考えられたこ

³⁹⁾ 本試験に登録後、無作為化の 1 日前にスチル病と診断された。

と並びに本剤投与対象患者の月齢及び体重の下限に関する申請者の説明を踏まえ、本剤の申請用法・用量を整備し、以下のとおり設定することは可能と判断した。また、本剤による治療反応を初回投与1カ月後に評価し、治療継続の可否等の判断を行うこと及び他の生物製剤の併用を避けることを、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する必要がある。なお、臨床試験において、16歳未満かつ体重50kg未満の患者で1回の用量を4mg/kgまで増量した患者は極めて限られていることから、製造販売後の調査等においては増量の有無、並びに増量した際の安全性及び有効性の情報を確実に収集するとともに、得られた情報を医療現場へ適切に提供する必要がある。

【用法・用量】

通常、成人及び生後8カ月以上かつ体重10kg以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。

体重50kg以上：1回100mgを、1日1回

体重50kg未満：体重1kgあたり1回2mgを1日1回、なお、16歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重1kg当たり1回最大4mgまで増量できる。

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 自己投与について

申請者は、303試験の成績から、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

303試験では、治験実施医療機関において投与手技の練習を行った後に、患者による自己投与又は保護者による投与が認められた⁴⁰⁾。二重盲検投与期（2週間）では本剤群8例のうち2例がそれぞれ5日間及び2日間自己投与を実施したが、その他の患者は治験実施医療機関において医療従事者により投与が行われた。また、非盲検投与期では14例全例が1回以上自己投与を行った。

二重盲検投与期の本剤群で認められた有効性は、全例が自己投与に移行した非盲検投与期においても顕著に低下することはなかった（7.R.2項参照）。また、投与反応に関連する有害事象を発現した患者の割合は、二重盲検投与期の本剤群において62.5%（5/8例）、非盲検投与期において64.3%（9/14例）であり、非盲検投与期に有害事象が増加する傾向は認められなかった。

以上から、日本人sJIA及びAOSD患者で本剤を自己投与したときの有効性及び安全性に特段の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の自己投与に関する日本人sJIA及びAOSD患者における限られた臨床試験成績からは、自己投与時の安全性及び有効性について現時点で特段の問題は示唆されていないことから、添付文書等で適切な注意喚起・情報提供を行った上で、自己投与を実施することは可能と判断する。ただし、本剤を体重50kg未満の患者に投与する際には、必要量がシリンジ内に残るように投与前に薬液を排出してから投与する必要があることを踏まえると、自己投与については、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又は保護者

⁴⁰⁾ 試験開始時の治験実施計画書第■版（202■年■月■日）では、非盲検投与期以降の自己投与が可能とされていたが、治験実施計画書第■版（202■年■月■日）以降は二重盲検投与期から自己投与が可能とされた。

に対して十分な教育訓練を実施した上で、本剤投与によるリスクと対処法について患者又は保護者が十分に理解し、確実に投与できることを確認した場合に、医師の管理指導のもとで実施することが適切である。また、自己投与の適用後、感染症等の本剤の副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となった場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察する等の適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下において本剤の長期投与時の安全性等を確認することを目的とした調査を実施し、重篤な感染症の発現状況等を収集することを計画している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、日本人 sJIA 及び AOSD 患者を対象とした投与 54 週までの臨床試験成績からは、安全性に関する特段の懸念は示唆されておらず、sJIA 及び AOSD 患者における本剤の安全性は許容可能と判断した。海外においては sJIA 及び AOSD 患者に対する本剤の市販後の安全性情報が蓄積されているものの、日本人患者に対する検討症例数は極めて限られていることから、本剤を増量して投与したときの安全性を含めた長期投与時の安全性等について検討する製造販売後の調査等を実施し、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められたため、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者（治験国内管理人）

- ・治験依頼者（治験国内管理人）の管理する治験薬割付システムの不備により、一部の症例において、治験実施計画書に基づいた投与群が指定されず、規定に従った治験薬投与が実施されなかった。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の sJIA 及び AOSD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は sJIA 及び AOSD における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、機構は、本剤の臨床的位置付けについては、さらに検討が必要と考える。

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

10. その他

臨床試験における有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
改変 ACR コアセット	①医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS : 0~100 mm) ②患者/親による全身状態の全般的評価 (VAS : 0~100 mm) ③活動性関節炎がみられる関節の数 (腫脹関節数。腫脹関節がない場合には運動痛又は変形によらない圧痛を伴う関節可動域の制限がある関節数。) ④動きが制限される関節の数 ⑤身体機能の評価 (sJIA 患者には CHAQ、AOSD 患者には SHAQ) ⑥CRP (mg/dL) ⑦過去 7 日間の疾患に起因する発熱 (体温 38.0℃以上)
改変 ACR30/50/70/90 達成	改変 ACR コアセットの①~⑥の 6 項目のうち 3 項目以上でベースラインから 30/50/70/90%以上の改善を達成し、かつ過去 7 日間に疾患に起因する発熱がなく (基準⑦)、基準①~⑥のうちベースラインから 30%を超える悪化が認められる項目が 1 項目以下であること。
グルココルチコイド漸減開始基準	投与 2 週時以降の、改変 ACR50 以上達成

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
感染症	感染症および寄生虫症 (SOC)
重篤な感染症	感染症のうち、重篤な事象
好中球減少症	好中球減少症 (PT)
血小板減少症	後天性無巨核球性血小板減少症、自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症、ヘパリン起因性血小板減少症、免疫性血小板減少症、非免疫性ヘパリン起因性血小板減少症、血小板生成減少、自然発生型ヘパリン起因性血小板減少症候群、血小板減少症、新生児血小板減少症、血小板減少性紫斑病、血小板減少症を伴う血栓症、血栓性血小板減少性紫斑病 (PT)
投与部位反応	投与部位反応 (HLGT)
免疫原性	効能/効果の欠如 (SMQ、狭域)、薬物特異性抗体、薬物特異性抗体陽性 (PT)
アレルギー反応	アナフィラキシー反応、血管浮腫 (SMQ、広域)、過敏症 (SMQ、狭域)
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応 (SMQ、狭域)
肝機能障害	薬剤に関連する肝障害一重症事象のみ (SMQ)
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、狭域)
悪性腫瘍	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびボリーブを含む) (SOC)
肺関連事象	間質性肺疾患、肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、肺胞蛋白症、小児間質性肺疾患 (PT)
MAS	血球貪食性リンパ組織球症、家族性血球貪食性リンパ組織球症、マクロファージ活性化 (PT)

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 5 月 14 日

申請品目

[販 売 名] キネレット皮下注 100 mg シリンジ
[一 般 名] アナキンラ（遺伝子組換え）
[申 請 者] Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 7 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

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

- 本剤の投与量を増量した 16 歳未満の小児患者における投与量変更前後の有効性及び増量後の安全性について、製造販売後調査で情報収集することは有用と考える。また、本剤を増量して使用していた患者が 16 歳を過ぎた際には、本剤の用量を 100 mg/日に減量することになるため、引き続き本剤の有効性が得られるか実臨床において情報収集することには意義がある。

1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- sJIA 及び AOSD 患者においては MAS の発現が懸念されることから、本剤を長期投与した際の MAS の発現状況について情報収集すべきと考える。なお、MAS が発現した際には、MAS に対して迅速かつ適切な治療が必要となるが、投与中の生物製剤の継続の可否に関しては、専門性の高い医師の間でも合意が得られている状況ではない。そのため、MAS が発現した際に本剤投与継続の可否が予断なく判断されるように、添付文書において注意喚起することが適切と考える。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討、専門協議での議論等を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 42 に示す安全性検討事項を設定した上で、表 43 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者に対し、特定使用成績調査の骨子（案）を提示するよう求めた。

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・重篤な感染症 ・好中球減少症 ・アナフィラキシーを含むアレルギー反応 ・薬剤性過敏症症候群	・肺関連事象（間質性肺疾患、肺高血圧症、肺胞蛋白症） ・肝機能障害 ・免疫原性 ・マクロファージ活性化症候群（MAS） ・悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 43 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	該当なし	・市販直後調査による情報提供

申請者は、以下のように説明した。

表 44 のとおり、sJIA 及び AOSD 患者を対象に特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤長期投与時の安全性等について検討する。本剤の投与状況（投与量、投与量変更理由等）、本剤投与中の MAS 等の有害事象の発現状況に係る情報についても、当該調査において収集可能である。

表 44 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	sJIA 又は AOSD と診断された患者
観察期間	2 年間
予定症例数	100 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	・安全性検討事項：重篤な感染症 ・患者背景（年齢又は生年月、性別、初発症時期又は罹病期間、合併症・既往歴等） ・本剤の投与状況（投与期間、投与量、投与量変更理由、投与中止理由） ・前治療薬、併用薬 ・臨床検査値 ・臨床所見（発熱（38℃以上）、皮疹、関節痛、関節炎等） ・有害事象

機構は、提示された骨子（案）を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と判断する。

[効能・効果]

- 全身型若年性特発性関節炎
- 成人発症スチル病

（申請時より変更なし）

[用法・用量]

通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10 kg 以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。

体重 50 kg 以上：1 回 100 mg を、1 日 1 回

体重 50 kg 未満：体重 1 kg ~~当~~あたり 1 回 2 mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1 kg 当たり 1 回最大 4 mg まで増量できる。

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AFC	Antibody forming cell	抗体産生細胞
AOSD	Adult onset Still's disease	成人発症スチル病
AUC	Area under the concentration-time curve	薬物濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	Area under the concentration-time curve up to 24 hours after dose at steady-state	投与後 0 時間から 24 時間までの定常状態の薬物濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from zero to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの薬物濃度－時間曲線下面積
CAPS	Cryopyrin-associated periodic syndromes	クリオピリン関連周期熱症候群
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance	－
CD	Cluster of differentiation	表面抗原分類
CE-HPLC	Cation exchange high performance liquid chromatography	陽イオン交換液体クロマトグラフィー
CFU	Colony-forming unit	コロニー形成細胞
CHAQ	Childhood health assessment questionnaire	－
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
ConA	Concanavalin A	コンカナバリン A
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EGF	Epidermal growth factor	上皮細胞成長因子
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EOPC	End of production cells	製造終了時の細胞
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FMEA	Failure Mode and Effects Analysis	故障モード影響解析
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HLGT	High level group terms	高位グループ語
IC ₅₀	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements of pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5B ガイドライン	－	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体

略語	英語	日本語
		の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け 医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイド ライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医 薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞 基剤の由来、調製及び特性解析」について （平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH S6 (R1) ガイ ドライン	—	「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨 床における安全性評価」について（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）
ICR	Institute of cancer research	—
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-1R	Interleukin-1 receptor	インターロイキン-1 受容体
IL-1R I	Interleukin-1 receptor type I	インターロイキン-1 受容体 I 型
IL-1Ra	Interleukin-1 receptor antagonist	インターロイキン-1 受容体アンタゴニスト
ILAR	International League for Associations of Rheumatology	国際リウマチ学会
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
MAS	Macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intent-to-treat	—
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NAG	N-acetyl- β -D-glucosaminidase	N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ
NK 細胞	Natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NKT 細胞	Natural killer T cell	ナチュラルキラーT 細胞
NZW	New zealand white	—
OC	Observed case	—
PBS	Phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PGE ₂	Prostaglandin E ₂	プロスタグランジン E ₂
PG-PS	Peptidoglycan-polysaccharaide polymers	生成ペプチドグリカンポリ多糖類
PT	Preferred terms	基本語
PWM	Pokeweed mitogen	—
QOL	Quality of life	生活の質
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
RP-HPLC	Reversed phase high performance liquid chromatography	逆相液体クロマトグラフィー
SD	Sprague-Dawley	—
SE-HPLC	Size exclusion high performance liquid chromatography	サイズ排除液体クロマトグラフィー
SHAQ	Stanford health assessment questionnaire	—
sJIA	Systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
sJIA 診療ガイド ライン	—	若年性特発性関節炎診療ガイドライン 2024-25、一般社団法人日本リウマチ学会 編集

略語	英語	日本語
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Terminal half-life	終末相半減期
TE	Treatment-Emergent	—
t_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VAS	Visual analog scale	—
V_{dss}	Volume of distribution at steady state	定常状態分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
301/302/303 試験	—	Sobi.ANAKIN-301/302/303 試験
成人スチル病診療ガイドライン	—	成人スチル病診療ガイドライン 2017 年版（又はその [2023 年 Update] ）、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業自己免疫疾患に関する調査研究班編集
日局	—	日本薬局方
本剤	—	キネレット皮下注 100 mg シリンジ
本薬	—	アナキンラ（遺伝子組換え）

※生物製剤の一般名については、「（遺伝子組換え）」を省略して記載した。