

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ガミファント点滴静注液50mg
[一 般 名] エマパルマブ（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12月12日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 24 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に該当し、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 8 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ガミファント点滴静注液 50 mg
[一 般 名] エマパルマブ（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 12 月 12 日
[剤形・含量] 1 バイアル（10 mL）中にエマパルマブ（遺伝子組換え）50 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] エマパルマブは、ヒトインターフェロン γ に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。エマパルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エマパルマブは、453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

Emapalumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human interferon γ . Emapalumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Emapalumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains(γ 1-chains) consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 217 amino acid residues each.

[構 造]

アミノ酸配列：

L 鎖

```
NFMLTQPHSV SESPCKTVTI SCTRSSGSIA SNYVQWYQQR PGSSPTTVIY
                                     |
EDNQRPSPGVP DRFSGSIDSS SNSASLTISG LKTEDEADYY CQSYDGSNRW

MFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT
                                     |
VAWKADSSPV KAGVETTTTPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV

THEGSTVEKT VAPTECS
```

H 鎖

```

EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMSWVRQA PGKGLEWVSA
                                |
ISGSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDG
                                |
SSGWYVPHWF DPWGQGT LVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
                                |
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
|
TQTYICNVNH KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP

PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
                                |
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR

EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
                                |
PPVLDSGDSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLs

PGK

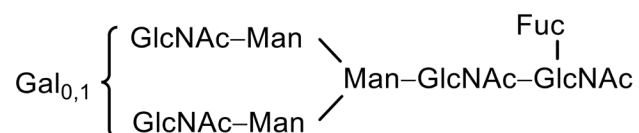
```

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C216－H 鎖 C226、H 鎖 C232－H 鎖 C232、H 鎖 C235－H 鎖 C235

糖鎖結合：H 鎖 N303、部分的プロセッシング：H 鎖 K453

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₄₃₀H₉₈₉₈N₁₇₁₈O₂₀₃₈S₄₆（タンパク質部分、4本鎖）

（H 鎖）C₂₂₀₀H₃₃₈₈N₅₈₄O₆₇₆S₁₆

（L 鎖）C₁₀₁₅H₁₅₆₅N₂₇₅O₃₄₃S₇

分子量：約 148,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R7 薬）第 745 号、令和 7 年 11 月 27 日付け医薬薬審
発 1127 第 1 号）

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の全身型若年性特発性関節炎又は成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、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、製造販売後の調査等において、使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性について、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又は成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群

[用法及び用量]

通常、エマパルマブ（遺伝子組換え）として初回に 6 mg/kg を、その後の 5 回は 3 日ごとに 3 mg/kg を、以降は週 2 回 3 mg/kg を、1 時間以上かけて点滴静注する。なお、臨床症状及び臨床検査所見により適宜調節できるが、3 日間の累積投与量として 10 mg/kg を上限とする。

[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 7 月 17 日

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

申請品目

- [販 売 名] ガミファント点滴静注用 50 mg (申請時)
[一 般 名] エマパルマブ (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 12 月 12 日
[剤形・含量] 1 バイアル (10 mL) 中にエマパルマブ (遺伝子組換え) 50 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又は成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群

[申請時の用法・用量]

通常、エマパルマブ (遺伝子組換え) として初回に 6 mg/kg を、その後の 5 回は 3 日ごとに 3 mg/kg を、以降は週 2 回 3 mg/kg を、1 時間以上かけて点滴静注する。なお、臨床症状及び臨床検査所見により適宜調節する。

[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.....	7
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.....	11
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	15
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.....	21
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.....	37
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	37
10. その他	38

[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

「ガミファント点滴静注液 50 mg」（本剤）の有効成分であるエマパルマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、スイス Novimmune 社により創製されたヒト抗 IFN γ モノクローナル抗体である。

血球貪食性リンパ組織球症（HLH）は、しばしば急激な経過をたどり死に至る重篤な炎症性疾患であり、コントロール不能の高サイトカイン血症を背景に、持続する発熱、血球減少、肝脾腫、播種性血管内凝固（DIC）、高フェリチン血症、骨髄等での活性化したマクロファージによる血球貪食等を特徴とし、全身の血管内皮障害から多臓器不全に陥る症候群である（小児 HLH 診療ガイドライン 2020）。HLH は、遺伝的な免疫異常による一次性 HLH（pHLH）と、EB ウイルス感染症、悪性リンパ腫、自己免疫性疾患等に続発する二次性 HLH（sHLH）に分類され、特に自己炎症性疾患や自己免疫性疾患に伴う sHLH はマクロファージ活性化症候群（MAS）と呼ばれる。全身型若年性特発性関節炎（sJIA）における MAS の発症頻度は本邦では 7.7%、海外では 6.8～13%と報告されている（若年性特発性関節炎診療ガイドライン 2024-25 年版）。成人発症スチル病（AOSD）¹⁾も MAS の基礎疾患となり（小児 HLH 診療ガイドライン 2020）、AOSD における MAS の発症頻度は 4.7～14%と報告されている（Rheumatology (Oxford) 2020; 59: 1725-33、Expert Rev Clin Immunol 2018; 14: 351-65）。

MAS の治療は、ステロイドの点滴静注による活性化したマクロファージの鎮静化が基本であり、ステロイド抵抗性の MAS 発症例にはシクロスポリン等の薬剤が使用されている²⁾が、エビデンスレベルはいずれも高くない（小児 HLH 診療ガイドライン 2020、若年性特発性関節炎診療ガイドライン 2024-25 年版）。

MAS を含む HLH では、持続的な抗原刺激及び細胞傷害性リンパ球の機能不全による IFN γ の過剰な産生により、マクロファージにおける JAK-STAT 経路が活性化され、マクロファージ活性化に関与する遺伝子及び炎症惹起性の遺伝子の転写が誘導されることで、病態が形成されと考えられている（Exp Mol Med 2024; 56: 559-69、Nat Rev Rheumatol 2021; 17: 678-91）。本薬は、IFN γ の IFN γ 受容体との親和性を低下させ、IFN γ の生理活性を阻害することで HLH に対する治療効果を発揮することが期待され開発が進められた。

本剤の sJIA 又は AOSD に伴う MAS に対する臨床開発は、2018 年 2 月から開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。海外においては、sJIA 又は AOSD に伴う MAS に対して、2025 年 6 月に米国で承認され、2026 年 6 月現在、欧州及び³⁾で審査中である。

本薬は、2025 年 11 月に「全身型若年性特発性関節炎又は成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群」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 745 号）。

なお、本剤の販売名について、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号）に基づき、申請時の「ガミファント点滴静注用 50 mg」から「ガミファント点滴静注液 50 mg」に変更された。

¹⁾ sJIA と AOSD は、発症年齢は異なるものの、同一の病態を有する疾患であると考えられている（Ann Rheum Dis 2024; 83: 1614-27）。

²⁾ HLH に係る効能・効果では承認されていないものの、デキサメタゾンパルミチン酸エステル（注射薬）、シクロスポリン（注射薬）を sHLH に対して投与した場合、診療報酬明細書の医薬品の審査において、当該使用事例を認める旨の社会保険診療報酬支払基金の見解が示されている（「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて」（令和 4 年 2 月 28 日付け保医発 0228 第 1 号））。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原藥

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

を
基に、ヒト IFN γ に特異的な結合を示す重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子配列が選択され、
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を CHO 細胞株に導入し、本薬の製造に
最適な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 Q5A(R2)、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、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子を除き、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質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 及び WCB の更新予定はない。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー・XXXX ウイルス不活化、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及び原薬ろ過・充填・試験・保管工程からなる。

重要工程は、 、 クロマトグラフィー・ ウイルス不活化、 クロマトグラフィー、 クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過及び 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

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOPC について純度試験が実施されている（2.1.1 項参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクにおいて、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験、マウス微小ウイルス試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表1）。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log10)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小ウイルス
クロマトグラフィー				
ウイルス不活化				
クロマトグラフィー				
クロマトグラフィー				
ウイルス除去ろ過				
総ウイルスクリアランス指数	≥21.54	≥24.12	≥17.91	9.42

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程では主に製造スケール、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの変更が行われ、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。なお、臨床試験には、申請製法より前の製法（申請前製法）及び申請製法で製造された原薬が使用されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（N 末端変異体、C 末端変異体、異性化体、脱アミド化体、酸化体、糖化体）、ジスルフィド結合、遊離チオール、二次構造、高次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、電荷バリエーション、サイズバリエーション
糖鎖構造	単糖組成解析、シアル酸含量、N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	IFN γ 結合活性
	Fc γ R 結合活性（ XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX ）、FcRn 結合活性、C1q 結合活性
	IFN γ を介した STAT1 シグナル伝達に対する阻害活性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- IFN γ を介した STAT1 シグナル伝達に対する阻害活性は、STAT1 応答性プロモーターの制御下でルシフェラーゼを発現する HeLa 細胞を用いたレポーターアッセイにより検討され、本薬は IFN γ により誘導される STAT1 シグナルを阻害することが確認された（3.1.1 項参照）。
- ADCC 活性は、ヒト IFN γ 存在下における、カルセインアセトキシメチルエステルで蛍光標識した IFN γ 受容体を発現する KMS-12-BM 細胞を標的細胞、ヒト末梢血由来 NK 細胞をエフェクター細胞とし、蛍光色素を用いた細胞溶解率の評価により検討され、本薬に ADCC 活性は認められないことが確認された（3.2.1 項参照）。
- CDC 活性は、ヒト IFN γ 存在下における、IFN γ 受容体を発現する KMS-12-BM 細胞を標的細胞とし、ヒト又はウサギ補体を加えた死細胞由来のプロテアーゼの活性を指標とする細胞溶解率の評価により検討され、本薬に CDC 活性は認められないことが確認された（3.2.2 項参照）。

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等に基づき、**類縁物質A*** が目的物質関連物質とされた。**類縁物質B***、**類縁物質C***、**類縁物質D***、**類縁物質E***及び **類縁物質F*** が目的物質由来不純物とされた。これらの目的物質由来不純物は、いずれも原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、**不純物A***、**不純物B***、**不純物C*** 及び **不純物D*** が製造工程由来不純物とされた。いずれも製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、宿主細胞由来 DNA は工程内管理項目により、HCP は原薬の規格及び試験方法並びに工程内管理項目により管理される。

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（cIEF（XXXXXXXXXX））、pH、純度試験（cIEF（XXXXXXXXXX））、CE-SDS（XXXXXX及びXXXXXX）、GP-HPLC 及び RP-HPLC）、HCP、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（IFN γ を介した STAT1 シグナル伝達に対する阻害活性）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

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	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	5	XXXXXX ℃～ XXXXXX ℃ (設定温度 XXXXXX ℃)	XX 月 XX 日	XXXXXXXXXX スクリューキャップ及び XXXXXX 容器
加速試験		5	XX ± XX °C	XX 月	
苛酷試験		5	XX ± XX °C / XX ± XX %RH	XX 月	
光安定性試験		4	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 ロットは XX 月まで実施済み、2 ロットは XX 月まで実施済み、XX 月まで継続中。

長期保存試験では、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。

加速試験では、XXXXXX における XXXXXX の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、XXXXXX における XXXXXX の減少傾向並びに XXXXXX 及び XXXXXX の増加傾向、XXXXXX における XXXXXX の増加傾向及び XXXXXX の減少傾向、XXXXXX における XXXXXX の増加、並びに XXXXXX の低下が認められた。

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、XXXXXX スクリューキャップ及び XXXXXX 容器を用いて、許容温度範囲として XX °C 以下で保存するとき、XX 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 ガラスバイアル（10 mL）に、内容量 10 mL あたり本薬 50 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬解凍、希釈用緩衝液調製、原薬のプール、製剤バルク溶液調製、無菌ろ過、無菌充填・打栓、巻締め、目視検査・試験及び表示・包装・保管工程からなる。

重要工程は、製剤バルク溶液調製、無菌ろ過及び無菌充填・打栓工程とされている。

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

製剤の開発過程で実施された複数の製法変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法より前の製法（申請前製法）及び

申請製法で製造された製剤が使用されている。

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（色調、濁度）、確認試験（cIEF（XXXXXXXXXX））、浸透圧、pH、純度試験（cIEF（XXXXXXXXXX））、CE-SDS（XXXX及びXXXX）、GP-HPLC 及び RP-HPLC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（IFN γ を介した STAT1 シグナル伝達に対する阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	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)}	2	5±3℃	48 カ月	ガラスバイアル 及び プロモブチルゴム栓
	申請製法 ^{b)}	2		48 カ月 ^{c)}	
加速試験	申請前製法 ^{a)}	3	25±2℃/60±5%RH	12 カ月	
	申請製法 ^{b)}	2			
光安定性試験	申請前製法 ^{a)}	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) 原薬の製法は申請前製法である。

b) 原薬の製法は申請製法である。

c) 1 ロットは XXXX カ月まで実施済み、XXXX カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、XXXX における XXXXXXXXXX の減少傾向並びに XXXX 及び XXXX の増加傾向、XXXX による XXXXXXXXXX の減少傾向及び XXXX の増加傾向、XXXX における XXXXXXXXXX の増加傾向及び XXXX の減少傾向、並びに XXXX の低下傾向が認められた。

加速試験では、XXXX における XXXXXXXXXX の減少、XXXX の増加及び XXXX の増加傾向、XXXX による XXXXXXXXXX の減少、XXXX による XXXXXXXXXX の減少傾向及び XXXX の増加、XXXX における XXXXXXXXXX の増加傾向及び XXXX の減少傾向、XXXX における XXXXXXXXXX の増加傾向、並びに XXXX の低下傾向が認められた。

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、一次容器としてガラスバイアル及びプロモブチルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2 $\sim$ 8 $^{\circ}$ C で保存するとき、48 カ月と設定された。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理、規格及び試験方法等の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 項及び 2.1.5.3 項参照）。

• CQA の特定

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA：断片化体、凝集体、XXXX、XXXXXXXXXX、宿主細胞由来 DNA、HCP、プロテイン A、バイオバーデン、エンドトキシン、外来性ウイルス、マイコプラズマ、生物活性、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX。

製剤の CQA：性状（色調、濁度）、不溶性異物、不溶性微粒子、pH、浸透圧、採取容量、タンパク質含量、有効成分の同一性、生物活性、XXXXXXXXXX、重鎖及び軽鎖、単量体、断片化体、凝集体、XXXXXXXXXX、エンドトキシン、無菌

- 工程の特性解析

リスクアセスメント及び工程特性解析に基づき、各工程パラメータの重要度分類及び許容範囲の設定が行われた。

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 新添加剤について

製剤に含まれる L-ヒスチジン塩酸塩水和物は静脈内投与における使用前例量を超えるため新添加剤に該当するものの、機構は、日本薬局方適合品であること及び L-ヒスチジン換算総量としては使用前例の範囲内であることを確認し、特段の問題はないものと判断した。

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

効力を裏付ける試験として、IFN γ に対する結合、IFN γ の生物活性抑制作用（IFN γ 受容体 1 への結合阻害作用、STAT1 のリン酸化に対する作用及び IFN γ の抗ウイルス活性に対する作用）、HLH モデルマウスに対する作用を検討した試験の成績等が提出された。なお、本薬はマウス IFN γ に対する結合能を有さないため（3.1.1.1 項参照）、モデルマウスを用いた *in vivo* 試験（3.1.2 項）では、本薬の機能的サロゲートとして抗マウス IFN γ 抗体（XMG1.2）が用いられた。副次的薬理試験として、ADCC 活性及び CDC 活性を検討した試験の成績が提出された。また、安全性薬理試験として、カンクイザルを用いた反復投与毒性試験（5.2 項参照）において、心血管系、一般状態及び呼吸系に対する影響が検討された。

なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験（参考）

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 IFN γ に対する結合（CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2）

各種動物の IFN γ に対する本薬の結合親和性が SPR 法により検討された。その結果、ヒト及びカンクイザルの IFN γ に対する本薬の K_D はそれぞれ 1.4 及び 49.3 pmol/L であった。マウス、ラット、イヌ及びブタの IFN γ に対する結合は認められなかった。

3.1.1.2 IFN γ と IFN γ 受容体 1 の結合に対する阻害（CTD 4.2.1.1-3）

遊離型ヒト IFN γ 及び本薬と結合したヒト IFN γ のヒト IFN γ 受容体 1 に対する結合親和性が SPR 法により検討された。その結果、 K_D はそれぞれ 0.588 及び 10.7 nmol/L であり、本薬が結合することによりヒト IFN γ の IFN γ 受容体 1 への親和性が低下した。

また、ヒト IFN γ 受容体 1 に結合した IFN γ と本薬の結合親和性が SPR 法により検討され、本薬添加後に応答シグナルが増加したことから、本薬は IFN γ 受容体 1 に結合した IFN γ に結合可能であることが確

認された。

3.1.1.3 IFN γ による STAT1 のリン酸化に対する作用 (CTD 4.2.1.1-6)

STAT1 を含むプロモーターにより発現調節されるルシフェラーゼ遺伝子を導入した HeLa 細胞を用いて、ヒト及びアカゲザルの IFN γ により誘導される STAT1 のリン酸化に対する本薬 (0、0.3、3 及び 30 nmol/L) の影響がルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、ヒト IFN γ の EC₅₀ はそれぞれ 0.4、1.5、5.1 及び 33.8 nmol/L、アカゲザル IFN γ の EC₅₀ はそれぞれ 3.6、2.9、5.1 及び 42.3 nmol/L であり、本薬により IFN γ の EC₅₀ は増加した。また、ヒト及びアカゲザルの IFN γ (3 nmol/L) により誘導される STAT1 のリン酸化に対する本薬の阻害作用がルシフェラーゼ活性を指標に検討され、本薬の IC₅₀ はそれぞれ 1.23 及び 0.91 nmol/L であった。

3.1.1.4 IFN γ の抗ウイルス活性に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-5)

ヒト IFN γ で前処理したヒト肺上皮 A549 細胞株に EMCV を感染させたときのヒト IFN γ による抗ウイルス活性 (IFN γ によるウイルス複製及びそれに伴う細胞変性効果の抑制) に対する本薬 (0.00019～50 μ g/mL) の作用が、クリスタルバイオレットを用いて生細胞を染色したときの吸光度を指標に検討された。その結果、本薬はヒト IFN γ の抗ウイルス活性を濃度依存的に中和し、IC₅₀ は 0.9 μ g/mL であった。

ヒト IFN γ で前処理したヒト肺上皮 A549 細胞株及びラット又はマウスの IFN γ で前処理したマウス線維芽 L929 細胞株に EMCV を感染させたときの各種動物の IFN γ による抗ウイルス活性に対する本薬 (0.039～20 μ g/mL) の作用が、クリスタルバイオレットを用いて生細胞を染色したときの吸光度を指標に検討された。その結果、本薬はヒト IFN γ の抗ウイルス活性を濃度依存的に中和したものの、ラット及びマウスの IFN γ の抗ウイルス活性を中和しなかった。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 pHLH モデルマウスに対する作用 (CTD 4.2.1.1-10)

パーフォリン (pfp) 欠損雌雄マウスに LCMV を静脈内投与した 6 日後に XMG1.2 (0、3、10、30 及び 100 mg/kg) を腹腔内投与し、その 4 日後に検査所見が評価された。その結果、XMG1.2 を 30 又は 100 mg/kg の用量で投与した群では血清トリグリセリド濃度増加の抑制及び好中球数減少の抑制が認められ、XMG1.2 を 100 mg/kg の用量で投与した群では血清フェリチン濃度増加の抑制も認められた。

3.1.2.2 sHLH モデルマウスに対する作用 (CTD 4.3-5)

雌 C57BL/6 マウスに、IFN γ の産生を誘発する CpG オリゴ DNA を 0、2、4 及び 7 日目に腹腔内投与、XMG1.2 (100 mg/kg) を 1、3 及び 6 日目に静脈内投与したときの検査所見が 0、1、4、7 及び 8 日目に評価³⁾された。その結果、XMG1.2 投与群では対照群と比較し、体重、脾臓重量、血清フェリチン濃度、血清 CXCL9 濃度、血清 CXCL10 濃度、肝臓における CXCL9 mRNA 発現及び肝臓における CXCL10 mRNA 発現の増加、並びに赤血球数及び血小板数の減少に対する改善作用が認められた。

³⁾ 評価時点は、0 日目：CpG オリゴ DNA 投与前、1 日目：XMG1.2 投与前、4 及び 7 日目：CpG オリゴ DNA 投与 6 時間後とされた。

3.2 副次的薬理試験

本薬の標的は可溶性タンパク質である IFN γ であるため、ADCC 及び CDC 活性は想定されていないが、本薬が遊離型 IFN γ 及び受容体結合型 IFN γ の双方に結合可能であることが示されたため (3.1.1.2 項参照)、IFN γ 存在下での ADCC 及び CDC 活性が評価された。

3.2.1 ADCC 活性 (CTD 4.2.3.7.7-1)

細胞をエフェクター細胞、IFN γ 受容体を発現する細胞を標的細胞とし、ヒト IFN γ 存在下における本薬 (150~14,640 nmol/L) の ADCC 活性が、細胞溶解率を用いて細胞溶解率を指標に検討された。その結果、本薬は ADCC 活性を示さなかった。

3.2.2 CDC 活性 (CTD 4.2.3.7.7-2)

ヒト又はウサギ補体の存在下、IFN γ 受容体を発現する細胞を標的細胞とし、ヒト IFN γ 存在下における本薬 (150~14,640 nmol/L) の CDC 活性が、細胞溶解率により分解されて発光する発光性細胞非透過性ペプチド基質⁹⁾を利用したアッセイを用いて細胞溶解率を指標に検討された。その結果、本薬は CDC 活性を示さなかった。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.3.2-2、4.2.3.2-3)

カニクイザル (雌雄各 16 例) を用いた 8 週間及び 13 週間反復投与毒性試験 (5.2 項参照) において、本薬 (0、3、10 又は 30 mg/kg) を週 1 回 8 週間静脈内投与したときの心血管系 (心電図)、一般状態 (異常行動) 及び呼吸系、並びに本薬 (0、10、100 又は 200 mg/kg) を週 1 回 13 週間静脈内投与したときの心血管系 (心電図、心拍数及び血液)、一般状態 (異常行動) 及び呼吸系に対して、本薬投与に関連する影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

MAS を含む HLH 患者では、持続的な抗原刺激及び細胞傷害性リンパ球の機能不全による IFN γ の過剰な産生により、マクロファージにおける JAK-STAT 経路 (JAK1/JAK2 の活性化による STAT1 のリン酸化) が活性化され、マクロファージ活性化に関与する遺伝子及び炎症惹起性の遺伝子の転写が誘導されることで、マクロファージ活性化、炎症性サイトカイン (TNF α 、IL-1、IL-6、IL-18、CXCL9 及び CXCL10) の産生亢進が起こり、血球貪食、血球減少、血中フェリチン濃度上昇、血中トリグリセリド濃度上昇、臓器障害等の病態が形成されることが考えられている (Exp Mol Med 2024; 56: 559-69、Nat Rev Rheumatol 2021; 17: 678-91)。また、血清中 IFN γ 濃度と疾患活動性の重症度は相関することが報告されている (Blood 2005; 105: 1648-51、PLoS One 2019; 14: e0226043 等)。

本薬はヒト抗 IFN γ モノクローナル抗体であり、IFN γ に結合し、IFN γ 受容体 1 への親和性を低下させ (3.1.1.1 項及び 3.1.1.2 項参照)、IFN γ により誘導される STAT1 のリン酸化を阻害した (3.1.1.3 項参照)。また、HLH モデルマウスに本薬の機能的サロゲートである抗マウス IFN γ 抗体 (XMG1.2) を投与することにより、血球減少、血清フェリチン濃度上昇等が改善された (3.1.2 項参照)。

⁹⁾ alanyl-alanyl-phenylalanyl-aminoluciferin

以上より、本薬は IFN γ の生理活性の阻害を介して MAS を含む HLH における症状の抑制効果が期待できると考える。

機構は、提出された資料及び申請者の説明より、本薬による IFN γ の生理活性抑制作用は示されており、IFN γ が病態形成に関与すると考えられる sJIA 又は AOSD に伴う MAS に対する本薬の効果は期待できると判断した。

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、カニクイザルを用いた本薬の静脈内投与時の試験成績が提出された。血清中本薬濃度及び ADA は、ELISA 法（定量下限：0.125 又は 0.79 ng/mL（本薬濃度）、7.8～18.3 ng/mL（ADA））により測定された。本薬はモノクローナル抗体であり、生体内ではペプチド及びアミノ酸へ分解されることが考えられることから、分布、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2）

雌雄カニクイザルに本薬 10 又は 30 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-864h} (μg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V _d (L/kg)	t _{1/2} (h)
10	雄 1	251	42,564	0.31	0.056	63.5
	雌 1	302	26,175			
30	雄 1	985	116,586	0.21	0.057	155
	雌 1	761	188,962			

4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.2.2-4、4.2.2.2-5、4.2.2.2-6）

カニクイザルを用いた 8 週間又は 13 週間反復投与毒性試験（5.2 項参照）において、本薬を反復静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。薬物動態に明らかな性差は認められず、検討された用量範囲において、概ね用量に比例した曝露量の増加が認められ、週 1 回の反復投与時の蓄積比は 2～3 倍であった。8 週間反復投与毒性試験における 3 mg/kg 投与群の 1 例で投与 22 日目以降の血清中本薬濃度が著しく低下したことから、当該動物で ADA を測定した結果、陽性であった。

表 6 本薬を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与期間 (投与間隔)	投与量 (mg/kg)	測定 時点	例数	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-46h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC _{0-168h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
8 週 (1 回/週)	3	1 日目	雄 3	106 (4.2)	2,701 (17.0)	6,877 (17.7)
			雌 3	105 (7.2)	2,875 (5.8)	7,615 (3.4)
		22 日目	雄 2	184 (3.1)	6,358 (10.9)	18,245 (10.3)
			雌 3	155 (34.3)	5,636 (38.3)	16,472 (45.1)
		50 日目	雄 2	314 (50.6)	7,604 (3.6)	—
			雌 3	190 (30.5)	6,835 (33.8)	—
	10	1 日目	雄 3	374 (12.0)	10,557 (16.8)	29,980 (21.0)
			雌 3	243 (9.7)	7,095 (17.7)	19,595 (16.8)
		22 日目	雄 3	675 (14.6)	24,208 (23.4)	68,478 (14.2)
			雌 3	428 (4.1)	14,927 (7.9)	44,656 (8.6)
		50 日目	雄 3	737 (19.1)	27,023 (21.3)	—
			雌 3	492 (8.8)	17,327 (3.1)	—
	30	1 日目	雄 5	1,087 (30.3)	30,514 (29.5)	79,639 (30.8)
			雌 5	976 (26.4)	28,383 (28.8)	76,852 (26.1)
		22 日目	雄 5	1,823 (23.8)	61,749 (28.7)	175,936 (32.5)
			雌 5	1,604 (28.3)	57,151 (27.0)	163,559 (32.7)
		50 日目	雄 5	2,018 (16.0)	68,073 (18.3)	—
			雌 5	1,786 (23.7)	60,889 (20.8)	—
13 週 (1 回/週)	10	1 日目	雄 3	282 (5.9)	—	19,679 (9.1)
			雌 3	232 (21.5)	—	18,513 (17.1)
		78 日目	雄 3	757 (4.3)	—	94,027 (10.9)
			雌 2	699 (3.9)	—	91,656 (2.0)
	100	1 日目	雄 3	5,752 (36.7)	—	464,620 (37.5)
			雌 3	4,298 (41.4)	—	439,079 (32.2)
		78 日目	雄 2	6,731 (4.7)	—	692,219 (15.8)
			雌 2	7,187 (40.4)	—	738,749 (8.7)
	200	1 日目	雄 5	6,704 (13.8)	—	901,273 (56.8)
			雌 5	6,407 (16.6)	—	604,724 (44.7)
		78 日目	雄 5	8,863 (24.9)	—	1,044,519 (27.5)
			雌 5	12,029 (65.0)	—	1,358,615 (36.2)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、—: 該当なし

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。なお、本薬の乳汁移行及び胎盤通過性は不明であるが、一般にヒト IgG 抗体は乳汁に移行すること及び胎盤を通過することが知られていることから、添付文書において当該情報を提供することが適切と考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及び組織交差反応性試験が実施された。本薬はヒト及びカニクイザルの IFN γ に結合し、IFN γ 依存性の細胞性免疫応答を抑制する一方、他の動物種の IFN γ には結合せず薬理作用を示さない (3.1.1 項参照) ことから、本薬の一般毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。なお、特に記載のない限り、溶媒として 25 mmol/L の L-ヒスチジン、125 mmol/L の塩化ナトリウムを含有する溶液 (pH 6) が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。本薬の急性毒性及び概略の致死量について、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (5.2 項参照) の初回投与時の成績に基づき評価された。

モーリシャス産のカニクイザルを用いた 8 週間静脈内投与用量設定試験 (CTD 4.2.3.2-1 (参考)) の本薬 200 mg/kg 群の雌雄各 1 例並びに 13 週間静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2) の本薬 10 mg/kg 群の雌雄各 1 例、100 mg/kg 群の雌雄各 1 例及び 200 mg/kg 群の雄 1 例 (その他、200 mg/kg 群の回復動物の雌雄各 1 例) において、いずれの試験においても、初回投与後の臨床症状に明らかな毒性徴候は認められず、カニクイザルでの静脈内投与時の概略の致死量は 200 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

モーリシャス産のカニクイザルを用いた 8 週間及び 13 週間静脈内反復投与毒性試験が実施された (表 7)。8 週間の試験において、投与 2 週目以降に、カニクイザルの腸内病原菌 (*Shigella flexneri*、*Salmonella* 属又は *Campylobacter* 属) に起因すると考えられる感染症が確認され、全身状態の悪化が認められたため、一部の個体は安楽殺された。これは、本薬の薬理作用に起因した IFN γ の中和により腸内病原菌の潜在感染の再活性化の促進に関連する変化と考えられた。13 週間の試験においては、必要に応じて抗生物質が使用されたものの、交差感染防止措置が講じられず群飼育が行われたため、感染を予防又は治療することはできず、一部の個体では、消化管感染及び炎症に関連する変化並びにその二次的変化が認められ、7 例 (10 mg/kg 群 2 例、100 mg/kg 群 2 例及び 200 mg/kg 群 3 例) が全身状態の悪化により早期に安楽殺された。本薬投与に関連する他の毒性所見は認められなかった。これらの試験では無毒性量は求められなかった。

以上の試験成績を踏まえ、腸内病原菌を保有していない動物における本薬の毒性を評価するために、カンボジア産のカニクイザルを用いた 8 週間静脈内反復投与試験が実施された (表 7)。投与期間中、抗生物質は使用されず、いずれの動物も良好な忍容性を示し、毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は 30 mg/kg と判断された。無毒性量 (30 mg/kg) を反復静脈内投与した際の投与 22 日における本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-168h} はそれぞれ 1,759 $\mu\text{g/mL}$ (雌雄平均) 及び 177,184 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (雌雄平均) であり、ヒトにおける臨床曝露量⁵⁾に対し $C_{\max}$ で約 1.6~2.7 倍、AUC で約 1.1~1.9 倍であった。

なお、申請者は、腸内病原菌を保有していないカンボジア産のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で特段の影響が認められなかったことから、モーリシャス産のカニクイザルで認められた安楽殺の要因は腸内病原菌 (*Shigella flexneri*、*Salmonella* 属又は *Campylobacter* 属) の感染及び再活性化であり、ヒトとカニクイザルの腸内細菌叢及び腸内病原菌の保有状況における種差、並びに本剤の臨床試験及び海外市販後データにおいて同様の感染症が認められていないことから、カニクイザルで観察された潜在的腸内病原菌の再活性化がヒトで生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

⁵⁾ 米国における pH_{1H} に係る効能・効果の承認申請時に健康成人のデータ (NI-0501-03 試験) を用いて構築された母集団薬物動態モデルにより、本薬 6 mg/kg 及び 10 mg/kg を週 2 回投与したときの定常状態において、 $C_{\max}$ はそれぞれ 654 及び 1,090 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-168h} はそれぞれ 95,460 及び 159,100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と予測された。なお、HLH 患者では標的である IFN γ への結合を介した追加的な CL が存在するため、健康成人では HLH 患者に比べて CL が低く高曝露となることから、健康成人における臨床曝露量を参照し安全域を考慮することは、保守的なアプローチとなる。

表 7 カニクイザル反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル ^{a)}	静脈内	4 又は 8 週間 (1 回/週) ^{b)}	0、50、200	【安楽死】(200：雌雄 1 例)：消化管感染に関連する臨床症状、全身状態悪化、盲腸・結腸・直腸の炎症、副腎束状帯肥大、胸腺萎縮 【生存例】 ≥50：Shigella flexneri、Salmonella 属又は Campylobacter 属感染、液状便 200：脱水症状	評価 されず	4.2.3.2-1 参考資料
雌雄 カニクイザル ^{c)}	静脈内	13 週間 (1 回/週) + 回復 8 週間	0、10、100、 200	【安楽死】(10：雌雄 1 例、100、雌雄 1 例：200：雄 2 例、雌 1 例)：消化管感染に関連する臨床症状、液状便、全身状態悪化、盲腸・結腸・直腸の炎症、胸腺萎縮 【生存例】 ≥10：液状便、脱水症状、Shigella boydii・Campylobacter 属感染、腸炎の発生頻度及び重症度の増加 ≥100：白血球数高値、血中総タンパク質高値、血中総グロブリン高値	評価 されず	4.2.3.2-2
雌雄 カニクイザル ^{d)}	静脈内	8 週間 (1 回/週) + 回復 4 週間	0、3、10、 30	なし	30	4.2.3.2-3

a) モーリシャス産、2 歳齢

b) 対照群は 4 週間、50 mg/kg 群及び 200 mg/kg 群はそれぞれ 8 週間投与された

c) モーリシャス産、14～16 カ月齢

d) カンボジア産、約 3～6 歳齢

5.3 遺伝毒性試験

本薬はモノクローナル抗体であり、核膜又はミトコンドリア膜を通過せず、DNA や核内の他の染色体物質とも直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性の懸念は低いと判断され、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬を用いたがん原性試験は、臨床での投与期間が 6 カ月を超えることが想定されていないこと及び ICH S6(R1)ガイドラインを踏まえ、実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の機能的サロゲートとして抗マウス IFN γ 抗体 (XMG1.2) を用いて、マウス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 (FEED 試験)、胚・胎児発生に関する試験 (EFD 試験)、並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (PPND 試験) が実施された (表 8)。

FEED 試験において、雌雄の全投与群で過敏反応が認められ、75 及び 150 mg/kg 群の一部の雄でそれに随伴する死亡が認められたものの、生殖機能に対する影響は認められず、雌雄の受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 150 mg/kg と判断された。

EFD 試験において、母動物への毒性及び胚・胎児発生への影響は認められず、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 150 mg/kg と判断された。

PPND 試験において、授乳期間中に、75 mg/kg 以上の群の母動物で過敏反応に関連する臨床症状、30 及び 150 mg/kg 群の母動物で死亡が認められた。生存母動物の体重、体重増加量及び摂餌量への影響は認められなかったことから、母動物に対する無毒性量は 150 mg/kg と判断された。出生児では、性成熟、

器官重量、学習・記憶、生殖機能及び免疫機能に対する影響は認められず、出生児の発生及び発達に対する無毒性量は 150 mg/kg と判断された。また、授乳 4 日目及び 20 日目における出生児のサロゲート抗体の血中濃度は、母動物の血中濃度の 17～52%であり、授乳期間を通じて出生児がサロゲート抗体へ曝露されることが示された。

表 8 サロゲート抗体を用いた生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
FEED 試験	雌雄 マウス (ICR)	静脈内	雄：交配前 28 日～ 交配期間終了 後 8 日 (1 回/週) 雌：交配前 14 日～ 交配期間 終了後 6 日 (1 回/週)	0 ^{a)} 、30、 75、150	【死亡又は切迫屠殺例】75：3 例、150：7 例 アナフィラキシー様症状 【生存例】 <u>親動物の一般毒性</u> なし <u>授胎能・生殖能</u> なし	受胎能及び初 期胚発生：150 (雌雄)	4.2.3.5.1-1
EFD 試験	雌 マウス (Swiss OF1)	静脈内	妊娠 6 日～ 妊娠 17 日 (1 回/3～4 日)	0 ^{b)} 、30、 75、150	【生存例】 <u>母動物の一般毒性</u> なし <u>胚・胎児発生</u> なし	母動物：150 胚・胎児発生： 150	4.2.3.5.2-2
PPND 試験	雌 マウス (ICR)	静脈内	妊娠 6 日～ 授乳 21 日 (1 回/3～4 日)	0 ^{a)} 、30、 75、150	【死亡又は切迫屠殺例】30：2 例、150：1 例 アナフィラキシー様症状 【生存例】 <u>母動物の一般毒性</u> ≧75：アナフィラキシー様症状 <u>出生児発生</u> なし <u>出生児発達・神経行動・生殖能</u> なし	母動物：150 出生児発生及 び発達：150	4.2.3.5.3-1

a) 0.01%のポリソルベート 80 を含有するリン酸緩衝液 (pH7.6)

b) 0.01%のポリソルベート 80 を含有するリン酸緩衝液 (pH8.0)

5.6 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた静脈内反復投与毒性試験 (5.2 項参照) において、本薬の静脈内投与時の局所刺激性が評価され、肉眼的及び病理組織学的に局所刺激性は認められなかった。これら試験の実施後に、処方変更が行われ、ポリソルベート 80 を 0.005%添加した製剤 (申請製剤) について、雄ウサギを用いた傍静脈内及び皮下の単回投与による局所刺激性試験が実施された (表 9)。皮下投与では肉眼的及び病理組織学的に局所刺激性は認められなかった。傍静脈内投与ではプラセボ及び本剤ともに肉眼的に軽度かつ一過性の紅斑が認められたものの、病理組織学的に局所刺激性は認められなかった。

表 9 局所刺激性試験成績の概要

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄 ウサギ (NZW)	プラセボ又は本剤をそれぞれ右若しくは左耳介傍 静脈に静脈内投与 (0.1 mL) 又は右若しくは左背部 皮下に皮下投与 (0.2 mL) し、投与部位の肉眼及び 病理組織学的評価を実施	傍静脈：プラセボ投与群では投与後 24～48 時間に、 本剤群では投与後 24 時間に一過性の紅斑あり。い ずれの変化も回復。 皮下：なし	4.2.3.6-1

5.7 その他の試験

5.7.1 組織交差反応性試験

35 種類の正常ヒト組織パネルを用いた本薬の組織交差反応性試験が実施され、いずれの組織にも交差反応性は認められなかった（表 10）。

表 10 組織交差反応性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト正常組織	間接免疫ペルオキシダーゼ染色法により、ビオチンで標識した本薬（0.5、1.0 及び 2.0 µg/mL）の 35 種類 ^{a)} のヒト組織パネルへの結合性を評価	交差反応性なし	4.2.3.7.7-3

a) 副腎、末梢神経、血液細胞、下垂体、骨髄、胎盤、乳房、前立腺、眼（網膜を伴う）、唾液腺（耳下腺）、卵管、皮膚、胃腸管（胃、小腸、大腸）、脊髄、脾臓、横紋筋、心臓、精巣、腎臓、胸腺、肝臓、甲状腺、肺、扁桃、リンパ節、膀胱、卵巣、尿管、膵臓、子宮（頸部、内膜）、副甲状腺、血管内皮

5.R 機構における審査の概略

機構は、毒性学的観点から、本薬の静脈内投与について、特段の安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度はリガンド結合法（定量下限：70 ng/mL（NI-0501-03 試験）又は 62.5 ng/mL（NI-0501-03 試験以外））、ADA は電気化学発光免疫測定法（検出感度：6.1 ng/mL）、中和抗体は IFN γ 刺激の細胞応答アッセイ⁶⁾（検出感度：675.5 ng/mL）により測定された⁷⁾。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康成人及び sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者を対象とした臨床試験成績、母集団薬物動態解析等が提出された。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2：NI-0501-03 試験（2011 年 9 月～2012 年 4 月））

外国人健康成人に本剤 0.01～3 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} は概ね用量に比例して増加した。本剤 1 mg/kg 群の 1 例に ADA の発現が認められた⁸⁾。

表 11 単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ（外国人健康成人）

投与量 (mg/kg)	例数	$C_{\max}$ (µg/mL)	AUC_{last} (µg·h/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_{ss} (L)
0.01	3	0.165±0.0185	13.0±5.76	2.0 [2.0, 4.1]	—	—	—
0.1	3	2.49±0.157	1,060±179	4.1 [2.1, 4.1]	502±107	0.00717±0.00115	5.55±1.32
1	4	32.2±5.77	11,300±2,440	3.1 [2.1, 10]	582±179	0.00767±0.00217	5.57±0.661
3	4	75.9±8.06	27,600±6,780	4.0 [2.0, 4.0]	515±91.8	0.00756±0.00124	5.15±1.34

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ ：中央値〔範囲〕、—：算出なし

⁶⁾ STAT1 応答エレメントを連結したルシフェラーゼ遺伝子が導入された HeLa 細胞を用いて、IFN γ 刺激による JAK-STAT 経路の活性（発光）を指標として、中和抗体が検出された。

⁷⁾ ADA の測定においては、本薬が ADA の捕捉試薬及び検出試薬として用いられている。共存薬物耐性評価の結果、本薬 20、50 及び 250 µg/mL が共存する場合、それぞれ 10、100 及び 10,000 ng/mL 以上の ADA を検出可能であることが確認されている。

⁸⁾ NI-0501-03 試験では、ADA の中和活性は評価されなかった。

6.2.1.2 国内第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : Sobi.EMAPALUMAB-102 試験 (2021 年 1 月～2021 年 6 月))

日本人健康成人に本剤 1 mg/kg を 1 時間かけて単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。ADA の発現は認められなかった。

表 12 単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ (日本人健康成人)

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
1	6	25.3±3.24	11,700±1,130	2.0 [2.0, 2.0]	609±73.0	0.00589±0.00120	4.79±0.681

平均値±標準偏差、t_{max} : 中央値 [範囲]

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : NI-0501-06 試験 (2018 年 2 月～2020 年 5 月))

sJIA 又は AOSD に伴う外国人 MAS 患者 (7.1.1 項参照) に、本剤 6 mg/kg を初回静脈内投与し、初回投与後 16 日目まで 3 mg/kg を 3 日間ごと、以降の 2 週間は 3 mg/kg を週 2 回静脈内投与⁹⁾ (容量に応じて 1～2 時間かけて点滴静注) したときの血清中本薬濃度の推移は表 13、血清中 CXCL9 及び総 IFN γ ¹⁰⁾ 濃度の推移は表 14 のとおりであった。ADA の発現は認められなかった。

本剤投与後に認められた血清中総 IFN γ 濃度の増加は、主に本薬と結合した IFN γ の増加に由来すると申請者は考察している。

表 13 反復投与時の血清中本薬濃度の推移 (μg/mL)

1 日目投与後	投与開始から 4 週時の第 2 来院時	
	投与前	投与後
104.7±21.0 (14)	115.5±58.7 (14)	212.9±87.5 (7)

平均値±標準偏差 (例数)

表 14 反復投与時の血清中 CXCL9 及び総 IFN γ 濃度の推移 (ng/L)

	ベースライン	4 日目	16 日目	投与開始から 4 週時の 第 2 来院時	最終投与から 4 週間後 の来院時
CXCL9	22,000±29,400 (14)	3,560±5,500 (13)	332±360 (12)	168±186 (14)	256±596 (14)
総 IFN γ	426±1,190 (14)	4,950±6,600 (13)	5,680±8,810 (12)	4,510±12,000 (14)	2,130±2,970 (14)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.2.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-2、5.3.5.2-3 : NI-0501-14 試験コホート 1 (2021 年 12 月～2025 年 6 月))

sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者 (7.2.1 項参照) に、本剤 6 mg/kg を初回静脈内投与し、初回投与後 16 日目まで 3 mg/kg を 3 日間ごと、以降の 2 週間は 3 mg/kg を週 2 回静脈内投与⁹⁾ (容量に応じて 1～2 時間かけて点滴静注) したときの血清中本薬濃度の推移は表 15、血清中 CXCL9 及び総 IFN γ ¹⁰⁾ 濃度の推移は表 16 のとおりであった。23 例中 5 例 (21.7%) に ADA の発現が認められ、そのうち 1 例に中和抗体が認められた。

表 15 反復投与時の血清中本薬濃度の推移 (μg/mL)

1 日目投与後	16 日目投与後	28 日目投与後	最終投与から 4 週間後	最終投与から 60 日後	最終投与から 6 カ月後
113±43.9 (24)	198±88.8 (19)	274±202 (20)	171±220 (18)	44.3±59.8 (22)	2.22±4.55 (17)

平均値±標準偏差 (例数)

⁹⁾ 標準的な投与期間は 4 週間 (計 10 回投与) とされたが、治療反応に応じて、治験担当医師の判断で投与期間の短縮や、投与間隔の短縮・用量の増量・投与期間の延長が可能とされた。

¹⁰⁾ 生体試料分析法において、遊離 IFN γ と本薬に結合した IFN γ は区別されなかった。

表 16 反復投与時の血清中 CXCL9 及び総 IFN γ 濃度の推移 (ng/L)

	ベースライン	4 日目	16 日目	28 日目	最終投与から 4 週間後	最終投与から 60 日後	最終投与から 6 カ月後
CXCL9	21,300 $\pm$ 79,500 (23)	1,920 $\pm$ 5,120 (23)	427 $\pm$ 1,060 (21)	166 $\pm$ 250 (21)	96.4 $\pm$ 129 (19)	310 $\pm$ 746 (22)	1,110 $\pm$ 2,680 (17)
総 IFN γ	600 $\pm$ 2,170 (23)	8,460 $\pm$ 22,800 (23)	11,800 $\pm$ 19,600 (21)	3,650 $\pm$ 4,400 (21)	4,760 $\pm$ 9,060 (20)	11,400 $\pm$ 23,700 (22)	3,930 $\pm$ 9,360 (16)

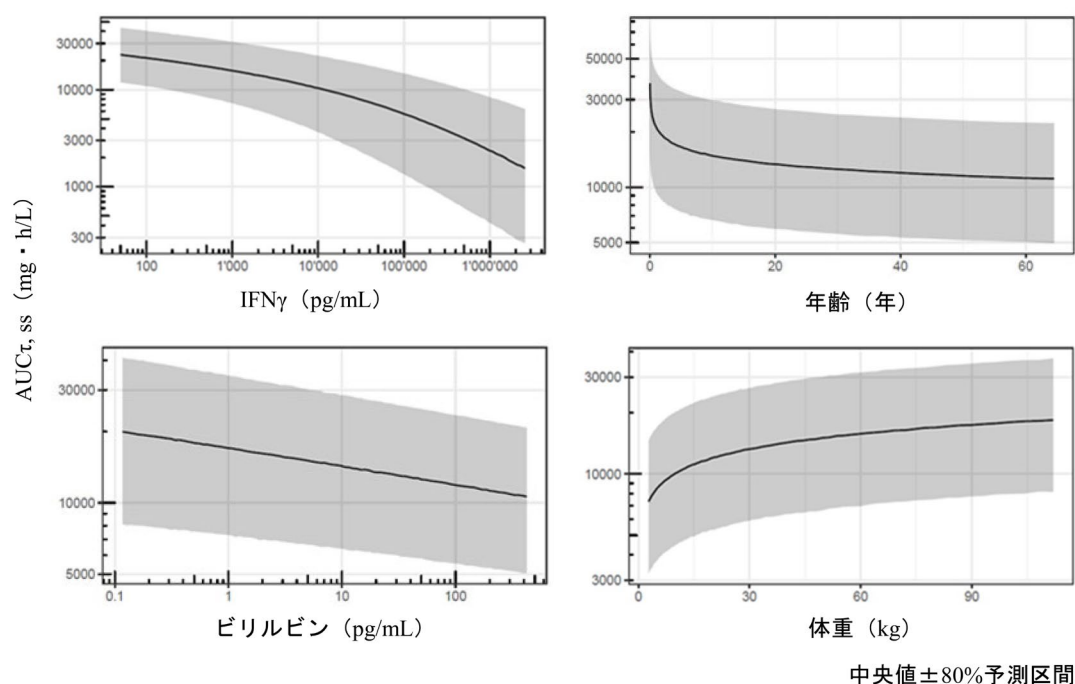
平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)

6.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

pHLH 患者及び sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者を対象とした臨床試験 4 試験¹¹⁾から得られた、本剤静脈内投与時の血清中本薬濃度データ (82 例、3,434 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析が実施された (NONMEM version 7.5.1)。

中央コンパートメントからの線形消失及び IFN γ 濃度依存的な消失過程を有する 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされた。共変量探索¹²⁾の結果を踏まえ、全身クリアランス (CL) には体重、年齢 (ベースライン時及び経時)、IFN γ (ベースライン時及び経時) 及びビリルビン、コンパートメント間クリアランス (Q) には体重及び年齢 (経時)、中心コンパートメントの分布容積 (V_1) には体重、年齢 (経時) 及びビリルビン、末梢コンパートメントの分布容積 (V_2) には体重及びビリルビンが共変量として選択され、最終モデルとされた。

最終モデルを用いて、選択された共変量 (IFN γ 、年齢、ビリルビン及び体重) が本薬の定常状態における AUC $_{\tau,ss}$ に及ぼす影響を検討¹³⁾した結果は図 1 のとおりであった。

図 1 共変量が定常状態における本薬の AUC $_{\tau,ss}$ に及ぼす影響

¹¹⁾ pHLH 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (NI-0501-04 試験)、sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (NI-0501-06 試験) 及び第Ⅱ/Ⅲ相試験 (NI-0501-14 試験)、並びに NI-0501-04 試験及び NI-0501-06 試験で本剤を 1 回以上投与された患者を対象とした追跡調査試験 (NI-0501-05 試験)

¹²⁾ モデル開発には、pHLH 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (NI-0501-04 試験) 及びその追跡調査試験 (NI-0501-05 試験) のデータが用いられた。共変量として、年齢、体重、ビリルビン、ALT、クレアチニン CL、IFN γ 、性別、人種、疾患タイプ及び用量レベルを評価した。事前に規定されたステップワイズ共変量解析の結果、IFN γ 、体重、年齢及びビリルビンが共変量に選択された。

¹³⁾ NI-0501-14 試験の母集団背景値 (ベースライン年齢: 10.02 歳、経時年齢: 10.82 歳、体重: 45.0 kg、ベースライン IFN γ : 70.42 pg/mL、経時 IFN γ : 1,556 pg/mL、ビリルビン: 7.00 μ mol/L) を用いて、各共変量を変化させた場合に、本剤 3 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与したときの定常状態における AUC $_{\tau,ss}$ を予測した。

最終モデルの母集団におけるパラメータの推定値 [95%CI] は、CL : 0.00942 [0.00668, 0.0122] L/h、Q : 0.151 [0.134, 0.169] L/h、 V_1 : 2.80 [2.48, 3.12] L、 V_2 : 4.41 [3.68, 5.13] L であり、最終モデルを用いて予測された本剤 3 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与時の定常状態における $AUC_{\tau,ss}$ は表 17 のとおりであった。

表 17 最終モデルを用いて予測された本剤 3 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与時の定常状態における $AUC_{\tau,ss}$

試験名	例数	$AUC_{\tau,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
NI-0501-06 試験	14	16,040 [7,944, 32,400]
NI-0501-14 試験	24	17,350 [8,721, 34,510]

幾何平均値 [90%予測区間]

6.4 薬物動態学的相互作用

薬物動態学的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、本薬と他の薬剤等を併用したときの相互作用について、以下のように説明している。

炎症性疾患患者では、 $\text{IFN}\gamma$ 等の炎症性サイトカインが CYP の発現をダウンレギュレーションさせることが知られており、当該患者がサイトカインレベルを低下させる薬剤の投与を受けることで、CYP 発現量が回復し、CYP により代謝される薬剤の曝露量が低下する可能性がある (Clin Pharmacol Ther 2009; 85: 434-8)。そのため、本剤を 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、これらの併用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。

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、本剤の薬物動態における民族差について、以下のように説明している。

本剤はモノクローナル抗体であることから、本剤の薬物動態は民族による影響を受けにくいと考えられる。異なる試験間の比較ではあるが、日本人及び外国人健康成人に本薬 1 mg/kg をそれぞれ 1 時間及び 2 時間かけて静脈内投与したときの AUC_{last} (それぞれ 11,700 及び 11,300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (平均値)) は類似しており、 C_{max} (それぞれ 25.3 及び 32.2 $\mu\text{g/mL}$ (平均値)) は日本人の方が低かったが (6.2.1.1 項及び 6.2.1.2 項参照)、その範囲は両集団で重なっていた (日本人: 22.0~30.6 $\mu\text{g/mL}$ 、外国人: 24.8~37.9 $\mu\text{g/mL}$)。また、pHLH 並びに sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者のデータに基づく母集団薬物動態解析 (6.3 項参照) において、人種及び民族はいずれも共変量として特定されなかった。

以上の結果より、本剤の薬物動態は日本人と外国人で大きな差異はなく、民族による用量調節は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 肝機能又は腎機能障害を有する患者での用量調節の要否について

申請者は、肝機能又は腎機能障害を有する患者での用量調節の要否について、以下のように説明している。

他の IgG モノクローナル抗体での報告 (Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 548-58) と同様、本薬の消失における肝臓での代謝や胆汁中への排泄及び腎臓からの排泄の寄与は限られ、肝機能及び腎機能の変化が本薬の薬物動態に及ぼす影響は限定的と考えられることから、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者に

おける本薬の用量調節は必要ないと考える。ただし、HLH では肝機能障害が高頻度に認められることが報告されており (Adv Ther 2024; 41: 553-66)、IFN γ 濃度の増加を伴う場合には、IFN γ 濃度依存的な消失過程により本薬の曝露量が低下することが予想される。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.3 免疫原性について

申請者は、ADA の発現状況¹⁴⁾並びに ADA が本剤の薬物動態、薬力学、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。

健康成人を対象とした 2 試験のうち、Sobi.EMAPALUMAB-102 試験では ADA 発現は認められず、NI-0501-03 試験では追跡投与期間中に、本剤 1 mg/kg 群の 1 例に ADA 発現が認められた (6.2.1.1 項及び 6.2.1.2 項参照)。

MAS 患者を対象とした 2 試験のうち、NI-0501-06 試験では ADA 発現は認められず、NI-0501-14 試験では 23 例中 5 例 (21.7%) で ADA 発現が認められた (6.2.2.1 項及び 6.2.2.2 項参照)。NI-0501-14 試験で ADA 発現が認められた 5 例中 4 例は持続的に ADA 陽性であり (うち 1 例で、1 年間の追跡調査来院時に中和抗体陽性)、残りの 1 例は一過性の発現であった。

NI-0501-14 試験における、ADA 発現区分別の血清中本薬濃度、血清中 CXCL9 濃度、完全奏効達成割合及び有害事象の評価を実施したところ、ADA の発現が本薬の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に影響を及ぼす傾向は認められなかった (表 18～表 21)。

表 18 ADA 発現区分別の血清中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$) (NI-0501-14 試験)

		投与 1 日目	投与 16 日目	投与 56 日目	最終投与後 60 日目
ADA 陰性		117 $\pm$ 38.0 (19)	202 $\pm$ 95.2 (15)	176 $\pm$ 242 (14)	51.3 $\pm$ 66.0 (17)
ADA 陽性	TE-ADA 陽性	96.8 $\pm$ 65.0 (5)	182 $\pm$ 67.2 (4)	151 $\pm$ 145 (4)	20.6 $\pm$ 20.6 (5)
	中和抗体陽性	97.1 (1)	(0)	0.0313 (1)	0.0313 (1)

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)、2 例以下は個別値

表 19 ADA 発現区分別の血清中 CXCL9 濃度 (ng/L) (NI-0501-14 試験)

		投与 1 日目	投与 16 日目	投与 56 日目	最終投与後 60 日目
ADA 陰性		24,100 $\pm$ 77,200 (17)	503 $\pm$ 1170 (17)	90.6 $\pm$ 133 (15)	321 $\pm$ 844 (17)
ADA 陽性	TE-ADA 陽性	1,510 $\pm$ 2,050 (5)	107 $\pm$ 53.5 (4)	118 $\pm$ 125 (4)	271 $\pm$ 261 (5)
	中和抗体陽性	5,040 (1)	(0)	40.0 (1)	40.0 (1)

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)、2 例以下は個別値

表 20 ADA 発現区分別の完全奏効の達成割合 (NI-0501-14 試験)

	ADA 陰性 (19 例)	ADA 陽性	
		TE-ADA 陽性 (5 例)	中和抗体陽性 (1 例)
治験薬投与開始後 8 週時点の完全奏効を達成した患者の割合 % (例数)	47.4 (9)	40.0 (2)	100 (1)

¹⁴⁾ ADA 発現状況は、以下のとおり分類された。なお、NI-0501-14 試験において TE-ADA 陰性例は認められなかった。ADA 陰性：試験期間中に 1 回も 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、TE-ADA 陰性：TE-ADA 陽性以外の ADA 陽性。

表 21 ADA 発現区分別の有害事象 (NI-0501-14 試験)

	ADA 陰性 (19 例)	ADA 陽性	
		TE-ADA 陽性 (5 例)	中和抗体陽性 (1 例)
総曝露期間 (人・年)	22.5	6.7	1.0
すべての有害事象	18 (94.7) 1,048.6	5 (100) 3,885.6	1 (100) 4,058.3
重篤な有害事象	14 (73.7) 134.7	4 (80.0) 133.2	1 (100) 760.9
死亡	2 (10.5) 8.9	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (20.0) 17.6	0
試験中止に至った有害事象	2 (10.5) 8.9	0	0
副作用	12 (63.2) 121.9	2 (40.0) 43.6	0
アナフィラキシー反応	1 (5.3) 4.6	0	0
過敏症	2 (10.5) 9.7	0	0
免疫複合体疾患 (Ⅲ型過敏症)	0	0	0
注射部位反応	5 (26.3) 29.2	1 (20.0) 17.9	0

上段：例数 (%)、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、曝露期間は、初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった患者については投与期間）の合計。

機構は、以下のように考える。

臨床試験で ADA を発現した例数は限定的であり、ADA 分析法の共存薬物耐性評価結果から一部の試験では検体中の本薬濃度が高い場合に偽陰性となった可能性があること（6.1 項参照）を考慮すると、現時点で得られている情報から ADA の発現が本剤の薬物動態、薬力学、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。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。

6.R.4 小児への投与について

申請者は、小児への本剤の投与について、以下のように説明している。

NI-0501-14 試験における年齢区分別の血清中本薬濃度及び血清中 CXCL9 濃度は表 22 及び表 23 のとおりであった。年齢による一定の傾向や差異は認められなかったことから、年齢に基づく本剤の用法・用量の調節は不要と考える。

表 22 年齢区分別の血清中本薬濃度 (µg/mL) (NI-0501-14 試験)

	生後 6 カ月以上 2 歳未満		2 歳以上 12 歳未満		12 歳以上 16 歳未満		16 歳以上	
	例数	本薬濃度	例数	本薬濃度	例数	本薬濃度	例数	本薬濃度
1 日目	3	106±38.7	8	91.5±13.8	3	80.9±75.7	10	141±39.3
10 日目	2	107±19.5	6	148±29.1	3	128±27.3	9	188±74.9
28 日目	2	190±36.6	8	275±207	3	224±154	7	319±255

平均値±標準偏差

投与 1 日目以降は投与後の値を示す。定量下限未満の結果は定量下限の 1/2 の値を用いた。

表 23 年齢区分別の血清中 CXCL9 濃度 (ng/L) (NI-0501-14 試験)

	生後 6 カ月以上 2 歳未満		2 歳以上 12 歳未満		12 歳以上 16 歳未満		16 歳以上	
	例数	CXCL9 濃度	例数	CXCL9 濃度	例数	CXCL9 濃度	例数	CXCL9 濃度
ベースライン	3	2,040±1,660	8	1,670±1,160	3	26,200±44,100	9	43,700±126,000
1 日目	2	468±97.2	8	1,770±1,560	3	24,300±40,800	9	36,500±105,000
10 日目	3	174±36.0	7	436±742	3	208±228	8	591±964
28 日目	3	69.2±30.1	8	159±263	3	93.7±93.1	7	248±330

平均値±標準偏差

投与 1 日目以降は投与後の値を示す。定量下限未満の結果は定量下限の 1/2 の値を用いた。

また、生後 6 カ月未満の MAS 患者における本剤の薬物動態に関する臨床試験成績は得られていないものの、母集団薬物動態解析モデル (6.3 項参照) に、新生児を含む 18 歳以下の pHILH 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (NI-0501-09 試験¹⁵⁾) 等のデータを追加して更新したモデル¹⁶⁾を用いて、体重補正後の年齢に対して本剤 3 mg/kg 投与時の定常状態の曝露量 ($AUC_{\tau,ss}$) をシミュレーション¹⁷⁾した結果、年齢によらず曝露量は概ね同程度であった (図 2)。

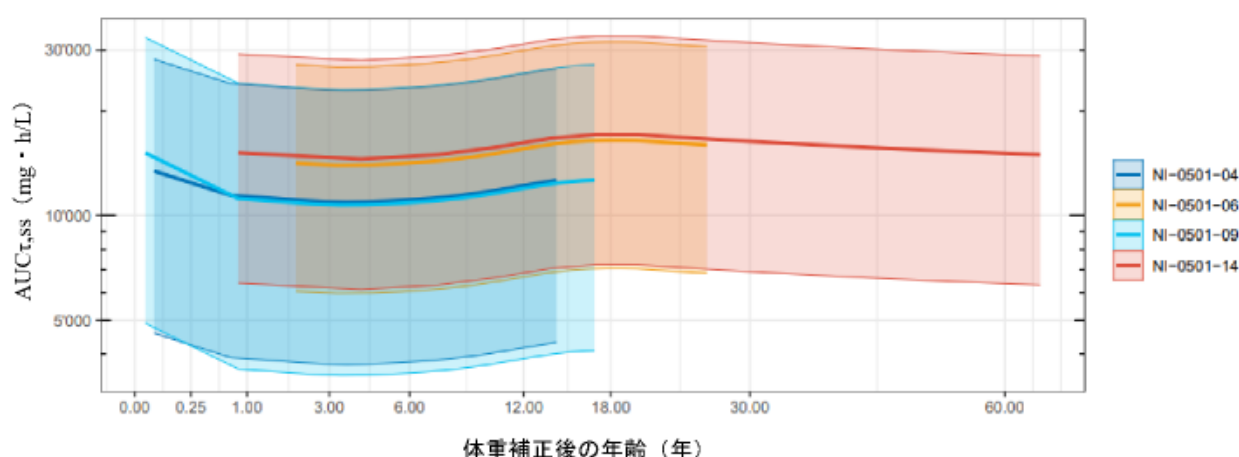


図 2 体重補正後の年齢と定常状態の予測曝露量 ($AUC_{\tau,ss}$) の関係 (中央値及び 80% 予測区間)

機構は、臨床薬理の観点からは、生後 6 カ月未満の小児も含めた用法・用量を設定することに特段の支障はないと考えるものの、臨床試験成績が得られていない生後 6 カ月未満の年齢層を含む小児 MAS 患者に対する本剤の用法・用量、及び生後 6 カ月未満の患者を本剤の投与対象とすることの妥当性については、臨床試験の有効性及び安全性成績や臨床上の必要性等を考慮する必要があることから、引き続き 7.R.5 項で検討したい。

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

有効性及び安全性の評価資料として、表 24 に示す 2 試験の成績が提出された。なお、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (NI-0501-14 試験) は、sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者を対象としたコホート 1 及び SLE に伴う MAS 患者を対象としたコホート 2 から構成されるが、本報告書では評価資料として提出されたコホート 1 について記載する。

¹⁵⁾ NI-0501-09 試験に組み入れられた患者の年齢の中央値 [範囲] は、生後 4 カ月 [生後 1 日、1 歳] であった。

¹⁶⁾ NI-0501-14 試験で得られた、既存モデル (6.3 項参照) に含まれる 18 例の追加データ及び新たな 6 例のデータ、並びに NI-0501-09 試験で得られた 35 例のデータが追加され、既存モデルが更新された。その際、CL に対するベースライン時の年齢が共変量から除外された。

¹⁷⁾ 各年齢における体重は米国疾病予防管理センター (CDC) 成長曲線に基づき発生させ、その他の共変量は解析データセットにおける中央値に固定された。

表 24 有効性及び安全性に関する評価資料

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 (全て静脈内投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
II	NI-0501-06 試験 (2016-004223-23)	海外	高用量 GC 投与で効果不十分な sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者	14	本剤を初回 6 mg/kg、その後 15 日間 3 mg/kg を 3 日ごと、以降 2 週間 3 mg/kg を週 2 回	安全性、薬物動態、有効性
II/III	NI-0501-14 試験 (jRCT2031220187)	国際 共同	高用量 GC 投与で効果不十分な sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者	25	本剤を初回 6 mg/kg、その後 15 日間 3 mg/kg を 3 日ごと、以降 2 週間 3 mg/kg を週 2 回	有効性、安全性 【投与開始後 8 週時の完全奏効達成割合】

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : NI-0501-06 試験 (2018 年 2 月～2020 年 5 月))

高用量 GC 投与で効果不十分な、sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者 (表 25) (目標症例数 12 例) を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験がイタリア、米国、英国等の 5 の国又は地域で実施された。

表 25 主な選択・除外基準

<主な選択基準> - 以下のいずれかを満たす患者 - sJIA の診断が確定している、又は sJIA 発症時に MAS が発現した患者では sJIA に関する CARRA 基準 (Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64: 1001-10) に基づき sJIA が強く推定される - Yamaguchi らによる AOSD 分類基準 (J Rheumatol 1992; 19: 424-30) に基づき AOSD と診断されている - 血清フェリチン値が 684 ng/mL 超かつ以下の a～d のいずれか 2 つを満たすことに加え、発熱を呈し、リウマチ性疾患の専門医により活動性を有する MAS と診断された患者 - 血小板数減少 ($181 \times 10^9/L$ 以下) - AST 値上昇 (48 U/L 超) - トリグリセリド値上昇 (156 mg/dL 超) - 低フィブリノゲン血症 (360 mg/dL 以下) - 各医療機関の標準治療 (3 日間連続での 30 mg/kg メチルプレドニゾロンパルス療法を含むが必須とはされなかった) に従った、以下に推奨する高用量 GC 静脈内投与に対して効果不十分である患者 3 日間以上の投与 (ただし、患者の状態又は臨床検査値が急激に悪化した場合を除く) - プレドニゾロン換算で 2 mg/kg/日以上 (又は 30 kg 以上の患者では 60 mg/日以上) <主な除外基準> - pHLH 又は悪性腫瘍に続発する HLH の診断が確定している又は疑いのある患者 - 悪性腫瘍が確認されている患者	
---	--

用法・用量は、本剤 6 mg/kg を初回静脈内投与し、初回投与後 16 日目まで 3 mg/kg を 3 日ごと、以降の 2 週間は 3 mg/kg を週 2 回静脈内投与 (容量に応じて 1～2 時間かけて点滴静注) することとされた¹⁸⁾。標準的な投与期間は 4 週間 (計 10 回投与) とされたが、MAS の完全奏効を達成した場合、治験担当医師の判断で投与期間の短縮が可能¹⁹⁾であった。また、効果不十分な場合²⁰⁾、投与間隔の短縮、用量の増量又は 4 週間を超えて投与することが可能であった。

試験期間を通じて、シクロスポリン、メトトレキサート及びアナキンラの使用²¹⁾は許容されたが、トシリズマブ、カナキヌマブ、TNF 阻害薬等の生物製剤の使用は禁止された。また、帯状疱疹に対する予防措置²²⁾が必須とされた。

¹⁸⁾ 規定投与日及び 1 回投与量は、投与 1 日目に 6 mg/kg、投与 4、7、10、13、16 日目に 3 mg/kg、投与 19～29 日目 (2 週間) に週 2 回 (計 4 回) 3 mg/kg とされた。

¹⁹⁾ 3 mg/kg の用量で少なくとも 2 回本剤の投与を受けた後 (即ち 7 日目以降)、投与期間の短縮が可能とされた。

²⁰⁾ MAS に関する主要なパラメータ (フェリチン、LDH、AST、ALT、血小板数を含む) に改善の傾向がみられない場合

²¹⁾ 治験薬投与開始 3 日前までにシクロスポリンの投与を開始していた場合には、試験期間を通じて継続・用量調節・中止が可能とされた。治験薬投与開始後のシクロスポリンの開始は禁止された。基礎疾患に対してメトトレキサート又はアナキンラが投与されている場合には、継続可能とされた。

²²⁾ 各医療施設又は各国のガイドライン及び推奨に準拠して行うこととされた。

治験薬が1回以上投与された14例²³⁾全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。試験中止例は認められなかった。

有効性の主な評価項目である、治験薬投与開始後8週時の完全奏効（定義は10項参照）を達成した患者の割合〔95%CI〕（%）は、78.6〔49.2, 95.3〕（11/14例）であった。

有害事象は、92.9%（13/14例）に認められ、主な有害事象は表26のとおりであった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、42.9%（6/14例、サイトメガロウイルス感染再燃、心肺不全、心臓内血栓、心膜炎、腸壁気腫症、血小板減少症、スチル病、若年性ミオクロニーてんかん及び発疹各1例、重複あり）に認められ、サイトメガロウイルス感染再燃については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、28.6%（4/14例）に認められた。

表 26 2例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例（14例）
発疹	4 (28.6)
下痢	3 (21.4)
サイトメガロウイルス感染再燃	3 (21.4)
高血糖	3 (21.4)
高血圧	3 (21.4)
頭痛	2 (14.3)
注射部位反応	2 (14.3)

例数（%）

7.2 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2-3:NI-0501-14 試験コホート1(2021年12月～2025年6月))

高用量GC投与で効果不十分な、sJIA又はAOSDに伴うMAS患者（表27）（目標症例数25例²⁴⁾を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が日本、イタリア、チェコ等の12の国又は地域で実施された。

²³⁾ 6例がプロトコルに従い10回の本剤投与を受けた。7例が治験責任医師の評価に従いMAS寛解のため早期に本剤投与を終了した。1例が臨床状態に基づいて治療期間を延長し17回の本剤投与を受けた。

²⁴⁾ 主要評価項目である治験薬投与開始後8週時の完全奏効割合について、本剤の期待値を70%、閾値を40%としたとき、片側有意水準2.5%の下、正確二項検定で検出力80%を達成するために必要な症例数として25例が設定された。

表 27 主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞	
1.	活動性 MAS 診断時に生後 6 カ月以上 80 歳以下
2.	以下のいずれかに該当する sJIA 又は AOSD に伴う MAS を有し、標準治療に従った GC による治療を要する患者 ・ sJIA の診断が確定している、又は sJIA 発症時に MAS が発現した患者では sJIA に関する CARRA 基準 (Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64: 1001-10) に基づき sJIA が強く推定される ・ Yamaguchi らによる AOSD の分類基準 (J Rheumatol 1992; 19: 424-30) に基づき AOSD と診断されている
3.	以下の定義を満たし、リウマチ性疾患の専門医により活動性を有する MAS と診断された患者 ・ 血清フェリチン値が 684 ng/mL 超、かつ以下の a～d のいずれか 2 つを満たし、発熱を呈する患者 (sJIA に伴う MAS の 2016 年 EULAR/ACR 分類基準 (Arthritis Rheumatol 2016; 68: 566-76)) a. 血小板数減少 ($181 \times 10^9/L$ 以下) b. AST 値上昇 (48 U/L 超) c. トリグリセリド値上昇 (156 mg/dL 超) d. 低フィブリノゲン血症 (360 mg/dL 以下)
4.	各医療機関の標準治療 (3 日間連続での 30 mg/kg メチルプレドニゾロンパルス療法を含むが必須とはされなかった) に従った、以下に推奨する高用量 GC 静脈内投与に対して効果不十分である患者 ・ 3 日間以上の投与 (ただし、患者の状態又は臨床検査値が急激に悪化した場合は、高用量 GC の静脈内投与開始から 3 日を過ぎなくても組入れ可能) ・ プレドニゾロン換算で 2 mg/kg/日以上 (又は 30 kg 以上の患者では 60 mg/日以上若しくは成人では 1 g/日以上)
＜主な除外基準＞	
1.	pHLH で現れる既知の原因遺伝子変異の存在若しくはパーフォリンの発現異常及び CD107a 脱顆粒アッセイにより確認された、又は家族歴を有することにより確認された pHLH 患者
2.	悪性腫瘍が確認されている患者
3.	治験薬投与開始時にカナキマブ、JAK 阻害薬、TNF 阻害薬又はトシリズマブによる治療を受けている
4.	治験薬投与開始時にアナキンラ 4 mg/kg/日超の投与を継続している
5.	過去 1 カ月間に MAS に対してエトボシド投与を受けている

用法・用量は、本剤 6 mg/kg を初回静脈内投与し、初回投与後 16 日目まで 3 mg/kg を 3 日間ごと、以降の 2 週間は 3 mg/kg を週 2 回静脈内投与 (容量に応じて 1～2 時間かけて点滴静注) することとされた¹⁸⁾。標準的な投与期間は 4 週間 (計 10 回投与) とされたが、MAS の完全奏効を達成した場合、治験担当医師の判断で投与期間の短縮が可能¹⁹⁾であった。また、効果不十分な場合²⁰⁾、投与間隔の短縮、用量の増量又は 4 週間を超えて投与することが可能であった。試験期間中に MAS の再発又は再活性化が認められた場合、本剤の再投与が可能とされた。

本剤投与期間中、シクロスポリン、メトトレキサート及びアナキンラ²¹⁾の使用は許容されたが、トシリズマブ、カナキマブ、TNF 阻害薬及び JAK 阻害薬の使用は禁止された。また、治験実施計画書第 1 版では、帯状疱疹に対する予防接種歴がない限り予防措置²⁵⁾が必須とされたが、第 2 版以降、治験担当医師の判断で予防措置の実施を考慮することとされ、帯状疱疹ウイルス感染症について安全監視を行い、発症がみられた場合には適切に対処することとされた。

治験薬が 1 回以上投与された 25 例²⁶⁾全例が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

試験中止例は 8.0% (2/25 例) に認められ、試験中止理由は死亡 2 例であった。

有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 2 例であり、試験中止例は認められなかった。

²⁵⁾ 帯状疱疹ワクチンの接種又はアシクロビルによる予防投与とされた。

²⁶⁾ 8 例がプロトコルに従い 10 回の本剤投与を受けた。4 例が治験責任医師の評価に従い MAS 寛解のため早期に本剤投与を終了した。2 例が MAS 寛解以外の理由 (有効性欠如及び死亡各 1 例) で早期に本剤投与を終了した。11 例が臨床状態に基づいて治療期間を延長した。投与間隔の短縮は 8 例、投与量の変更は 9 例で行われた。本剤の再投与を受けたのは 4 例であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始後 8 週時の完全奏効（定義は 10 項参照）を達成した患者の割合 [96%CI²⁷⁾] は 44.0 [23.7, 65.9] % (11/25 例) であり、96%CI の下限値は事前に規定された閾値有効率 40%²⁸⁾を下回った。

有害事象は、96.0% (24/25 例) に認められ、主な有害事象は表 28 のとおりであった。

死亡は、8.0% (2/25 例、多臓器機能不全症候群及びショック各 1 例) に認められ、多臓器機能不全症候群については治験薬との因果関係は否定されなかった²⁹⁾。

投与中止に至った有害事象は、4.0% (1/25 例、肺炎) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は、72.0% (18/25 例、スチル病 6 例、肺炎 5 例、状態悪化 4 例、サイトメガロウイルス感染、帯状疱疹及び肺動脈性肺高血圧症各 2 例、サイトメガロウイルス感染再燃、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、医療機器関連敗血症、真菌感染、胃腸炎、消化管感染、潜伏結核、誤嚥性肺炎、ライノウイルス感染、敗血症、発熱、無力症、カテーテル留置部位出血、多臓器機能不全症候群、腹膜腔出血、腸出血、腸管穿孔、空腸穿孔、亜イレウス、嘔吐、咳嗽、呼吸困難、自然気胸、顆粒球減少症、リンパ節症、アナフィラキシー反応、移植片対宿主病、酸素飽和度低下、心膜炎、高トランスアミナーゼ血症、脊椎骨折、顔面麻痺及びショック各 1 例、重複あり) に認められ、サイトメガロウイルス感染及び肺炎各 2 例、帯状疱疹、潜伏結核、敗血症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、多臓器機能不全症候群及び肺動脈性肺高血圧症各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は 60.0% (15/25 例) に認められた。

表 28 10%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (25 例)	事象名	本剤投与例 (25 例)
スチル病	12 (48.0)	嘔吐	4 (16.0)
状態悪化	8 (32.0)	帯状疱疹	3 (12.0)
発熱	7 (28.0)	鼻炎	3 (12.0)
貧血	7 (28.0)	好中球減少症	3 (12.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	6 (24.0)	COVID-19	3 (12.0)
咳嗽	6 (24.0)	上腹部痛	3 (12.0)
肺炎	5 (20.0)	間質性肺疾患	3 (12.0)
血小板減少症	5 (20.0)	発疹	3 (12.0)
サイトメガロウイルス感染	4 (16.0)	胃腸炎	3 (12.0)
白血球減少症	4 (16.0)	蕁麻疹	3 (12.0)
頭痛	4 (16.0)	例数 (%)	

²⁷⁾ Clopper-Pearson 法。なお、16 例の組入れが終了した時点で、早期有効中止を目的とした中間解析を有意水準両側 1%で実施する計画であった。結果として、中間解析では早期中止の判断がなされなかったため、Bonferroni の方法による仮説検定の多重性の調整法を用いて、最終解析の有意水準は両側 4%と設定され、それに対応する 96%CI が採用された。

²⁸⁾ 試験計画時に入手可能であった MAS に対する治療実態を調査した公表文献 (Arthritis Rheumatol 2014; 66: 3160-9、Rheumatol Int 2016; 36: 1421-9) の報告に基づき、GC 単独治療のみが実施された割合を GC 単独治療により有効性が得られる割合であると仮定して、40%と設定された。

²⁹⁾ スクリーニング時に肝病変、間質性肺炎及び肺動脈性肺高血圧症を合併する 51 歳外国人男性に生じた MAS であり、第 28 病日まで本剤の投与を受けたが顕著な改善を認めず、第 52 病日に肺動脈性肺高血圧症の悪化、敗血症及び呼吸困難が出現し第 56 病日に多臓器機能不全症候群で死亡した。併用薬として GC、メトトレキサート及びアナキンラが使用された。本剤の最終投与は最初の事象発現日の 24 日前であった。治験担当医師は、多臓器機能不全症候群について治験薬と関連ありと判断し、多臓器機能不全症候群のその他の要因の可能性として、本試験の原疾患とその悪化、並びに GC、メトトレキサート及びアナキンラの併用を挙げた。治験依頼者は、本試験の対象疾患 AOSD で既知の合併症である肺動脈性肺高血圧症及び間質性肺疾患が本事象の寄与因子と考えられ、これらに加えて継続中の免疫抑制治療 (高用量 GC を含む) が、本事象及び不良な臨床経過のその他の要因と考えられるとして治験薬と関連なしと判断した。

日本人部分集団における有害事象は、100% (2/2 例、感覚鈍麻、上腹部痛、鉄欠乏性貧血、ビタミンC 欠乏、肉離れ、顆粒球減少症、不眠症、サイトメガロウイルス感染及び皮膚乾燥各 1 例、重複あり) に認められた。

死亡、試験中止に至った有害事象及び副作用は、認められなかった。

重篤な有害事象は、50.0% (1/2 例、顆粒球減少症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

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、sJIA 又は AOSD に伴う MAS に係る本剤の開発計画について、以下のように説明している。

sJIA 又は AOSD に伴う MAS の診断基準及び治療方法に国内外で大きな違いは認められておらず (Arthritis Rheumatol 2016; 68: 566-76、Ann Rheum Dis 2023; 82: 1271-85、小児 HLH 診療ガイドライン 2020)、その病態生理は、成人と小児で類似している (Expert Rev Clin Immunol 2017; 13: 1041-7)。また、原疾患である sJIA 及び AOSD は発症年齢の異なる同一病態の疾患であることが指摘されている (Immunol Res 2015; 61: 53-62、Ann Rheum Dis 2024; 83: 1748-61)。本剤の薬物動態及び薬力学についても、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (Sobi.EMAPALUMAB-102 試験及び NI-0501-03 試験) において、明らかな民族差は認められなかった (6.2.1.1 項及び 6.2.1.2 項参照)。

以上の点等から、高用量 GC 投与で効果不十分な、sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (NI-0501-14 試験) において本剤の有効性の検証及び安全性の確認を行い、当該試験成績を中心に臨床データパッケージを構築し、日本人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、NI-0501-14 試験における各設定の根拠等について、以下のように説明している。

● 対象患者及び試験デザインについて

本剤の臨床的位置付けを踏まえると、投与対象は高用量 GC 投与で効果不十分な sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者になると想定されることから、各医療機関の標準治療に従った高用量 GC 投与に対して効果不十分であることが確認された患者を NI-0501-14 試験の対象とした。

原疾患である sJIA 及び AOSD 自体が希少疾患であり、MAS を発症し、さらに高用量 GC 投与で効果不十分な患者は非常に限られることから、プラセボ又は実薬のいずれを対照薬として用いる場合であっても、比較試験を行うことは困難と判断した。そこで、公表文献に基づき GC 単独治療の有効性の推定を行い、本剤投与時の有効性と比較することとし (後述)、NI-0501-14 試験を非盲検非対照試験として計画した。

● 有効性評価項目及び仮説検定の閾値有効率について

MAS において、確立された有効性評価指標は存在しない。NI-0501-06 試験で用いられた有効性評価指標は、ベースライン時の臨床徴候及び症状の消失並びに MAS に関連する臨床検査パラメータの正常化を評価する完全奏効 (定義は 10 項参照) であり、医学専門家から聴取した意見等から、臨床徴候及び症状の消失は 10 cm VAS で 1/10 以下とされ、臨床検査パラメータ正常化は白血球数及び血小板数に関しては LLN 超、LDH、ALT 及び AST に関しては 1.5×ULN 未満、フィブリノゲンに関しては 100 mg/dL

超、フェリチンに関しては 80%以上の低下かつ 2,000 ng/mL 未満への減少と設定されていた。NI-0501-14 試験と NI-0501-06 試験の結果を合わせて本剤の有効性を評価できるよう、両試験の有効性評価指標は同様の設定とすることとした。また、sHLH で治療開始 8 週時点の奏効が全生存期間の予測因子であることが報告されていたこと (BMC Pediatr 2020; 20: 288) も踏まえ、NI-0501-14 試験の主要評価項目は、治験薬投与開始後 8 週時の完全奏効を達成した患者の割合と設定した。

仮説検定の閾値有効率については、試験計画時に入手可能であった MAS に対する治療実態を調査した公表文献 (Arthritis Rheumatol 2014; 66: 3160-9、Rheumatol Int. 2016; 36: 1421-9) の報告に基づき、GC 単独治療のみが実施された割合を GC 単独治療により有効性が得られる割合であると仮定して、40%と設定した。

● 用法・用量について

NI-0501-14 試験における用法・用量は、NI-0501-06 試験における設定と同様とした。なお、NI-0501-06 試験においては、MAS は急速に発症し、短期間で重症化するため、IFN γ を迅速かつ完全に中和することが重要であると考えたことから、pHLH 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 (NI-0501-04 試験³⁰⁾) で得られた本薬、IFN γ 、CXCL9 等の濃度推移データも踏まえ、当該試験よりも高い初回投与量 (6 mg/kg) とし、IFN γ を十分に中和し、CXCL9 等の炎症性サイトカインレベルを正常化すると考えられる維持用量 (3 mg/kg を週 2 回) を設定した。また、患者間で認められる反応性のばらつきにも柔軟に対応するため、治験担当医師の判断により、投与期間の短縮や、投与間隔の短縮・用量の増量・投与期間の延長を可能とした。

機構は、開発計画に関する以上の申請者の説明を了承し、日本人患者が参加した NI-0501-14 試験の成績を中心に、提出された臨床データパッケージにより本剤の sJIA 又は AOSD に伴う MAS 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。

7.R.2 有効性について

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

● 完全奏効達成割合及び各構成要素の推移について

NI-0501-14 試験の主要評価項目である、治験薬投与開始後 8 週時の完全奏効を達成した患者の割合 [96%CI] は 44.0 [23.7, 65.9] % (11/25 例) であり、96%CI の下限値は事前に規定された閾値有効率 40% を下回った (7.2.1 項参照)。しかしながら、閾値有効率の設定に関して、試験計画時に入手可能であった情報は限られていたことから、MAS に対する治療実態を調査した公表文献 (Arthritis Rheumatol 2014; 66: 3160-9、Rheumatol Int 2016; 36: 1421-9) の報告に基づき、GC 単独治療のみが実施された割合を GC 単独治療により有効性が得られる割合であると仮定して 40%と設定しており、NI-0501-14 試験における効果判定基準の定義に基づく有効性の推定ではなかった。その後公表された文献では、GC 単独療法での治療成功率は 12.5~14%に留まる旨が報告されており (Rheumatology (Oxford) 2025; 64: 32-44、Int J

³⁰⁾ pHLH 患者対象の非盲検非対照試験であり、初回 1 mg/kg、以降 3 日ごと 3 又は 6 mg/kg (独立データモニタリング委員会の合意下では最大 10 mg/kg) の用量で 8 週間本薬を静脈内投与することとされた。

Rheum Dis 2023; 26: 938-45)、これらの報告を踏まえると閾値有効率を 40%と設定したことは適切ではなかった可能性がある。

NI-0501-14 試験及び NI-0501-06 試験において、完全奏効の定義に含まれる 8 つの評価項目 (VAS による臨床的活動性消失の達成、白血球数、血小板数、LDH、ALT、AST、フィブリノゲン及びフェリチン) のそれぞれの成績は表 29 のとおりであり、いずれの評価項目についても投与期間を通じて改善する傾向が認められた。NI-0501-14 試験において治験薬投与開始後 8 週時に完全奏効を達成しなかった 14 例のうち、7 例は治験担当医師により臨床的寛解 (VAS $\leq$ 1/10) と評価されたものの、LDH のみ又は LDH に加えて 1 項目のみで完全奏効の基準を達成していなかった。sJIA 又は AOSD 患者では、MAS を伴わない場合であっても基礎疾患による炎症状態によって LDH が一定程度上昇することが報告されており (Intern Emerg Med 2023; 18: 2231-43)、当該 7 例では完全奏効の基準は達成しなかったものの、MAS を伴わない場合と同程度の水準までは低下していた。NI-0501-14 試験及び NI-0501-06 試験における完全奏効の定義には、医学専門家との協議を踏まえて LDH を含めたものの、sJIA 又は AOSD に伴う MAS において LDH の上昇は非特異的であると考えられ (RMD Open 2016; 2: e000161、Ann Rheum Dis 2023; 82: 1271-85)、LDH を MAS 改善の評価基準として含めることには議論の余地があると考えられる。

表 29 完全奏効の定義に含まれる各評価項目の成績 (達成割合)

	評価項目	ベースライン	4 日時	7 日時	10 日時	25 日時	4 週時	5 週時	6 週時	7 週時	8 週時
NI-0501-14 試験	MAS の臨床的活動性 VAS $\leq$ 1/10	0.0 (0/25)	0.0 (0/25)	12.0 (3/25)	24.0 (6/25)	32.0 (8/25)	36.0 (9/25)	56.0 (14/25)	56.0 (14/25)	64.0 (16/25)	72.0 (18/25)
	白血球数 LLN 超	88.0 (22/25)	96.0 (24/25)	88.0 (22/25)	88.0 (22/25)	84.0 (21/25)	88.0 (22/25)	92.0 (23/25)	92.0 (23/25)	88.0 (22/25)	92.0 (23/25)
	血小板数 LLN 超	56.0 (14/25)	76.0 (19/25)	84.0 (21/25)	84.0 (21/25)	68.0 (17/25)	76.0 (19/25)	80.0 (20/25)	80.0 (20/25)	84.0 (21/25)	80.0 (20/25)
	LDH 1.5 $\times$ ULN 未満	4.0 (1/25)	28.0 (7/25)	40.0 (10/25)	48.0 (12/25)	40.0 (10/25)	52.0 (13/25)	52.0 (13/25)	48.0 (12/25)	52.0 (13/25)	56.0 (14/25)
	ALT 1.5 $\times$ ULN 未満	28.0 (7/25)	32.0 (8/25)	32.0 (8/25)	32.0 (8/25)	44.0 (11/25)	64.0 (16/25)	64.0 (16/25)	64.0 (16/25)	76.0 (19/25)	80.0 (20/25)
	AST 1.5 $\times$ ULN 未満	36.0 (9/25)	48.0 (12/25)	72.0 (18/25)	68.0 (17/25)	76.0 (19/25)	80.0 (20/25)	84.0 (21/25)	84.0 (21/25)	92.0 (23/25)	92.0 (23/25)
	フィブリノゲン 100 mg/dL 超	76.0 (19/25)	88.0 (22/25)	100.0 (25/25)	100.0 (25/25)	84.0 (21/25)	92.0 (23/25)	84.0 (21/25)	88.0 (22/25)	88.0 (22/25)	88.0 (22/25)
	フェリチン 80%以上の低下、かつ 2,000 ng/mL 未満への減少 ^{a)}	28.0 (7/25)	28.0 (7/25)	32.0 (8/25)	36.0 (9/25)	64.0 (16/25)	60.0 (15/25)	72.0 (18/25)	60.0 (15/25)	64.0 (16/25)	76.0 (19/25)
NI-0501-06 試験	MAS の臨床的活動性 VAS $\leq$ 1/10	0.0 (0/14)	0.0 (0/14)	21.4 (3/14)	21.4 (3/14)	71.4 (10/14)	71.4 (10/14)	64.3 (9/14)	71.4 (10/14)	78.6 (11/14)	100.0 (14/14)
	白血球数 LLN 超	50.0 (7/14)	64.3 (9/14)	57.1 (8/14)	57.1 (8/14)	92.9 (13/14)	92.9 (13/14)	85.7 (12/14)	100.0 (14/14)	78.6 (11/14)	92.9 (13/14)
	血小板数 LLN 超	35.7 (5/14)	57.1 (8/14)	64.3 (9/14)	64.3 (9/14)	85.7 (12/14)	85.7 (12/14)	71.4 (10/14)	85.7 (12/14)	78.6 (11/14)	100.0 (14/14)
	LDH 1.5 $\times$ ULN 未満	7.1 (1/14)	28.6 (4/14)	35.7 (5/14)	50.0 (7/14)	71.4 (10/14)	64.3 (9/14)	71.4 (10/14)	78.6 (11/14)	57.1 (8/14)	85.7 (12/14)
	ALT 1.5 $\times$ ULN 未満	0.0 (0/14)	7.1 (1/14)	7.1 (1/14)	21.4 (3/14)	71.4 (10/14)	64.3 (9/14)	71.4 (10/14)	85.7 (12/14)	78.6 (11/14)	100.0 (14/14)
	AST 1.5 $\times$ ULN 未満	28.6 (4/14)	50.0 (7/14)	64.3 (9/14)	71.4 (10/14)	92.9 (13/14)	100.0 (14/14)	85.7 (12/14)	100.0 (14/14)	85.7 (12/14)	100.0 (14/14)
	フィブリノゲン 100 mg/dL 超	92.9 (13/14)	100.0 (14/14)	100.0 (14/14)	100.0 (14/14)	100.0 (14/14)	100.0 (14/14)	78.6 (11/14)	100.0 (14/14)	71.4 (10/14)	92.9 (13/14)
	フェリチン 80%以上の低下、かつ 2,000 ng/mL 未満への減少 ^{a)}	14.3 (2/14)	14.3 (2/14)	21.4 (3/14)	35.7 (5/14)	92.9 (13/14)	92.9 (13/14)	85.7 (12/14)	92.9 (13/14)	85.7 (12/14)	100.0 (14/14)

% (例数)

a) ベースラインは、2,000 ng/mL 未満に該当する割合を示した

表 30 完全奏効の定義に含まれる各評価項目の成績（実数値）

	評価項目	ベースライン	7 日時	4 週時	5 週時	6 週時	7 週時	8 週時
NI-0501-14 試験	MAS の臨床的 活動性 VAS	6.08±2.029 (25)	3.23±1.900 (24)	2.13±2.046 (23)	1.74±2.338 (21)	1.66±2.227 (22)	1.24±2.119 (21)	0.91±1.490 (23)
	白血球数 (10 ⁹ /L)	10.9±5.65 (25)	12.9±6.23 (25)	11.8±5.75 (23)	11.3±4.30 (23)	13.3±6.13 (23)	11.1±5.30 (23)	10.0±3.80 (22)
	血小板数 (10 ⁹ /L)	205.9±123.05 (25)	306.6±160.75 (25)	301.5±128.92 (23)	312.1±124.85 (23)	349.9±144.03 (23)	332.3±120.17 (23)	350.0±147.56 (22)
	LDH (U/L)	1,415.7±2,263.15 (25)	671.9±447.38 (25)	484.9±245.90 (23)	472.6±195.03 (21)	503.8±250.92 (21)	473.1±257.88 (22)	491.8±302.13 (22)
	ALT (U/L)	418.4±547.81 (25)	147.6±145.28 (25)	54.7±43.32 (23)	40.8±29.26 (23)	41.7±37.27 (23)	35.0±29.75 (23)	36.6±30.35 (23)
	AST (U/L)	280.0±502.43 (25)	53.9±38.10 (25)	36.3±19.24 (23)	32.7±15.84 (23)	32.3±18.42 (23)	27.3±12.69 (23)	29.5±14.07 (23)
	フィブリノゲ ン(mg/dL)	2.0±0.86 (25)	2.8±0.99 (25)	3.5±1.58 (23)	3.1±1.66 (22)	3.3±1.46 (22)	3.2±1.26 (22)	3.2±1.04 (21)
NI-0501-06 試験	フェリチン (ng/mL)	23,942±69,546 (25)	3,483±5,542 (25)	1,291±2,519 (23)	1,500±3,882 (23)	1,297±2,636 (22)	1,118±2,840 (22)	598±1,305 (23)
	MAS の臨床的 活動性 VAS	7.64±2.332 (14)	5.04±3.284 (14)	1.61±2.411 (14)	1.12±1.583 (14)	0.71±0.935 (14)	0.46±0.782 (12)	0.12±0.300 (13)
	白血球数 (10 ⁹ /L)	9.1±8.60 (14)	10.0±7.93 (14)	13.2±5.23 (14)	13.2±6.32 (13)	12.9±5.69 (14)	10.8±3.64 (12)	11.6±5.38 (13)
	血小板数 (10 ⁹ /L)	154.9±125.99 (14)	253.3±169.48 (14)	322.4±135.13 (14)	314.3±163.84 (12)	409.5±248.19 (14)	344.0±142.95 (12)	439.8±187.93 (13)
	LDH (U/L)	2,953.7±3,625.69 (14)	1,153.2±1,154.97 (13)	581.7±151.40 (14)	562.8±135.81 (12)	525.8±136.58 (14)	526.1±164.13 (12)	480.9±116.48 (12)
	ALT (U/L)	537.9±475.24 (14)	293.0±355.48 (14)	57.3±30.59 (14)	44.2±15.00 (13)	39.1±18.99 (14)	39.6±13.90 (12)	28.7±13.36 (13)
	AST (U/L)	514.9±663.54 (14)	124.8±202.29 (14)	31.7±13.97 (14)	26.8±12.59 (12)	26.6±8.80 (14)	27.9±10.10 (12)	28.5±11.37 (13)
	フィブリノゲ ン(mg/dL)	2.2±1.31 (14)	3.0±1.95 (14)	3.0±0.87 (14)	3.1±0.77 (11)	3.4±1.17 (14)	3.1±0.69 (10)	3.2±0.82 (12)
	フェリチン (ng/mL)	47,588±62,567 (14)	8,485±9,469 (14)	1,587±4,858 (14)	712.5±1,964 (13)	374±880 (14)	172±281 (12)	119±158 (13)

平均値±標準偏差（例数）

- 投与頻度の変更及び投与量の増減量について

NI-0501-14 試験及び NI-0501-06 試験において、MAS の完全奏効を達成した場合、治験担当医師の判断で投与期間の短縮が可能であり、また、効果不十分な場合、投与間隔の短縮、用量の増量又は規定の 4 週間を超える投与が可能であった。増量による臨床効果は必ずしも明らかではないものの、NI-0501-14 試験において用量が増量された 8 例について、3 例は治験薬投与開始後 8 週時まで完全奏効を達成した。投与間隔の短縮に関しては、有効性に明らかな影響は認められなかった。

- 奏効の持続について

NI-0501-14 試験において治験薬投与開始後 6 カ月時に完全奏効が持続していたのは 7 例のみであった。ただし、本剤投与終了後の長期的な奏効の持続は、基礎疾患である sJIA 又は AOSD の病勢コントロールの影響を受けるため、慎重な解釈を要する。NI-0501-14 試験及び NI-0501-06 試験のいずれかの時点で完全奏効を達成した患者において、その後 MAS の再発が認められたのは 12.1% (4/33 例) であり、再発は本剤の最終投与から 3～6 カ月の間に認められた。

- GC 減量効果について

NI-0501-14 試験及び NI-0501-06 試験における週平均 GC 用量の経時的推移は表 31 のとおりであった。また、ベースラインにおける週平均 GC 用量の 50%以上の減量又は MAS 発現前の用量までの減量を治

験薬投与開始後 8 週時までのいずれかの時点で達成した患者は 60.0% (15/25 例) であり、達成するまでの期間の中央値は 5.0 週であった。

表 31 週平均 GC 用量の経時的推移 (mg/kg/日)

	ベースライン	1 週時	2 週時	3 週時	4 週時	5 週時	8 週時
NI-0501-14 試験 (25 例)	3.956 [0.23, 33.84]	3.185 [0.24, 22.58]	2.381 [0.00, 22.76]	1.653 [0.00, 7.40]	1.299 [0.00, 23.73]	0.975 [0.00, 4.13] ^{a)}	0.648 [0.00, 2.43] ^{a)}
NI-0501-06 試験 (14 例)	12.029 [0.75, 30.36]	5.928 [0.85, 16.72]	2.314 [0.43, 6.64]	1.801 [0.37, 2.93]	1.358 [0.31, 2.32]	1.009 [0.30, 1.73]	0.558 [0.25, 1.34]

中央値 [範囲]

● 部分集団における有効性について

NI-0501-14 試験及び NI-0501-06 試験における患者背景別の主要評価項目の成績は、表 32 のとおりであった。AOSD を原疾患とする集団において完全奏効の達成が認められていないが、例数が限られており、4 例中 2 例では部分奏効が認められている。AOSD と sJIA が発症年齢の異なる同一病態の疾患であると考えられている (Immunol Res 2015; 61: 53-62、Ann Rheum Dis 2024; 83: 1748-61) ことを踏まえると、AOSD に伴う MAS に対する本剤の有効性が否定されるものではないと考えられる。そのほか、患者数が限られる部分集団もあり一部の結果の解釈には注意を要するものの、多くの部分集団で全体集団と概ね同様の傾向が認められた。

表 32 患者背景別の主要評価項目の成績

		NI-0501-14 試験	NI-0501-06 試験
全体集団		44.0 (11/25)	71.4 (10/14)
年齢	17 歳未満	52.9 (9/17)	69.2 (9/13)
	17 歳以上	25.0 (2/8)	100 (1/1)
原疾患	sJIA	52.4 (11/21)	71.4 (10/14)
	AOSD	0.0 (0/4)	—
性別	男性	50.0 (2/4)	100 (4/4)
	女性	42.9 (9/21)	60.0 (6/10)
地域	欧州・英国	47.4 (9/19)	72.7 (8/11)
	北米	33.0 (1/3)	66.7 (2/3)
	日本	50.0 (1/2)	—
	中国	0.0 (0/1)	—
ベースライン時の臓器障害 ^{a)}	あり	35.3 (6/17)	—
	なし	62.5 (5/8)	—
ベースライン時の生物製剤の使用 ^{b)}	あり	42.9 (9/21)	66.7 (6/9)
	なし	50.0 (2/4)	80.0 (4/5)
試験中の生物製剤の併用	あり	38.1 (8/21)	70.0 (7/10)
	なし	75.0 (3/4)	75.0 (3/4)

% (例数)、—: 該当なし

a) 肺又は肝病変とされた

b) 生物製剤の治療を受けていない又は生物製剤のウォッシュアウトを行った

機構は、以下のように考える。

NI-0501-14 試験において、主要評価項目である治験薬投与開始後 8 週時の完全奏効を達成した患者の割合に関して、事前に規定された閾値有効率 40%に対する統計学的な有意差は認められなかった。しかしながら、sJIA 又は AOSD に伴う MAS が希少な疾患であり、追加で臨床試験を実施することは困難であることを前提として、申請者が説明する以下の点等を考慮すると、高用量 GC で効果不十分な sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

- NI-0501-14 試験において、治験薬投与開始後 8 週時には 72.0% (18/25 例) の患者が治験担当医師により臨床的寛解 ($VAS \leq 1/10$) と評価され、その他の完全奏効の定義に含まれた 7 つの評価項目 (白血球数、血小板数、LDH、ALT、AST、フィブリノゲン及びフェリチン) においても投与期間を通じて改善する傾向が認められたこと (表 29 及び表 30)。
- NI-0501-14 試験において本剤投与開始から 8 週時に完全奏効を達成しなかった 14 例のうち、7 例は治験担当医師により臨床的寛解 ($VAS \leq 1/10$) と評価されたものの、LDH のみ又は LDH に加えて 1 項目のみで完全奏効の基準を達成していなかった。しかしながら、sJIA 又は AOSD 患者では、MAS を伴わない場合であっても基礎疾患による炎症状態によって LDH が一定程度上昇することが報告されており、当該 7 例では完全奏効の基準は達成しなかったものの、MAS を伴わない場合と同程度の水準までは低下していたこと。
- 事後的な検討でありその解釈には限界があるものの、GC 単独療法で想定される治療成功率が 12.5 ~40%程度である (Arthritis Rheumatol 2014; 66: 3160-9、Int J Rheum Dis 2023; 26: 938-45 等) ことを踏まえると、NI-0501-14 試験において認められた本剤投与時の臨床的寛解を GC 単独治療により達成できる可能性は低いと考えられること。
- AOSD を原疾患とする集団において完全奏効の達成が認められていないが、検討例数は限られており、4 例中 2 例では部分奏効が認められていることに加え、AOSD と sJIA が発症年齢の異なる同一病態の疾患であると考えられている (Immunol Res 2015; 61: 53-62、Ann Rheum Dis 2024; 83: 1748-61) ことから、AOSD に伴う MAS に対する本剤の有効性が否定されるものではないと考えられること。

また、NI-0501-14 試験に組み入れられた日本人患者は極めて限られるものの、2 例中 1 例で完全奏効を達成しており、日本人患者に対する本剤の有効性も期待できると判断した。ただし、本剤の投与終了後に一部の患者で MAS の再発が認められていることも踏まえ、本剤に関する十分な知識を有し、sJIA 又は AOSD に伴う MAS の診断及び治療に精通した医師のもとで本剤を使用する旨の注意喚起を行うことが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者における本剤の安全性について、NI-0501-14 試験、NI-0501-06 試験及び NI-0501-05 試験³¹⁾に基づき、以下のように説明している。

NI-0501-14 試験及び NI-0501-06 試験の治験薬投与開始後 8 週時までの本剤の安全性の概要は表 33、主な有害事象は表 34 のとおりであった。認められた有害事象の大部分 (28/36 例) の重症度は、軽度又は中等度であった。死亡に至った有害事象は 5.1% (2/39 例) に認められたが、sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者における死亡率の報告 (sJIA 最大 23%、AOSD 22% (Open Access Rheumatol 2018; 10: 117-28、Clin Rheumatol 2020; 39: 2379-86)) を上回るものではなかった。治験薬との因果関係が否定されない死亡が 1 例 (多臓器機能不全症候群) に認められ、治験担当医師は、多臓器機能不全症候群のその他の要因の可能性として、AOSD に伴う MAS の悪化、並びに GC、メトトレキサート及びアナキンラの併用を挙げ

³¹⁾ NI-0501-06 試験で 4 週間の短期追跡調査を完了した 14 例が登録され、1 年間の追跡調査が行われた。

た。治験依頼者は、治験薬と関連なしと判断し、AOSD で既知の合併症である肺動脈性肺高血圧症及び間質性肺疾患が本事象の寄与因子と考えられ、これらに加えて継続中の免疫抑制治療（高用量 GC を含む）が、本事象及び不良な臨床経過のその他の要因と考えられた旨を説明している。重篤な副作用として、サイトメガロウイルス感染及び肺炎各 2 例、サイトメガロウイルス感染再燃、帯状疱疹、潜伏結核、敗血症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、多臓器機能不全症候群及び肺動脈性肺高血圧症各 1 例（重複あり）が認められた。

表 33 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団、治験薬投与開始後 8 週時まで）

	NI-0501-14 試験 (25 例)	NI-0501-06 試験 (14 例)
総曝露期間 (人・年)	4.1	2.2
有害事象	23 (92.0) 2,470.8	13 (92.9) 2,637.9
重篤な有害事象	7 (28.0) 206.0	6 (42.9) 397.0
死亡	2 (8.0) 49.3	0
投与中止に至った有害事象	1 (4.0) 24.9	0
副作用	12 (48.0) 452.3	4 (28.6) 232.6
重篤な副作用	3 (12.0) 76.6	1 (7.1) 48.4

上段：例数（％）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、人・年の算出に使用する終了日は、最終観察日と試験 61 日目のいずれか早い日とした。

表 34 いずれかの試験で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団、治験薬投与開始後 8 週時まで）

	NI-0501-14 試験 (25 例)	NI-0501-06 試験 (14 例)
貧血	5 (20.0) 145.5	0
サイトメガロウイルス感染再燃	4 (16.0) 106.8	3 (21.4) 160.0
サイトメガロウイルス感染	4 (16.0) 110.8	1 (7.1) 47.1
状態悪化	4 (16.0) 113.6	1 (7.1) 47.7
スチル病	4 (16.0) 106.0	1 (7.1) 48.1
頭痛	3 (12.0) 79.8	2 (14.3) 101.0
白血球減少症	3 (12.0) 83.0	1 (7.1) 48.2
血小板減少症	3 (12.0) 80.1	1 (7.1) 46.9
肺炎	3 (12.0) 78.9	0
腹痛	2 (8.0) 52.5	1 (7.1) 47.4
咳嗽	2 (8.0) 50.5	1 (7.1) 47.1
好中球減少症	2 (8.0) 53.1	1 (7.1) 48.6
発熱	2 (8.0) 52.8	1 (7.1) 48.6
COVID-19	2 (8.0) 50.9	0
ライノウイルス感染	2 (8.0) 51.6	0
ステロイド糖尿病	2 (8.0) 52.5	0
発疹	1 (4.0) 25.2	4 (28.6) 229.4
高血圧	1 (4.0) 24.8	3 (21.4) 166.8
下痢	0	3 (21.4) 161.4
高血糖	0	3 (21.4) 168.3
注射部位反応	0	2 (14.3) 94.7

上段：例数（％）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、人・年の算出に使用する終了日は、最終観察日と試験 61 日目のいずれか早い日とした。

機構は、本剤の薬理作用、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、以下に示す事象について、重点的に検討した。

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。

IFN γ は主に免疫刺激作用及び免疫調節作用に関与する多様な生理的・細胞応答を誘導する。本剤は、IFN γ の生物学的活性の中和作用を有するため、感染症に関連するリスクが高まる可能性がある。

NI-0501-14 試験及び NI-0501-06 試験において、治験薬投与開始後 8 週時まで認められた感染症の発現状況は、表 35 のとおりであった。重篤な感染症は 12.8%（5/39 例、肺炎 2 例、サイトメガロウイルス感染再燃、サイトメガロウイルス感染及び敗血症各 1 例）に認められ、肺炎 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。サイトメガロウイルス関連事象は 35.9%（14/39 例）に認められ、うち 57.1%（8/14 例）は治験薬との因果関係は否定されず、14.3%（2/14 例）は重篤であった。85.7%（12/14 例）がサイトメガロウイルス関連事象に対する治療を受けた。日本人部分集団においても 50.0%（1/2 例）に感染症（サイトメガロウイルス感染、非重篤）が認められた。

表 35 いずれかの試験で 2 例以上に認められた感染症の発現状況 (安全性解析対象集団、治験薬投与開始後 8 週時まで)

	NI-0501-14 試験 (25 例)	NI-0501-06 試験 (14 例)
総曝露期間 (人・年)	4.1	2.2
感染症	16 (64.0) 659.6	6 (42.9) 372.1
サイトメガロウイルス感染再燃	4 (16.0) 106.8	3 (21.4) 160.0
サイトメガロウイルス感染	4 (16.0) 110.8	1 (7.1) 47.1
肺炎	3 (12.0) 78.9	0
COVID-19	2 (8.0) 50.9	0
ライノウイルス感染	2 (8.0) 51.6	0

上段：例数 (%)、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、人・年の算出に用いる終了日は、最終観察日と試験 61 日目のうち、いずれか早い日とした。

なお、NI-0501-06 試験及び NI-0501-14 試験の初期の治験実施計画書においては、本剤投与開始前の带状疱疹に対する予防措置を必須とした (7.1.1 項及び 7.2.1 項参照)。しかしながら、他の免疫不全状態にある集団においてアシクロビル等による带状疱疹の予防は推奨されていないこと (Clin Infect Dis 2007; 44: S1-26、Am J Transplant 2009; 9: S1-155)、本邦及び欧米において当該薬剤が带状疱疹に対する予防の適応を有していないこと、带状疱疹が発生した場合であっても既存の抗ウイルス薬による治療・管理が可能であること等を考慮して、NI-0501-14 試験の治験実施計画書の改訂を行い、本剤投与開始前の带状疱疹に対する予防措置を必須要件から除外した。NI-0501-14 試験において、7 例の患者が带状疱疹の予防措置を受けずに組み入れられ、これらの患者における有害事象の発現割合は予防措置を受けた患者と同程度であり、これらの患者で带状疱疹に関する有害事象は報告されなかった。以上より、本剤の投与に先立つ、带状疱疹等の感染症に対する予防措置を必須とする必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

IFN γ は、マイコバクテリア感染症、带状疱疹、播種性ヒストプラズマ症を含む感染性病原体に対する免疫反応に関与する。本剤は IFN γ 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から、本剤の投与時には感染症の発現に十分注意する必要がある。重篤な感染症の患者には適切な治療が行われるまで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に十分注意し、発症した場合には適切な治療を行うこと等を添付文書等において注意喚起するとともに、感染症を医薬品リスク管理計画における重要な特定されたリスクに設定する必要がある。また、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師のもとで本剤を投与し、本剤の投与に際しては十分なリスク評価と観察を行い、感染症の発現や増悪に注意することを前提として、带状疱疹等の感染症に対する予防措置を必須としないことは受入れ可能である。結核に対しては、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。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 5 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、B 型肝炎ウイルスの再活性化に関する注意喚起を行うことが適切である。

7.R.3.3 注入関連反応

申請者は、本剤投与時の注入関連反応の発現状況について、以下のように説明している。

本剤は抗体製剤であるため、本剤投与時に **infusion reaction** が生じることがあり、投与中又はその後数時間（通常は最初の 24 時間以内）に発生する可能性があることから、**infusion reaction** を医薬品リスク管理計画における重要な潜在的リスクに設定する。NI-0501-14 試験及び NI-0501-06 試験では、それぞれ 24.0%（6/25 例）及び 14.3%（2/14 例）に注入関連反応が認められたが、いずれの事象も非重篤であり、投与中止に至った事象は認められなかった。なお、本剤の臨床試験において、本剤と因果関係が否定されないアナフィラキシー又は重度の過敏症反応は認められていない。

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時における注入関連事象は忍容可能であったものの、臨床試験において発現割合としては一定程度認められたこと、複数の他の抗体製剤において **infusion reaction** が重要な特定されたリスクに設定されていること等を踏まえると、**infusion reaction** を重要な特定されたリスクに設定する必要がある。また、添付文書の重要な基本的注意、重大な副作用の項において注意喚起するとともに、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、適宜医療現場に情報提供を行う必要がある。

以上の 7.R.3.1～7.R.3.3 項における検討を含め、機構は、本剤の sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者における安全性について、以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者に対して本剤投与時に特徴的な有害事象として、**IFN γ** の生物学的活性の中和に関連する感染症（主にサイトメガロウイルス感染、带状疱疹）が挙げられるが、安全性上の重大な懸念は示されておらず、日本人部分集団の安全性情報からも、日本人患者で特に留意すべき事象は示唆されていない。したがって、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のもとで本剤を使用する等、添付文書において適切な注意喚起を行うことで、本剤の安全性は管理可能であると判断した。なお、臨床試験における日本人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。

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果・効能について

機構は、以下のように考える。

提出された資料並びに 7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、高用量 GC で効果不十分な sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者に対する本剤の有効性は期待でき、本剤に特徴的な有害事象として、**IFN γ** の生物学的活性の中和に関連する感染症（主にサイトメガロウイルス感染、带状疱疹）が挙げられるが、適切な注意喚起により管理することで、安全性は許容できる。したがって、本剤を高用量 GC で効果不十分な sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者に対する治療選択肢の一つと位置付け、効果・効果を申請のとおりに「全身型若年性特発性関節炎又は成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群」と設定することは可能と判断した。

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.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。

NI-0501-14 試験及び NI-0501-06 試験における用法・用量を踏まえて、本剤の申請用法・用量を「通常、エマパルマブ（遺伝子組換え）として初回に 6 mg/kg を、その後の 5 回は 3 日ごとに 3 mg/kg を、以降は週 2 回 3 mg/kg を、1 時間以上かけて点滴静注する。なお、臨床症状及び臨床検査所見により適宜調節する。」と設定し、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において「効果不十分な場合には、投与頻度は 2 日に 1 回又は 1 日 1 回に増やすことができる。または、投与量を 3 日間での最大累積投与量 10 mg/kg に増量することができる。」等を記載することとした。加えて、添付文書の用法・用量に関連する注意の項では、増量により状態の改善が認められた場合には増量前の用量に減量を検討すること、最大用量を投与しても治療反応がみられない場合には本剤の投与中止を検討すること、及び MAS に対する治療が不要となった場合には本剤の投与を中止することを注意喚起する。

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、NI-0501-14 試験及び NI-0501-06 試験における設定に基づき用法・用量を設定するとの申請者の説明は理解可能である。また、NI-0501-14 試験及び NI-0501-06 試験において生後 6 カ月未満の小児における成績は得られていないが、疾患の重篤性及び治療選択肢が限られる現状に鑑み、新生児を含む 18 歳以下の pHLH 患者のデータも含めた臨床薬理的検討（6.R.4 項参照）を踏まえ、生後 6 カ月未満の小児も含めた用法・用量を設定することは可能と判断した。

ただし、NI-0501-14 試験及び NI-0501-06 試験において、3 日間の累積投与量として 10 mg/kg を超えた場合の本剤の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤の sJIA 又は AOSD に伴う MAS に対する用法・用量は「通常、エマパルマブ（遺伝子組換え）として初回に 6 mg/kg を、その後の 5 回は 3 日ごとに 3 mg/kg を、以降は週 2 回 3 mg/kg を、1 時間以上かけて点滴静注する。なお、臨床症状及び臨床検査所見により適宜調節できるが、3 日間の累積投与量として 10 mg/kg を上限とする。」（申請時より下線部追加）と設定することが適切と判断した。なお、臨床試験において用量調節を行った患者は限られていることから、製造販売後の調査等において、投与頻度の変更及び投与量の増減量による影響を含め、使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性に係る情報を収集し、得られた情報を医療現場へ適切に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、国内での治験症例数が極めて限られていることを踏まえ、国内の使用実態下における副作用発現状況についての更なる情報収集が必要であるとして、製造販売後に一般使用成績調査（全例調査）を実施することが適切と考える旨を説明している。

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、高用量 GC で効果不十分な sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者に対する本剤の有効性は期待でき、本剤に特徴的な有害事象として、IFN γ の生物学的活性の中和に関連する感染症（主にサイトメガロウイルス感染、带状疱疹）が挙げられるが、適切な注意喚起により管理することで、安全性は許容できる。しかしながら、NI-0501-14 試験において本剤の有効性は統計学的には検証されていないことや、日本人患者や AOSD に伴う MAS 患者における成績及び本剤の投与量又は投与間隔を調節時の成績等が極めて限られることを踏まえ、使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性に係る情報を収集するために、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ことが適切と判断した。

また、本剤に関する十分な知識を有し、sJIA 又は AOSD に伴う MAS の診断及び治療に精通した医師のもとで使用されること、重篤な感染症等の副作用発現時には感染症治療の知識・経験を有する医師と連携して対応することが重要である。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の全身型若年性特発性関節炎又は成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。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。本品目は全身型若年性特発性関節炎又は成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、製造販売後の調査等において、使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性について、さらに検討する必要があると考える。

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等の定義は以下のとおりである。

項目	定義
完全奏効	MAS の臨床的活動性消失 (10 cm VAS で 1/10 以下) かつ以下の 7 つの MAS に関連するパラメータ全ての正常化 ① 白血球数 LLN 超 ② 血小板数 LLN 超 ③ LDH が 1.5×ULN 未満 ④ ALT が 1.5×ULN 未満 ⑤ AST が 1.5×ULN 未満 ⑥ フィブリノゲンが 100 mg/dL 超 ⑦ フェリチン値がスクリーニング又はベースライン時の値 (高い方) から 80%以上の低下、かつ 2,000 ng/mL 未満への減少

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) 又は「微生物学的および血清学的検査」に分類される事象 (HLGT)
注入関連反応	本剤注入開始後 24 時間以内に発現し、治験担当医師により本剤と関連ありと判断された全ての有害事象のうち、「感染症および寄生虫症」、「先天性、家族性および遺伝性障害」、「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)」、「製品の問題」、「社会環境」及び「外科および内科処置」の SOC を除く。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 8 月 12 日

申請品目

[販 売 名] ガミファント点滴静注液 50 mg
[一 般 名] エマパルマブ（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 12 月 12 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専門委員から支持されるとともに、高用量 GC で効果不十分の基準をより明確にする必要があり、適正使用に当たっては投与対象及び投与量調節の判断に十分留意する必要があるとの意見や、AOSD に伴う MAS 患者や低月齢の小児患者における情報を含め製造販売後に更なる知見を集積する必要があるとの意見等が示された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本剤に関する十分な知識を有し、sJIA 又は AOSD に伴う MAS の診断及び治療に精通した医師のもとで本剤が使用されるよう注意喚起することに加え、添付文書の臨床成績の項において臨床試験で有効性及び安全性が検討された患者集団を情報提供すること、並びに本剤投与に際しては患者の状態を慎重に観察し必要最小限の投与量に調節するよう注意喚起を行うことが適切と判断した。また、製造販売後に計画されている一般使用成績調査（全例調査）においては有効性に係る情報も含めて使用実態下における本剤投与時の情報を収集することが適切と判断した。

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た。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 36 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定した上で、表 37 に示す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を実施することが適切と判断し、申請者に対し、一般使用成績調査の骨子（案）を提示するよう求めた。

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・感染症 ・Infusion reaction	・免疫原性 ・B型肝炎ウイルスの再活性化	該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における sJIA 又は AOSD に伴う MAS での有効性		

表 37 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 ・一般使用成績調査	・一般使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

申請者は、表 38 のとおり、本剤が投与された症例のデータが一定数（目標症例数：40 例）集積されるまでの間は、投与症例全例を対象とした一般使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性を検討する旨を説明した。

表 38 一般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投与時の安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者
観察期間	本剤投与開始日から 30 週間
予定症例数	40 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：感染症、Infusion reaction、B型肝炎ウイルスの再活性化 ・患者背景（年齢／月齢、原疾患及びその初回発症時期、本剤投与開始時の MAS 発症時期、過去の MAS 病歴、B型肝炎ウイルス感染の有無、ワクチン接種状況等） ・本剤の投与状況（投与日、投与量、中止理由、観察期間中に再発した MAS に対する本剤再投与情報等） ・本剤以外の治療及び薬剤（原疾患に対する治療薬、MAS に対する前治療薬、併用薬の有無及び理由等） ・臨床検査（白血球数、血小板数、LDH、ALT、AST、フィブリノゲン、フェリチン、トリグリセリド、D-ダイマー、IL-18） ・臨床徴候及び症状 ・有効性評価（本剤投与 8、30 週後又は最終観察時の全般改善度、初回寛解日及び初回改善日、投与 30 週後までに MAS が再発した患者の割合及び再発時期、患者背景別の有効性） ・有害事象（事象名、発現日、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係等） ・妊娠の有無、転帰

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. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後										
11	表 6	8 週 (1 回/週) 30 (mg/kg) 1 日目 雄 5 C _{max} (μg/mL) <u>1,097 (30.3)</u>	8 週 (1 回/週) 30 (mg/kg) 1 日目 雄 5 C _{max} (μg/mL) <u>1,087 (30.3)</u>										
27	1	フェリチンに関しては 80%以上の低下 <u>又は</u> 2,000 ng/mL 未満	フェリチンに関しては 80%以上の低下 <u>かつ</u> 2,000 ng/mL 未満への減少										
頁	行	修正前											
28	表 29	表 39 完全奏効の定義に含まれる各評価項目の成績 (達成割合)											
			評価項目	ベース ライン	4 日時	7 日時	10 日 時	25 日 時	4 週時	5 週時	6 週時	7 週時	8 週時
		NI-0501-14 試験	フェリチン 80%以上低下、 <u>又は</u> 2,000 ng/mL 未 満 ^{a)}	28.0 (7/25)	<u>52.0</u> (13/25)	<u>72.0</u> (18/25)	<u>76.0</u> (19/25)	<u>84.0</u> (21/25)	<u>84.0</u> (21/25)	<u>84.0</u> (21/25)	<u>76.0</u> (19/25)	<u>80.0</u> (20/25)	<u>88.0</u> (22/25)
		NI-0501-06 試験	フェリチン 80%以上低下、 <u>又は</u> 2,000 ng/mL 未 満 ^{a)}	14.3 (2/14)	<u>50.0</u> (7/14)	<u>71.4</u> (10/14)	<u>78.6</u> (11/14)	92.9 (13/14)	92.9 (13/14)	85.7 (12/14)	<u>100.0</u> (14/14)	85.7 (12/14)	100.0 (14/14)
		% (例数)											
		a) ベースラインは、2,000 ng/mL 未満に該当する割合を示した											
		修正後											
		表 40 完全奏効の定義に含まれる各評価項目の成績 (達成割合)											
			評価項目	ベース ライン	4 日時	7 日時	10 日 時	25 日 時	4 週時	5 週時	6 週時	7 週時	8 週時
		NI-0501-14 試験	フェリチン 80%以上の低下、 <u>かつ</u> 2,000 ng/mL 未 満への減少 ^{a)}	28.0 (7/25)	<u>28.0</u> (7/25)	<u>32.0</u> (8/25)	<u>36.0</u> (9/25)	<u>64.0</u> (16/25)	<u>60.0</u> (15/25)	<u>72.0</u> (18/25)	<u>60.0</u> (15/25)	<u>64.0</u> (16/25)	<u>76.0</u> (19/25)
		NI-0501-06 試験	フェリチン 80%以上の低下、 <u>かつ</u> 2,000 ng/mL 未 満への減少 ^{a)}	14.3 (2/14)	<u>14.3</u> (2/14)	<u>21.4</u> (3/14)	<u>35.7</u> (5/14)	92.9 (13/14)	92.9 (13/14)	85.7 (12/14)	<u>92.9</u> (13/14)	85.7 (12/14)	100.0 (14/14)
		% (例数)											
		a) ベースラインは、2,000 ng/mL 未満に該当する割合を示した											
頁	行	修正前	修正後										
38	表	⑦ フェリチン値がスクリーニング若しくはベ ースラインの値 (いずれか高い方) から 80%以 上低下、又は 2,000 ng/mL 未満	⑦ フェリチン値がスクリーニング <u>又は</u> ベ ースライン時の値 (高い方) から 80%以上 <u>の</u> 低下、 かつ 2,000 ng/mL 未満への減少										

3. 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又は成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群

(申請時より変更なし)

[用法・用量]

通常、エマパルマブ (遺伝子組換え) として初回に 6 mg/kg を、その後の 5 回は 3 日ごとに 3 mg/kg を、以降は週 2 回 3 mg/kg を、1 時間以上かけて点滴静注する。なお、臨床症状及び臨床検査所見により適宜調節できるが、3 日間の累積投与量として 10 mg/kg を上限とする。

(申請時より下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AOSD	Adult onset Still's disease	成人発症スチル病
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-xh}	AUC up to x hours after dose	投与後 0 時間から x 時間までの AUC
AUC _{tau,ss}	AUC for a dosing interval at steady-state	定常状態における投与間隔の AUC
AUC _{last}	AUC from 0 to last measurable concentration	定量可能な最終時点までの AUC
C1q	Complement component 1q	補体成分 1q
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance	－
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	Capillary electrophoresis sodium dodecyl sulphate	キャピラリー SDS 電気泳動
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CXCL	C-X-C motif chemokine ligand	C-X-C モチーフケモカインリガンド
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EB ウイルス	Epstein-Barr virus	エプスタインバーウイルス
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%作用発現濃度
EFD	Embryo-fetal development	胚・胎児発生
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMCV	Encephalomyocarditis virus	脳心筋炎ウイルス
EOPC	End of production cells bank	生産培養終了時の細胞齢を超えて培養されたセルバンク
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
FEED	Fertility and early embryonic development	受胎能及び着床までの初期胚発生
GC	Glucocorticoid	糖質コルチコイド

GP-HPLC	Gel permeation-high performance liquid chromatography	ゲルろ過クロマトグラフィー
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
HLH	Hemophagocytic lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症
IC ₅₀	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q5A(R2) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について（令和 7 年 1 月 9 日付け医薬薬審発 0109 第 3 号）
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 Q5E 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）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 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）
IFN γ	Interferon gamma	インターフェロン γ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
K _D	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
LCMV	Lymphocytic choriomeningitis virus	リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	Lower limit of normal	正常下限
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
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
NZW	New Zealand White	—
pHLH	Primary HLH	一次性 HLH
PPND	Pre- and postnatal development	出生前及び出生後の発生
Q	Intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
RH	Relative humidity	相対湿度
RP-HPLC	Reverse phase high-performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー

sHLH	Secondary HLH	二次性 HLH
sJIA	Systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
SLE	Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SOC	System organ class	器官別大分類
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
$t_{1/2}$	Terminal half-life	終末相半減期
t_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	Upper limit of normal	正常上限
V_1	Volume of distribution for central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V_2	Volume of distribution for peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
V_d	Volume of distribution	分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態における分布容積
VAS	Visual analog scale	—
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
若年性特発性 関節炎診療ガイドライン 2024-25 年版	—	日本リウマチ学会 若年性特発性関節炎診療ガイドライン 2024-2025 年版、一般社団法人日本リウマチ学会
小児 HLH 診療ガイドライン 2020	—	小児 HLH 診療ガイドライン 2020 Ver. 1.0、日本小児血液・がん学会
本剤	—	ガミファント点滴静注液 50 mg
本薬	—	エマパルマブ

※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。