

**イラリス特定使用成績調査  
(CACZ885G1401, 全身型若年性特発性関節炎)  
の最終集計結果（再審査結果通知書受領前）**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、イラリス特定使用成績調査（CACZ885G1401, 全身型若年性特発性関節炎）の最終集計結果（再審査結果通知書受領前）を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイトに掲載致しました。

＜留意点＞

- 2018 年 7 月～2024 年 12 月の間で収集された情報です
- 調査は終了しておりますが、薬機法 14 条の 4 に定められる再審査は終了しておりません
- 安全性情報を掲載しています

添付文書：2025 年 3 月改訂（第 3 版）※ 抜粋

【効能又は効果】

- 全身型若年性特発性関節炎

【用法及び用量】

〈全身型若年性特発性関節炎〉

通常、カナキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 4mg/kg を、4 週毎に皮下投与する。  
1 回最高用量は 300mg とする。

**※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。**

## 目次

|                           |    |
|---------------------------|----|
| 目次                        | 2  |
| 表一覧                       | 3  |
| 1 調査の要約                   | 4  |
| 2 略号一覧                    | 6  |
| 3 結果                      | 6  |
| 3.1 症例構成                  | 6  |
| 3.2 患者背景                  | 7  |
| 3.3 本剤の投与状況               | 11 |
| 3.3.1 本剤の中止状況             | 12 |
| 3.4 安全性                   | 13 |
| 3.4.1 有害事象の発現状況           | 13 |
| 3.4.2 重篤な有害事象の発現状況        | 15 |
| 3.4.3 副作用の発現状況            | 17 |
| 3.4.4 重篤な副作用の発現状況         | 19 |
| 3.4.5 本剤の投与中止に至った副作用の発現状況 | 21 |
| 3.4.6 死亡                  | 22 |
| 3.4.7 安全性検討事項             | 23 |
| 3.4.8 臨床検査値               | 28 |
| 3.4.9 患者要因別の安全性の解析        | 29 |
| 3.4.10 特別な背景を有する患者        | 30 |
| 3.5 有効性                   | 32 |
| 3.6 その他の解析                | 32 |
| 3.6.1 身長及び体重              | 32 |
| 3.6.2 入院状況及び外来受診状況        | 32 |
| 4 考察                      | 33 |
| 4.1 調査結果の概要及び考察           | 33 |
| 4.1.1 安全性                 | 33 |
| 4.1.2 有効性                 | 35 |
| 4.2 調査方法等の限界              | 36 |
| 4.3 結果の解釈                 | 36 |
| 4.4 一般化可能性                | 36 |
| 5 その他の情報                  | 36 |
| 6 結論                      | 36 |
| 7 付録                      | 37 |

## 表一覧

|            |                                                                  |    |
|------------|------------------------------------------------------------------|----|
| Table 3-1  | 症例構成 .....                                                       | 7  |
| Table 3-2  | 人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例） .....                                  | 8  |
| Table 3-3  | 本剤の投与状況（安全性解析対象症例） .....                                         | 12 |
| Table 3-4  | 中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例） .....                                  | 12 |
| Table 3-5  | 2 例以上に認められた有害事象（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....                      | 13 |
| Table 3-6  | 重篤な有害事象の発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....                         | 15 |
| Table 3-7  | 副作用の発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....                             | 17 |
| Table 3-8  | 重篤な副作用の発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....                          | 20 |
| Table 3-9  | 本剤の投与中止に至った副作用の発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....                  | 21 |
| Table 3-10 | 死亡症例の一覧（安全性解析対象症例） .....                                         | 23 |
| Table 3-11 | 安全性検討事項（有害事象及び副作用）の発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例） .....                   | 23 |
| Table 3-12 | MAS に該当した有害事象（安全性解析対象症例） .....                                   | 26 |
| Table 3-13 | 患者要因別の副作用発現症例数及び発現割合、並びにカテゴリー内オッズ比（安全性解析対象症例） .....              | 29 |
| Table 7-1  | 各安全性検討事項の定義 .....                                                | 37 |
| Table 7-2  | 本剤の休薬に至った症例の内訳（安全性解析対象症例） .....                                  | 38 |
| Table 7-3  | 有害事象の発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....                            | 38 |
| Table 7-4  | 安全性検討事項（副作用）の発現状況（初発）（安全性解析対象症例） .....                           | 43 |
| Table 7-5  | 年齢〔小児（15 歳未満／以上）〕別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....           | 43 |
| Table 7-6  | 年齢〔小児（18 歳未満／以上）〕別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....          | 45 |
| Table 7-7  | 合併症（肝機能障害）別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....                  | 51 |
| Table 7-8  | 前治療薬としてカナキマブを使用していた症例／新規投与例別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） ..... | 53 |
| Table 7-9  | 身長 SD スコアの推移（安全性解析対象症例のうち 15 歳以下の症例） .....                       | 55 |
| Table 7-10 | SJIA 治療のための入院の状況（安全性解析対象症例） .....                                | 56 |
| Table 7-11 | 外来頻度（安全性解析対象症例） .....                                            | 56 |

## 1 調査の要約

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 調査の標題   | イラリス皮下注用 150 mg, イラリス皮下注射液 150 mg 特定使用成績調査 (SJIA, CACZ885G1401)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| NIS の種類 | NIS with Primary Data Collection; Novartis Drug NIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| キーワード   | 日本, カナキマブ (遺伝子組換え), SJIA, NIS, 製造販売後調査                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 根拠及び背景  | 本調査は, イラリス皮下注用 150 mg 及びイラリス皮下注射液 150 mg (以下, 本剤) が全身型若年性特発性関節炎 (以下, SJIA) の効能の追加承認を受けた後, SJIA 患者に対する本剤使用実態下の安全性及び有効性データを収集し, 再審査申請時に提出するために, 承認時における規制当局の指示に基づき製造販売後調査を実施した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 調査の目的   | SJIA 患者を対象に, 本剤を使用実態下で長期投与したときの安全性及び有効性を検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 調査デザイン  | 多施設共同, 中央登録方式, 全例調査方式, 非対照, 非盲検                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 調査の要件   | 本剤の SJIA の適応追加承認後に, SJIA 治療に対して本剤を使用したすべての患者を対象とした。なお, 本調査の契約締結前に本剤の投与を開始した患者も調査対象症例とし, 契約締結後の症例登録を可能とし, SJIA に対して本剤を投与したすべての患者を本調査へ組み込んだ。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 調査対象集団  | 本剤が SJIA の効能の追加承認を受けた後, SJIA の治療に対して本剤を使用した症例を対象とした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 調査項目    | 患者背景, 既往歴・合併症, 本剤の投与状況, SJIA 悪化による医療機関の受診状況, 薬剤治療及び非薬物療法, 妊娠・授乳, 介入研究 (治験等), PGA, SJIA の主要な疾患特異的徴候・症状, 寛解・再燃, 臨床検査, 身長・体重, 有害事象                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 結果      | <p>【調査の概要】</p> <p>2018 年 7 月 2 日 (適応追加承認日) より本調査を開始し, 2024 年 12 月 20 日に調査を終了した。本調査では, 登録確定症例 (登録のみを除く) 129 例のうち, 収集不能症例 1 例を除いた 128 例の調査票データを固定し, 安全性解析対象症例は 125 例, 有効性解析対象症例は 114 例であった。</p> <p>安全性解析対象症例の本剤の投与開始時の年齢の中央値 (範囲) は 10.0 (1~51) 歳であり, 6 歳以上 12 歳未満 (37.60%) 及び 12 歳以上 20 歳未満 (32.80%) で約 70% を占めた。男性の割合は 43.20% (54/125 例), 女性の割合は 56.80% (71/125 例) であった。PGA 別の割合は, 重度が 4.80%, 中等度が 13.60%, 軽度が 25.60%, 及び軽微が 20.00% であった。</p> <p>本剤の投与期間 (休薬含む) の中央値 (範囲) は 710.0 (1~729) 日, 本剤の総投与回数の中央値 (範囲) は 25.0 (1~29) 回であった。</p> <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>副作用の発現割合は 28.00% (35/125 例) であった。PT 別で発現割合が最も高かった副作用は血球貪食性リンパ組織球症 (4.00%) であり, 次いで上気道の炎症 (3.20%), 及びスチル病 (2.40%) であった。</li></ul> |

- 前治療薬としてカナキマブを使用していた患者（治験からの継続例及び SJIA 以外に対するカナキマブ使用歴のある患者）での初回発現時期別の副作用の発現状況では、副作用発現時期及び PT 別の内訳に特筆すべき傾向はみられなかった。新規投与例では、本剤の投与開始後早期に最も多くの副作用が発現し、PT 別で 2 例以上に発現した副作用は、4 週未満で白血球数減少（2/114 例）、24 週以上 36 週未満で扁桃炎及び上気道の炎症（各 2/111 例）であった。
- 重篤な副作用の発現割合は 17.60%（22/125 例）であった。PT 別で発現割合が最も高かった重篤な副作用は血球貪食性リンパ組織球症（4.00%）であり、次いで菌血症、伝染性単核症、クローン病、及びスチル病（各 1.60%）であった。重篤な副作用の転帰は、大部分が回復又は軽快であり、管理可能な事象であった。
- 本剤の投与中止に至った副作用の発現割合は 7.20%（9/125 例）であった。PT 別ではクローン病が 1.60%（2 例）であり、その他の事象はいずれも 1 例のみの発現であった。
- 本剤と関連ありと判断された死亡が 1 例報告された。本症例は 4 歳の女性で、本剤の 6 回目投与（初回投与から 139 日目）の同日にエプスタイン・バーウイルス感染を発現し、初回投与から 176 日目〔最終（6 回目）投与から 38 日目〕に死亡した。
- 各安全性検討事項の副作用の発現割合は、「感染症（日和見感染を含む）」が 11.20%、「MAS」（すべて血球貪食性リンパ組織球症）が 4.00%、「肝機能障害」が 2.40%、及び「好中球減少」が 1.60%であった。「ショック、アナフィラキシー」及び「悪性腫瘍」に該当する事象は発現しなかった。血球貪食性リンパ組織球症の転帰はすべて回復又は軽快であった。
- 患者要因別の安全性の解析では、安全性に影響を及ぼすと考えられる患者要因は認められなかった。
- 特別な背景を有する患者のうち、肝機能障害を有する患者及び前治療薬としてカナキマブを使用していた患者の副作用の発現割合はそれぞれ 44.44%（4/9 例）及び 36.36%（4/11 例）であり、対応する部分集団〔それぞれ肝機能障害を有しない患者（26.72%、31/116 例）及び新規投与例（27.19%、31/114 例）〕と比べて高い傾向が認められた。これらの部分集団に認められた副作用の転帰はいずれも回復又は軽快であり、対応する部分集団と比べて PT ごとの内訳に特段の傾向はなかった。
- 安全性に関する探索的評価として身長及び体重への本剤投与の影響を検討したが、いずれにおいても観察期間を通じて異常変動は認められず、本剤による懸念は示唆されなかった。
- 安全性に関する探索的評価として入院状況及び外来受診状況を検討したが、入院状況及び外来受診状況への本剤による懸念すべき影響は示唆されなかった。

**【有効性】**

有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

|           |                                                                                                |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 結論        | 本調査での長期投与による安全性成績に特段懸念すべき事項は認められなかった。本調査結果からは、追加の措置を講じる必要はないと考えた。有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。 |
| 製造販売承認取得者 | ノバルティスファーマ株式会社                                                                                 |

## 2 略号一覧

| 略号       | 省略していない表現（英）                                                                                        | 省略していない表現（日）           |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| BMI      | body mass index                                                                                     | 体格指数                   |
| CI       | confidence interval                                                                                 | 信頼区間                   |
| DMARDs   | disease modified anti-rheumatic-drugs                                                               | 疾患修飾性抗リウマチ薬            |
| EB       | Epstein Barr                                                                                        | エプスタイン・バー              |
| ESR      | erythrocyte sedimentation rate                                                                      | 赤血球沈降速度                |
| GPSP     | Good Post-marketing Study Practice                                                                  | 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準 |
| ICH      | International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議            |
| IL       | interleukin                                                                                         | インターロイキン               |
| MAS      | macrophage activation syndrome                                                                      | マクロファージ活性化症候群          |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition                                       | ICH 国際医薬用語集 日本語版       |
| MTX      | methotrexate                                                                                        | メトトレキサート               |
| NIS      | Non-interventional Study                                                                            | 非介入試験                  |
| PGA      | physician global assessment of disease activity                                                     | 医師による疾患活動性の全般的評価       |
| PT       | preferred term                                                                                      | 基本語                    |
| SAA      | serum amyloid A                                                                                     | 血清アミロイド A              |
| SD       | standard deviation                                                                                  | 標準偏差                   |
| SDV      | source data verification                                                                            | 原資料と症例報告書の照合           |
| SJIA     | systemic juvenile idiopathic arthritis                                                              | 全身型若年性特発性関節炎           |
| SMQ      | standardised MedDRA queries                                                                         | MedDRA 標準検索式           |
| SOC      | system organ class                                                                                  | 器官別大分類                 |

## 3 結果

本章では、本調査の開始日（2018 年 7 月 2 日）から調査終了日（2024 年 12 月 20 日）までに得られたデータに基づき、本調査の最終解析結果を詳述した。

### 3.1 症例構成

本調査では、71 施設から患者が登録され、登録確定症例（登録のみを除く）129 例のうち、収集不能症例 1 例を除いた 128 例の調査票データを固定した。このうち適応外使用の 3 例を除外し

た 125 例を安全性解析対象症例とした。有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例からカナキヌマブの使用歴がある 11 例を除外した 114 例とした (Table 3-1)。

安全性及び有効性の解析対象除外症例の一覧を添付資料：解析結果 Listing AS\_L001 に示した。

**Table 3-1 症例構成**

| 解析対象             | n   |
|------------------|-----|
| 登録施設             | 71  |
| 登録確定症例（登録のみを除く）  | 129 |
| 登録のみ症例           | 41  |
| 調査票未収集症例         | 1   |
| 収集不能*            | 1   |
| 調査票収集中 (再調査中を含む) | 0   |
| 調査票固定施設          | 58  |
| 調査票固定症例          | 128 |
| 安全性解析対象除外症例      | 3   |
| 適応外使用の症例         | 3   |
| 安全性解析対象症例        | 125 |
| 有効性解析対象除外症例      | 11  |
| カナキヌマブ使用歴有りの症例   | 11  |
| 有効性解析対象症例        | 114 |

Source : Table AS\_T001

転院症例の施設は転院前後でそれぞれカウントした。

転院症例については転院前後を合わせて 1 例とカウントした。

- 登録症例数（転院症例紐付前）：194 例

- 調査票回収症例数（転院症例紐付前）：148 例

\* 1 冊も収集できない症例

## 3.2 患者背景

安全性解析対象症例における本剤の投与開始時の年齢の中央値（範囲）は 10.0（1～51）歳であり、6 歳以上 12 歳未満（37.60%）及び 12 歳以上 20 歳未満（32.80%）で約 70%を占めた。女性の割合は 56.80%（71/125 例）であり、男性の割合は 43.20%（54/125 例）であった。体重の中央値（範囲）は 31.30（11.0～71.3）kg であった。SJIA の罹病期間の中央値（範囲）は 48.03（0.4～410.2）ヵ月であった。PGA 別の割合は、重度が 4.80%，中等度が 13.60%，軽度が 25.60%，及び軽微が 20.00%であった。MAS の既往歴を有する患者の割合は 7.20%であった。原疾患に対する前治療薬（生物学的製剤）の割合は、トシリズマブが 80.00%と最も多くを占め、次いでカナキヌマブが 8.00%（いずれも国内臨床試験からの移行例），アダリムマブが 3.20%であった (Table 3-2)。

**Table 3-2** 人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）

| 背景要因                               | 安全性解析対象症例<br>N=125 |
|------------------------------------|--------------------|
| 性別 - n (%)                         |                    |
| 男                                  | 54 (43.20)         |
| 女                                  | 71 (56.80)         |
| 年齢 (歳)                             |                    |
| 症例数                                | 125                |
| 平均値 (標準偏差)                         | 11.4 (7.36)        |
| 中央値                                | 10.0               |
| 最小値 - 最大値                          | 1 - 51             |
| 年齢カテゴリー - n (%)                    |                    |
| 2 歳未満                              | 1 (0.80)           |
| 2 歳以上 4 歳未満                        | 9 (7.20)           |
| 4 歳以上 6 歳未満                        | 16 (12.80)         |
| 6 歳以上 12 歳未満                       | 47 (37.60)         |
| 12 歳以上 20 歳未満                      | 41 (32.80)         |
| 20 歳以上                             | 11 (8.80)          |
| 年齢（小児/日本） - n (%)                  |                    |
| 15 歳未満                             | 99 (79.20)         |
| 15 歳以上                             | 26 (20.80)         |
| 年齢（小児/EU） - n (%)                  |                    |
| 18 歳未満                             | 102 (81.60)        |
| 18 歳以上                             | 23 (18.40)         |
| 本剤使用理由 - n (%)                     |                    |
| 全身型若年性特発性関節炎 (SJIA)                | 125 (100.00)       |
| その他                                | 0 (0.00)           |
| 罹病期間 (ヵ月)                          |                    |
| 症例数                                | 117                |
| 平均値 (標準偏差)                         | 67.88 (71.137)     |
| 中央値                                | 48.03              |
| 最小値 - 最大値                          | 0.4 - 410.2        |
| 罹病期間カテゴリー - n (%)                  |                    |
| 6 ヶ月以下                             | 18 (14.40)         |
| 6 ヶ月超 4 年未満                        | 40 (32.00)         |
| 4 年以上                              | 59 (47.20)         |
| 不明・未記載                             | 8 (6.40)           |
| 合併症 - n (%)                        |                    |
| なし                                 | 67 (53.60)         |
| あり                                 | 58 (46.40)         |
| 合併症：活動性又は再発性の細菌、真菌又はウイルス感染 - n (%) |                    |
| なし                                 | 125 (100.00)       |

| 背景要因                     | 安全性解析対象症例<br>N=125 |
|--------------------------|--------------------|
| あり                       | 0 (0.00)           |
| 合併症：肝機能障害 - n (%)        |                    |
| なし                       | 116 (92.80)        |
| あり                       | 9 (7.20)           |
| 合併症：腎機能障害 - n (%)        |                    |
| なし                       | 123 (98.40)        |
| あり                       | 2 (1.60)           |
| 既往歴 - n (%)              |                    |
| なし                       | 91 (72.80)         |
| あり                       | 34 (27.20)         |
| 既往歴：悪性腫瘍 - n (%)         |                    |
| なし                       | 123 (98.40)        |
| あり                       | 2 (1.60)           |
| 既往歴：MAS - n (%)          |                    |
| なし                       | 116 (92.80)        |
| あり                       | 9 (7.20)           |
| 身長 (cm)                  |                    |
| 症例数                      | 113                |
| 平均値 (標準偏差)               | 126.15 (22.697)    |
| 中央値                      | 125.90             |
| 最小値 - 最大値                | 83.0 - 172.2       |
| 体重 (kg)                  |                    |
| 症例数                      | 117                |
| 平均値 (標準偏差)               | 33.68 (15.517)     |
| 中央値                      | 31.30              |
| 最小値 - 最大値                | 11.0 - 71.3        |
| 体重カテゴリー - n (%)          |                    |
| 25 kg 以下                 | 42 (33.60)         |
| 25 kg 超 50 kg 以下         | 55 (44.00)         |
| 50 kg 超 75 kg 以下         | 20 (16.00)         |
| 75 kg 超                  | 0 (0.00)           |
| 不明・未記載                   | 8 (6.40)           |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |                    |
| 症例数                      | 113                |
| 平均値 (標準偏差)               | 19.91 (4.660)      |
| 中央値                      | 18.80              |
| 最小値 - 最大値                | 13.1 - 47.1        |

| 背景要因                            | 安全性解析対象症例<br>N=125 |
|---------------------------------|--------------------|
| 原疾患に対する前治療薬 - n (%)             |                    |
| なし                              | 7 (5.60)           |
| あり                              | 118 (94.40)        |
| 原疾患に対する前治療薬：経口ステロイド剤 - n (%)    |                    |
| なし                              | 56 (44.80)         |
| あり                              | 69 (55.20)         |
| 原疾患に対する前治療薬：カナキヌマブ - n (%)      |                    |
| なし                              | 115 (92.00)        |
| あり                              | 10 (8.00)          |
| 原疾患に対する前治療薬：トシリズマブ - n (%)      |                    |
| なし                              | 25 (20.00)         |
| あり                              | 100 (80.00)        |
| 原疾患に対する前治療薬：エタネルセプト - n (%)     |                    |
| なし                              | 124 (99.20)        |
| あり                              | 1 (0.80)           |
| 原疾患に対する前治療薬：アダリムマブ - n (%)      |                    |
| なし                              | 121 (96.80)        |
| あり                              | 4 (3.20)           |
| 原疾患に対する前治療薬：アバタセプト - n (%)      |                    |
| なし                              | 123 (98.40)        |
| あり                              | 2 (1.60)           |
| 原疾患に対する前治療薬：その他の生物学的製剤 - n (%)  |                    |
| なし                              | 123 (98.40)        |
| あり                              | 2 (1.60)           |
| 原疾患に対する前治療薬：DMARDs - n (%)      |                    |
| なし                              | 68 (54.40)         |
| あり                              | 57 (45.60)         |
| 原疾患に対する前治療薬：MTX - n (%)         |                    |
| なし                              | 91 (72.80)         |
| あり                              | 34 (27.20)         |
| 原疾患に対する前治療薬：タクロリムス - n (%)      |                    |
| なし                              | 105 (84.00)        |
| あり                              | 20 (16.00)         |
| 原疾患に対する前治療薬：その他の DMARDs - n (%) |                    |
| なし                              | 100 (80.00)        |
| あり                              | 25 (20.00)         |
| 併用薬（本剤投与開始時） - n (%)            |                    |
| なし                              | 9 (7.20)           |
| あり                              | 111 (88.80)        |
| 不明・未記載                          | 5 (4.00)           |

| 背景要因                             | 安全性解析対象症例<br>N=125 |
|----------------------------------|--------------------|
| 併用薬：経口ステロイド剤（本剤投与開始時） - n (%)    |                    |
| なし                               | 30 (24.00)         |
| あり                               | 89 (71.20)         |
| 不明・未記載                           | 6 (4.80)           |
| 併用薬：DMARDs（本剤投与開始時） - n (%)      |                    |
| なし                               | 52 (41.60)         |
| あり                               | 70 (56.00)         |
| 不明・未記載                           | 3 (2.40)           |
| 併用薬：MTX（本剤投与開始時） - n (%)         |                    |
| なし                               | 87 (69.60)         |
| あり                               | 37 (29.60)         |
| 不明・未記載                           | 1 (0.80)           |
| 併用薬：タクロリムス（本剤投与開始時） - n (%)      |                    |
| なし                               | 100 (80.00)        |
| あり                               | 25 (20.00)         |
| 併用薬：その他の DMARDs（本剤投与開始時） - n (%) |                    |
| なし                               | 91 (72.80)         |
| あり                               | 32 (25.60)         |
| 不明・未記載                           | 2 (1.60)           |
| 疾患活動性の全般的評価（PGA） - n (%)         |                    |
| 徴候及び症状なし                         | 30 (24.00)         |
| 軽微な徴候及び症状                        | 25 (20.00)         |
| 軽度の徴候及び症状                        | 32 (25.60)         |
| 中等度の徴候及び症状                       | 17 (13.60)         |
| 重度の徴候及び症状                        | 6 (4.80)           |
| 不明・未記載                           | 15 (12.00)         |

Source : Table DM\_T001

### 3.3 本剤の投与状況

安全性解析対象症例の本剤の投与期間（休薬含む）の中央値（範囲）は 710.0（1～729）日、本剤の総投与回数（範囲）は 25.0（1～29）回であった（Table 3-3）。

本剤の休薬に至った患者の割合は 9.60%であった。休薬の主な理由は、有害事象及び医師の判断（各 4.00%）であった（Table 7-2）。

**Table 3-3 本剤の投与状況（安全性解析対象症例）**

|                           | 安全性解析対象症例<br>N=125 |
|---------------------------|--------------------|
| 本剤投与期間（休薬含む）*(日)          |                    |
| 症例数                       | 125                |
| 平均値 (標準偏差)                | 619.9 (192.17)     |
| 中央値                       | 710.0              |
| Q1 - Q3                   | 689.0 - 721.0      |
| 最小値 - 最大値                 | 1 - 729            |
| 総曝露期間（PY）                 | 212.2              |
| 本剤投与期間（休薬含む）カテゴリー - n (%) |                    |
| 12 週未満                    | 3 (2.40)           |
| 12 週以上 24 週未満             | 4 (3.20)           |
| 24 週以上 52 週未満             | 11 (8.80)          |
| 52 週以上 104 週未満            | 94 (75.20)         |
| 104 週以上                   | 13 (10.40)         |
| 本剤総投与回数 (回)               |                    |
| 症例数                       | 125                |
| 平均値 (標準偏差)                | 22.1 (6.90)        |
| 中央値                       | 25.0               |
| Q1 - Q3                   | 22.0 - 26.0        |
| 最小値 - 最大値                 | 1 - 29             |
| 本剤総投与回数カテゴリー - n (%)      |                    |
| 5 回未満                     | 3 (2.40)           |
| 5 回以上 10 回未満              | 9 (7.20)           |
| 10 回以上                    | 113 (90.40)        |

Source : Table EX\_T001

\* 本剤総投与期間（休薬含む） = 本剤最終投与日 - 本剤投与開始日 + 1

PY=patient-year

**3.3.1 本剤の中止状況**

安全性解析対象症例のうち、30 例（24.00%）が本剤の投与を中止した。中止理由の主な内訳は、有害事象（原疾患の悪化を含む）が 11.20%、効果不十分が 5.60%、並びに他治療への変更及び治療目的の達成が各 2.40%であった（Table 3-4）。

**Table 3-4 中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例）**

|                 | 安全性解析対象症例<br>N=125<br>n (%) |
|-----------------|-----------------------------|
| 中止/中止理由         |                             |
| 中止              | 30 (24.00)                  |
| 有害事象（原疾患の悪化を含む） | 14 (11.20)                  |
| 効果不十分           | 7 (5.60)                    |

|                        | 安全性解析対象症例 |
|------------------------|-----------|
|                        | N=125     |
| 中止/中止理由                | n (%)     |
| 他治療への変更                | 3 (2.40)  |
| 治療目的の達成                | 3 (2.40)  |
| 有害事象による死亡（原疾患による死亡を含む） | 2 (1.60)  |
| 医師の判断                  | 1 (0.80)  |

Source : Table DS\_T001

中止理由は、症例数の多い順 -> CRF 記載順で表示した。

### 3.4 安全性

#### 3.4.1 有害事象の発現状況

有害事象の発現割合は 72.80% (91/125 例) であった。PT 別の主な有害事象（発現割合が 5.00% 以上）では、スチル病（19.20%）の発現割合が最も高く、次いで上気道の炎症（14.40%）、胃腸炎及び血球貪食性リンパ組織球症（各 8.80%）、COVID-19（8.00%）、及び肝機能異常（7.20%）であった（Table 3-5）。全有害事象の表を Table 7-3 に、一覧を添付資料：解析結果 Listing AE\_L001 に示した。なお、PT「スチル病」はいずれも、調査票では、原疾患の再燃、悪化又は増悪を指す表記として報告された。

**Table 3-5 2 例以上に認められた有害事象（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

|                 | 安全性解析対象症例  |
|-----------------|------------|
| SOC             | N = 125    |
| PT              | n (%)      |
| 合計*             | 91 (72.80) |
| 感染症および寄生虫症      |            |
| 胃腸炎             | 11 (8.80)  |
| COVID-19        | 10 (8.00)  |
| インフルエンザ         | 5 (4.00)   |
| 上咽頭炎            | 4 (3.20)   |
| 気管支炎            | 3 (2.40)   |
| 咽頭炎             | 3 (2.40)   |
| 菌血症             | 2 (1.60)   |
| 蜂巣炎             | 2 (1.60)   |
| エプスタイン・バーウイルス感染 | 2 (1.60)   |
| 膿痂疹             | 2 (1.60)   |
| 伝染性単核症          | 2 (1.60)   |
| マイコプラズマ性肺炎      | 2 (1.60)   |
| 鼻炎              | 2 (1.60)   |
| 皮下組織膿瘍          | 2 (1.60)   |
| 扁桃炎             | 2 (1.60)   |
| ウイルス感染          | 2 (1.60)   |

|                    |  | 安全性解析対象症例  |
|--------------------|--|------------|
| SOC                |  | N = 125    |
| PT                 |  | n (%)      |
| 感染性腸炎              |  | 2 (1.60)   |
| 血液およびリンパ系障害        |  |            |
| リンパ節炎              |  | 2 (1.60)   |
| 免疫系障害              |  |            |
| 血球貪食性リンパ組織球症       |  | 11 (8.80)  |
| 低 $\gamma$ グロブリン血症 |  | 2 (1.60)   |
| 内分泌障害              |  |            |
| 副腎機能不全             |  | 2 (1.60)   |
| 代謝および栄養障害          |  |            |
| 脱水                 |  | 2 (1.60)   |
| 肥満                 |  | 2 (1.60)   |
| 精神障害               |  |            |
| 不眠症                |  | 2 (1.60)   |
| 神経系障害              |  |            |
| 頭痛                 |  | 4 (3.20)   |
| 眼障害                |  |            |
| アレルギー性結膜炎          |  | 3 (2.40)   |
| 血管障害               |  |            |
| 高血圧                |  | 2 (1.60)   |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害      |  |            |
| 上気道の炎症             |  | 18 (14.40) |
| アレルギー性鼻炎           |  | 3 (2.40)   |
| 胃腸障害               |  |            |
| 便秘                 |  | 5 (4.00)   |
| クローン病              |  | 2 (1.60)   |
| 齲歯                 |  | 2 (1.60)   |
| 肝胆道系障害             |  |            |
| 肝機能異常              |  | 9 (7.20)   |
| 皮膚および皮下組織障害        |  |            |
| 湿疹                 |  | 5 (4.00)   |
| 蕁麻疹                |  | 4 (3.20)   |
| 発疹                 |  | 3 (2.40)   |
| 脱毛症                |  | 2 (1.60)   |
| 皮脂欠乏症              |  | 2 (1.60)   |
| 筋骨格系および結合組織障害      |  |            |
| スチル病               |  | 24 (19.20) |
| 関節痛                |  | 5 (4.00)   |
| 関節炎                |  | 4 (3.20)   |
| 骨壊死                |  | 2 (1.60)   |

|                       | 安全性解析対象症例 |
|-----------------------|-----------|
| SOC                   | N = 125   |
| PT                    | n (%)     |
| 滑液嚢腫                  | 2 (1.60)  |
| 腎および尿路障害              |           |
| 血尿                    | 2 (1.60)  |
| 尿管結石症                 | 2 (1.60)  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態     |           |
| 発熱                    | 3 (2.40)  |
| 臨床検査                  |           |
| リンパ球数減少               | 3 (2.40)  |
| 白血球数減少                | 3 (2.40)  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (1.60)  |
| 肝機能検査値上昇              | 2 (1.60)  |
| 傷害、中毒および処置合併症         |           |
| 脊椎圧迫骨折                | 2 (1.60)  |

Source : Table AE\_T001-1 より抜粋

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例としてカウント

\* 合計の発現例数及び発現割合は 1 例のみで発現した PT も含む

SOC は国際合意順, PT は発現割合の降順 -> PT コード順に表示

MedDRA/J version 27.0

### 3.4.2 重篤な有害事象の発現状況

重篤な有害事象の発現割合は 39.20% (49/125 例) であった。PT 別で発現割合が最も高かった事象はスチル病 (13.60%) であり、次いで血球貪食性リンパ組織球症 (8.80%) であった (Table 3-6)。その他の PT 別の重篤な有害事象の発現例数は、いずれも 2 例以下であった。

**Table 3-6 重篤な有害事象の発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

|                   | 安全性解析対象症例  |
|-------------------|------------|
| SOC               | N = 125    |
| PT                | n (%)      |
| 合計                | 49 (39.20) |
| 感染症および寄生虫症        | 15 (12.00) |
| 菌血症               | 2 (1.60)   |
| エプスタイン・バーウイルス感染   | 2 (1.60)   |
| 胃腸炎               | 2 (1.60)   |
| 伝染性単核症            | 2 (1.60)   |
| インフルエンザ           | 2 (1.60)   |
| COVID-19          | 2 (1.60)   |
| 蜂巣炎               | 1 (0.80)   |
| エプスタイン・バーウイルス感染再燃 | 1 (0.80)   |
| 上咽頭炎              | 1 (0.80)   |

|                                |  | 安全性解析対象症例 |
|--------------------------------|--|-----------|
| SOC                            |  | N = 125   |
| PT                             |  | n (%)     |
| 日和見感染                          |  | 1 (0.80)  |
| 歯周炎                            |  | 1 (0.80)  |
| 肺炎                             |  | 1 (0.80)  |
| マイコプラズマ性肺炎                     |  | 1 (0.80)  |
| 腎盂腎炎                           |  | 1 (0.80)  |
| 扁桃炎                            |  | 1 (0.80)  |
| 尿路感染                           |  | 1 (0.80)  |
| ウイルス感染                         |  | 1 (0.80)  |
| 感染性腸炎                          |  | 1 (0.80)  |
| 肺炎球菌感染                         |  | 1 (0.80)  |
| 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） |  | 1 (0.80)  |
| 肛門性器疣贅                         |  | 1 (0.80)  |
| 血液およびリンパ系障害                    |  | 2 (1.60)  |
| 発熱性好中球減少症                      |  | 1 (0.80)  |
| 好中球減少症                         |  | 1 (0.80)  |
| 免疫系障害                          |  | 11 (8.80) |
| 血球貪食性リンパ組織球症                   |  | 11 (8.80) |
| 内分泌障害                          |  | 2 (1.60)  |
| 副腎機能不全                         |  | 2 (1.60)  |
| 代謝および栄養障害                      |  | 1 (0.80)  |
| 脱水                             |  | 1 (0.80)  |
| 高カルシウム血症                       |  | 1 (0.80)  |
| 神経系障害                          |  | 2 (1.60)  |
| 脳出血                            |  | 1 (0.80)  |
| 頭痛                             |  | 1 (0.80)  |
| 心臓障害                           |  | 1 (0.80)  |
| 心膜炎                            |  | 1 (0.80)  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                  |  | 1 (0.80)  |
| 上気道の炎症                         |  | 1 (0.80)  |
| 口腔咽頭痛                          |  | 1 (0.80)  |
| 胃腸障害                           |  | 4 (3.20)  |
| クローン病                          |  | 2 (1.60)  |
| 胃腸出血                           |  | 1 (0.80)  |
| 急性膵炎                           |  | 1 (0.80)  |
| 肝胆道系障害                         |  | 3 (2.40)  |
| 自己免疫性肝炎                        |  | 1 (0.80)  |
| 肝機能異常                          |  | 1 (0.80)  |
| 肝障害                            |  | 1 (0.80)  |

|                   | 安全性解析対象症例  |
|-------------------|------------|
| SOC               | N = 125    |
| PT                | n (%)      |
| 皮膚および皮下組織障害       | 1 (0.80)   |
| アトピー性皮膚炎          | 1 (0.80)   |
| 筋骨格系および結合組織障害     | 20 (16.00) |
| スチル病              | 17 (13.60) |
| 関節炎               | 2 (1.60)   |
| 骨壊死               | 1 (0.80)   |
| 腎および尿路障害          | 3 (2.40)   |
| 尿路結石              | 1 (0.80)   |
| 腎性尿崩症             | 1 (0.80)   |
| 急性腎障害             | 1 (0.80)   |
| 尿管結石症             | 1 (0.80)   |
| 先天性、家族性および遺伝性障害   | 1 (0.80)   |
| 歯原性嚢胞             | 1 (0.80)   |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (1.60)   |
| 発熱                | 2 (1.60)   |
| 臨床検査              | 1 (0.80)   |
| リンパ球数減少           | 1 (0.80)   |
| 白血球数減少            | 1 (0.80)   |
| 傷害、中毒および処置合併症     | 1 (0.80)   |
| 上腕骨骨折             | 1 (0.80)   |

Source : Table AE\_T001-3

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例としてカウント

SOC は国際合意順, PT は発現割合の降順 -> PT コード順に表示

MedDRA/J version 27.0

### 3.4.3 副作用の発現状況

副作用の発現割合は 28.00% (35/125 例) であった。PT 別の主な副作用 (発現割合が 2.00%以上) では、血球貪食性リンパ組織球症 (4.00%) の発現割合が最も高く、次いで上気道の炎症 (3.20%) , 及びスチル病 (2.40%) であった (Table 3-7)。

**Table 3-7 副作用の発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

|            | 安全性解析対象症例  |
|------------|------------|
| SOC        | N = 125    |
| PT         | n (%)      |
| 合計         | 35 (28.00) |
| 感染症および寄生虫症 | 14 (11.20) |
| 菌血症        | 2 (1.60)   |
| 蜂巣炎        | 2 (1.60)   |
| 伝染性単核症     | 2 (1.60)   |

| 安全性解析対象症例                      |          |
|--------------------------------|----------|
| SOC                            | N = 125  |
| PT                             | n (%)    |
| インフルエンザ                        | 2 (1.60) |
| 扁桃炎                            | 2 (1.60) |
| エプスタイン・バーウイルス感染                | 1 (0.80) |
| エプスタイン・バーウイルス感染再燃              | 1 (0.80) |
| 毛包炎                            | 1 (0.80) |
| 胃腸炎                            | 1 (0.80) |
| ウイルス性胃腸炎                       | 1 (0.80) |
| 上咽頭炎                           | 1 (0.80) |
| 肺炎                             | 1 (0.80) |
| マイコプラズマ性肺炎                     | 1 (0.80) |
| 猩紅熱                            | 1 (0.80) |
| 皮下組織膿瘍                         | 1 (0.80) |
| 尿路感染                           | 1 (0.80) |
| ウイルス感染                         | 1 (0.80) |
| 肺炎球菌感染                         | 1 (0.80) |
| 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） | 1 (0.80) |
| 肛門性器疣贅                         | 1 (0.80) |
| 血液およびリンパ系障害                    | 2 (1.60) |
| 発熱性好中球減少症                      | 1 (0.80) |
| リンパ節炎                          | 1 (0.80) |
| 免疫系障害                          | 5 (4.00) |
| 血球貪食性リンパ組織球症                   | 5 (4.00) |
| 耳および迷路障害                       | 1 (0.80) |
| 頭位性回転性めまい                      | 1 (0.80) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                  | 4 (3.20) |
| 上気道の炎症                         | 4 (3.20) |
| 胃腸障害                           | 4 (3.20) |
| クローン病                          | 2 (1.60) |
| 潰瘍性大腸炎                         | 1 (0.80) |
| 悪心                             | 1 (0.80) |
| 肝胆道系障害                         | 3 (2.40) |
| 自己免疫性肝炎                        | 1 (0.80) |
| 肝機能異常                          | 1 (0.80) |
| 肝障害                            | 1 (0.80) |
| 皮膚および皮下組織障害                    | 1 (0.80) |
| 脱毛症                            | 1 (0.80) |
| 発疹                             | 1 (0.80) |
| 筋骨格系および結合組織障害                  | 4 (3.20) |
| スチル病                           | 3 (2.40) |
| 関節炎                            | 1 (0.80) |

|                   |  | 安全性解析対象症例 |
|-------------------|--|-----------|
| SOC               |  | N = 125   |
| PT                |  | n (%)     |
| 腎および尿路障害          |  | 2 (1.60)  |
| 着色尿               |  | 1 (0.80)  |
| 血尿                |  | 1 (0.80)  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 |  | 2 (1.60)  |
| 注射部位反応            |  | 1 (0.80)  |
| 発熱                |  | 1 (0.80)  |
| 臨床検査              |  | 3 (2.40)  |
| 白血球数減少            |  | 2 (1.60)  |
| リンパ球数減少           |  | 1 (0.80)  |
| 好中球数減少            |  | 1 (0.80)  |
| 血清フェリチン増加         |  | 1 (0.80)  |

Source : Table AE\_T001-2

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順 -> PTコード順に表示

MedDRA/J version 27.0

### 3.4.3.1 初回発現時期別の副作用の発現状況（SOC, PT 別）

前治療薬としてカナキマブを使用していた患者（治験からの継続例及び SJIA 以外に対するカナキマブ使用歴のある症例）での初回発現時期別の副作用の発現状況では、副作用発現時期及び PT 別の内訳に特筆すべき傾向はみられなかった。副作用の発現症例数が最も多かった時期は本剤の投与開始後 24 週以上 36 週未満で 2 例（N = 11）であり、PT 別の内訳はウイルス感染及び上気道の炎症が各 1 例であった。その他に 12 週以上 24 週未満で血球貪食性リンパ組織球症が 1 例（N = 11）、36 週以上 48 週未満でスチル病が 1 例（N = 11）にそれぞれ発現した（添付資料：解析結果 Table AE\_T008-2）。

新規投与例では、本剤の投与開始後早期に最も多くの副作用が発現した。副作用の発現症例数が最も多かった時期は投与開始後 4 週未満で 8 例（N = 114）、次いで 4 週以上 12 週未満、12 週以上 24 週未満、及び 72 週以上 84 週未満で各 4 例（それぞれ N = 114, N = 111, 及び N = 93）であった。PT 別で 2 例以上に発現した副作用は、4 週未満で白血球数減少（2 例）（N = 114）、24 週以上 36 週未満で扁桃炎及び上気道の炎症（各 2 例）（N = 111）であった（添付資料：解析結果 Table AE\_T008-2）。

### 3.4.4 重篤な副作用の発現状況

重篤な副作用の発現割合は 17.60%（22/125 例）であった。PT 別で発現割合が最も高かった重篤な副作用は血球貪食性リンパ組織球症（4.00%）であり、次いで菌血症、伝染性単核症、クローン病、及びスチル病（各 1.60%）であった。その他の PT 別の重篤な副作用の発現例数は、いずれも 1 例以下であった。重篤な副作用の転帰は、未回復（クローン病）、死亡（エプスタイン・

バーウイルス感染），不明（自己免疫性肝炎）の各 1 件を除き，いずれの副作用も回復又は軽快であった。転帰が未回復，死亡，又は不明であった重篤な副作用を発現した 3 例の叙述を以下に示す（Table 3-8，添付資料：解析結果 Table AE\_T009-1，Listing DM\_L001，Listing AE\_L001，Listing EX\_L001）。

### クローン病

本症例は 8 歳の女性で，新規投与例，罹病期間は 20.0 ヶ月，MAS 既往歴はなし，合併症は骨粗鬆症及びステロイド糖尿病を有していた。本剤投与開始後 158 日目〔直前（6 回目）の投与から 21 日目〕にクローン病を発現し，治療のための入院を要し，医学的に重要であったことから重篤と判断された。10 回目の投与後に本剤投与を中止し，処置（対処療法）を実施した。転帰は未回復であった。本剤との因果関係は関連ありで，本剤以外に疑われる要因はなかった。

### エプスタイン・バーウイルス感染

本症例は死亡例であり，3.4.6 項に叙述を記載した。

### 自己免疫性肝炎

本症例は 9 歳の女性で，新規投与例，罹病期間は 51.9 ヶ月，MAS 既往歴はなし，合併症はなかった。本剤投与開始後 676 日目〔直前（17 回目）の投与から 21 日目〕に自己免疫性肝炎を発現し，治療のための入院を要したことから重篤と判断された。本剤の投与を中止し，処置（対処療法）を実施した。転帰は不明であった。本剤との因果関係は関連ありで，本剤以外に疑われる要因は不明であった。

**Table 3-8 重篤な副作用の発現状況（SOC，PT 別）（安全性解析対象症例）**

| SOC<br>PT         | 安全性解析対象症例        |
|-------------------|------------------|
|                   | N = 125<br>n (%) |
| 合計                | 22 (17.60)       |
| 感染症および寄生虫症        | 10 (8.00)        |
| 菌血症               | 2 (1.60)         |
| 伝染性単核症            | 2 (1.60)         |
| 蜂巣炎               | 1 (0.80)         |
| エプスタイン・バーウイルス感染   | 1 (0.80)         |
| エプスタイン・バーウイルス感染再燃 | 1 (0.80)         |
| 胃腸炎               | 1 (0.80)         |
| インフルエンザ           | 1 (0.80)         |
| 肺炎                | 1 (0.80)         |
| マイコプラズマ性肺炎        | 1 (0.80)         |
| 扁桃炎               | 1 (0.80)         |
| 尿路感染              | 1 (0.80)         |

|                                | 安全性解析対象症例 |
|--------------------------------|-----------|
| SOC                            | N = 125   |
| PT                             | n (%)     |
| ウイルス感染                         | 1 (0.80)  |
| 肺炎球菌感染                         | 1 (0.80)  |
| 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） | 1 (0.80)  |
| 肛門性器疣贅                         | 1 (0.80)  |
| 血液およびリンパ系障害                    | 1 (0.80)  |
| 発熱性好中球減少症                      | 1 (0.80)  |
| 免疫系障害                          | 5 (4.00)  |
| 血球貪食性リンパ組織球症                   | 5 (4.00)  |
| 胃腸障害                           | 2 (1.60)  |
| クローン病                          | 2 (1.60)  |
| 肝胆道系障害                         | 2 (1.60)  |
| 自己免疫性肝炎                        | 1 (0.80)  |
| 肝障害                            | 1 (0.80)  |
| 筋骨格系および結合組織障害                  | 3 (2.40)  |
| スチル病                           | 2 (1.60)  |
| 関節炎                            | 1 (0.80)  |
| 臨床検査                           | 1 (0.80)  |
| リンパ球数減少                        | 1 (0.80)  |
| 白血球数減少                         | 1 (0.80)  |

Source : Table AE\_T001-4

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順 -> PTコード順に表示

MedDRA/J version 27.0

### 3.4.5 本剤の投与中止に至った副作用の発現状況

本剤の投与中止に至った副作用の発現割合は 7.20% (9/125 例) であった。PT 別ではクローン病が 1.60% (2 例) であり、その他はすべて 1 例のみで発現した (Table 3-9)。

**Table 3-9 本剤の投与中止に至った副作用の発現状況（SOC，PT 別）（安全性解析対象症例）**

|                 | 安全性解析対象症例 |
|-----------------|-----------|
| SOC             | N = 125   |
| PT              | n (%)     |
| 合計              | 9 (7.20)  |
| 感染症および寄生虫症      | 2 (1.60)  |
| エプスタイン・バーウイルス感染 | 1 (0.80)  |
| 伝染性単核症          | 1 (0.80)  |

| 安全性解析対象症例     |          |
|---------------|----------|
| SOC           | N = 125  |
| PT            | n (%)    |
| 免疫系障害         | 1 (0.80) |
| 血球貪食性リンパ組織球症  | 1 (0.80) |
| 胃腸障害          | 3 (2.40) |
| クローン病         | 2 (1.60) |
| 潰瘍性大腸炎        | 1 (0.80) |
| 肝胆道系障害        | 2 (1.60) |
| 自己免疫性肝炎       | 1 (0.80) |
| 肝障害           | 1 (0.80) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.80) |
| スチル病          | 1 (0.80) |

Source : Table AE\_T001-6

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順 -> PTコード順に表示

MedDRA/J version 27.0

### 3.4.6 死亡

死亡は2例に認められた。以下に詳細を示す（Table 3-10）。

- 番号：001（25歳，男性）

本症例は，新規投与例で，MAS（医師報告用語：EB ウイルス関連血球貪食症候群）の既往歴，並びに血球貪食性リンパ組織球症及び肝障害の合併症を有していた。SJIA の罹患期間は 231.6 ヶ月であり，原疾患に対する前治療薬として，経口ステロイド剤及びトシリズマブを使用していた。（添付資料：解析結果 Listing DM\_L001）。

本症例は，本剤の初回投与後 19 日目に日和見感染を，25 日目に脳出血を発現し，最終（初回）投与から 85 日目に死亡した。これらの事象はいずれも本剤との関連なしと調査担当医師により判断された。本剤以外に疑われる要因として，日和見感染は免疫低下のため，脳出血は不明と報告された（添付資料：解析結果 Listing AE\_L001, Listing AE\_L002, Listing EX\_L001）。

- 番号：002（4歳，女性）

本症例は，新規投与例で，MAS の既往歴はないが，川崎病，血球貪食性リンパ組織球症，及び高血圧の合併症を有していた。SJIA の罹患期間は 4.2 ヶ月であり，原疾患に対する前治療薬はなかった（添付資料：解析結果 Listing DM\_L001）。

本症例は，本剤の 6 回目投与（初回投与から 139 日目）の同日にエプスタイン・バーウイルス感染を発現し，初回投与から 176 日目〔最終（6 回目）投与から 38 日目〕に死亡した。本事象は本剤と関連ありと報告された。本剤以外に疑われる要因は報告されなかった（添付資料：解析結果 Listing AE\_L001, Listing AE\_L002, Listing EX\_L001）。

**Table 3-10 死亡症例の一覧（安全性解析対象症例）**

| 番号  | 年齢/性別 | 事象名<br>(医師記載/PT)            | 発現時期<br>(日) | 死亡までの<br>日数 | 転帰 | 因果関係 |
|-----|-------|-----------------------------|-------------|-------------|----|------|
| 001 | 25/男  | 日和見感染症/<br>日和見感染            | 19          | 67          | 死亡 | 0    |
|     |       | 脳出血/<br>脳出血                 | 25          | 61          | 死亡 | 0    |
|     |       |                             |             |             |    |      |
| 002 | 4/女   | EB ウィルス/<br>エプスタイン・バーウイルス感染 | 139         | 38          | 死亡 | 1    |

Source : Listing AE\_L002

発現時期：本剤投与開始日を Day 1 とした。

死亡までの日数：有害事象の発現日を Day 1 とし，死亡に至るまでの日数

因果関係：本剤との因果関係，0=関連なし，1=関連あり

MedDRA/J version 27.0

**3.4.7 安全性検討事項**

本調査では，医薬品リスク管理計画書（提出日：2018年7月6日）で重要な特定されたリスクとした「感染症（日和見感染を含む）」及び「好中球減少」，並びに重要な潜在的リスクとした「ショック，アナフィラキシー」，「悪性腫瘍」，「肝機能障害」，及び「MAS」を安全性検討事項とし，本剤のリスクを包括的に評価した。各安全性検討事項の定義を Table 7-1 に示した。各安全性検討事項の副作用の発現割合は，「感染症（日和見感染を含む）」が 11.20%，「MAS」が 4.00%，「肝機能障害」が 2.40%，及び「好中球減少」が 1.60%であった。「ショック，アナフィラキシー」及び「悪性腫瘍」に該当する事象は発現しなかった（Table 3-11）。

**Table 3-11 安全性検討事項（有害事象及び副作用）の発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例）**

| 安全性検討事項<br>PT     | 安全性解析対象症例<br>N = 125 |              |
|-------------------|----------------------|--------------|
|                   | 有害事象<br>n (%)        | 副作用<br>n (%) |
| 重要な特定されたリスク       | -                    | -            |
| 感染症 (日和見感染を含む)    | 47 (37.60)           | 14 (11.20)   |
| 菌血症               | 2 (1.60)             | 2 (1.60)     |
| 蜂巣炎               | 2 (1.60)             | 2 (1.60)     |
| 伝染性単核症            | 2 (1.60)             | 2 (1.60)     |
| インフルエンザ           | 5 (4.00)             | 2 (1.60)     |
| 扁桃炎               | 2 (1.60)             | 2 (1.60)     |
| エプスタイン・バーウイルス感染   | 2 (1.60)             | 1 (0.80)     |
| エプスタイン・バーウイルス感染再燃 | 1 (0.80)             | 1 (0.80)     |
| 毛包炎               | 1 (0.80)             | 1 (0.80)     |
| 胃腸炎               | 11 (8.80)            | 1 (0.80)     |
| ウイルス性胃腸炎          | 1 (0.80)             | 1 (0.80)     |

| 安全性検討事項<br>PT | 安全性解析対象症例<br>N = 125 |              |
|---------------|----------------------|--------------|
|               | 有害事象<br>n (%)        | 副作用<br>n (%) |
| 上咽頭炎          | 4 (3.20)             | 1 (0.80)     |
| 肺炎            | 1 (0.80)             | 1 (0.80)     |
| マイコプラズマ性肺炎    | 2 (1.60)             | 1 (0.80)     |
| 猩紅熱           | 1 (0.80)             | 1 (0.80)     |
| 皮下組織膿瘍        | 2 (1.60)             | 1 (0.80)     |
| 尿路感染          | 1 (0.80)             | 1 (0.80)     |
| ウイルス感染        | 2 (1.60)             | 1 (0.80)     |
| 肺炎球菌感染        | 1 (0.80)             | 1 (0.80)     |
| 気管支炎          | 3 (2.40)             | 0 (0.00)     |
| カンピロバクター胃腸炎   | 1 (0.80)             | 0 (0.00)     |
| 膿痂疹           | 2 (1.60)             | 0 (0.00)     |
| 日和見感染         | 1 (0.80)             | 0 (0.00)     |
| 中耳炎           | 1 (0.80)             | 0 (0.00)     |
| 爪囲炎           | 1 (0.80)             | 0 (0.00)     |
| 歯周炎           | 1 (0.80)             | 0 (0.00)     |
| 咽頭炎           | 3 (2.40)             | 0 (0.00)     |
| 誤嚥性肺炎         | 1 (0.80)             | 0 (0.00)     |
| 膿疱            | 1 (0.80)             | 0 (0.00)     |
| 腎盂腎炎          | 1 (0.80)             | 0 (0.00)     |
| 鼻炎            | 2 (1.60)             | 0 (0.00)     |
| レンサ球菌性扁桃炎     | 1 (0.80)             | 0 (0.00)     |
| β 溶血性レンサ球菌感染  | 1 (0.80)             | 0 (0.00)     |
| 感染性腸炎         | 2 (1.60)             | 0 (0.00)     |
| 細菌感染          | 1 (0.80)             | 0 (0.00)     |
| ウイルス性腸炎       | 1 (0.80)             | 0 (0.00)     |
| COVID-19      | 10 (8.00)            | 0 (0.00)     |
| 好中球減少         | 7 (5.60)             | 2 (1.60)     |
| 白血球数減少        | 3 (2.40)             | 2 (1.60)     |
| 発熱性好中球減少症     | 1 (0.80)             | 1 (0.80)     |
| リンパ球数減少       | 3 (2.40)             | 1 (0.80)     |
| 好中球数減少        | 1 (0.80)             | 1 (0.80)     |
| リンパ球数異常       | 1 (0.80)             | 0 (0.00)     |
| 好中球減少症        | 1 (0.80)             | 0 (0.00)     |
| 重要な潜在的リスク     | -                    | -            |
| ショック，アナフィラキシー | 0 (0.00)             | 0 (0.00)     |
| 悪性腫瘍          | 0 (0.00)             | 0 (0.00)     |
| 肝機能障害         | 13 (10.40)           | 3 (2.40)     |
| 自己免疫性肝炎       | 1 (0.80)             | 1 (0.80)     |
| 肝機能異常         | 9 (7.20)             | 1 (0.80)     |

| 安全性検討事項<br>PT         | 安全性解析対象症例<br>N = 125 |              |
|-----------------------|----------------------|--------------|
|                       | 有害事象<br>n (%)        | 副作用<br>n (%) |
| 肝障害                   | 1 (0.80)             | 1 (0.80)     |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 1 (0.80)             | 0 (0.00)     |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (1.60)             | 0 (0.00)     |
| 肝機能検査値上昇              | 2 (1.60)             | 0 (0.00)     |
| MAS                   | 11 (8.80)            | 5 (4.00)     |
| 血球貪食性リンパ組織球症          | 11 (8.80)            | 5 (4.00)     |

Source : Table AE\_T011-1

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

安全性検討事項（調査票での記載順）-> PTは副作用の列での発現割合の降順-> PTコード順に表示

MedDRA/J version 27.0

### 3.4.7.1 MAS

「MAS」の副作用は125例中5例に10件認められた。発現した副作用は、すべて血球貪食性リンパ組織球症であり、すべて重篤であった。これらの副作用の転帰は、回復（7件）及び軽快（3件）であった。なお、軽快の3件は同一症例に発現した。本症例ではMASが4件発現し、うち3件は休薬によって軽快し、最後の1件は本剤の投与中止後に回復した。すべての副作用で対処療法による処置を必要とし、本剤に対する処置は、休薬が6件、変更なしが3件、及び中止が1件であった。本剤以外に疑われる要因として、10件中7件では原疾患によるものと報告され、その他の3件では特段の要因は報告されなかった（Table 3-12）。

「MAS」の副作用の、本剤の投与開始から副作用の初回発現までの日数の中央値（最小値～最大値）は389.0（71～582）日であり、副作用の持続期間（日数）の中央値（最小値～最大値）は17.0（7～144）日であった（Table 7-4）。

Table 3-12 MAS に該当した有害事象（安全性解析対象症例）

| 番号  | 年齢/<br>性別 | 治験<br>継続/<br>新規 | 事象名          | 発現日/<br>発現時期<br>(日) | 転帰日/<br>持続期間<br>(日) | 直前の投与<br>からの日数<br>(日) | 転帰 | 重篤度 | 重篤度<br>詳細 | 重症度 | 本剤の<br>処置 | 処置<br>(対治療<br>法)の有無 | 因果<br>関係 | 本剤以外に<br>疑われる要因  |
|-----|-----------|-----------------|--------------|---------------------|---------------------|-----------------------|----|-----|-----------|-----|-----------|---------------------|----------|------------------|
|     |           |                 | PT           |                     |                     |                       |    |     |           |     |           |                     |          |                  |
| 001 | 7/女       | 新規              | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2022-09-01/725      | 2022-09-18/18       | 29                    | 回復 | 重篤  | 3, 6      | 中等度 | 4         | 有                   | 0        | s-JIA            |
| 002 | 13/男      | 新規              | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2023-05-21/662      | 2023-06-10/21       | 13                    | 回復 | 重篤  | 3         | 中等度 | 2         | 有                   | 0        | 原疾患              |
| 003 | 14/女      | 新規              | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2019-02-11/200      | 2019-02-16/6        | 53                    | 軽快 | 重篤  | 3, 6      | 中等度 | 4         | 有                   | 0        | 溶連菌感染症           |
|     |           |                 | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2019-04-01/249      | 2019-04-05/5        | 102                   | 回復 | 重篤  | 6         | 中等度 | 2         | 有                   | 0        | 原疾患              |
|     |           |                 | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2019-06-17/326      | 2019-08-15/60       | 11                    | 軽快 | 重篤  | 6         | 中等度 | 4         | 有                   | 0        | 原疾患, 特になし・原疾患による |
| 004 | 10/男      | 継続              | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2018-10-10/91       | 2018-10-26/17       | 28                    | 軽快 | 重篤  | 3, 6      | 中等度 | 4         | 有                   | 1        | 原疾患              |
|     |           |                 | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2018-12-23/165      | 2019-01-06/15       | 34                    | 軽快 | 重篤  | 3, 6      | 中等度 | 4         | 有                   | 1        | 原疾患              |
|     |           |                 | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2019-02-25/229      | 2019-03-09/13       | 14                    | 軽快 | 重篤  | 3, 6      | 中等度 | 4         | 有                   | 1        | 原疾患              |
|     |           |                 | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2019-05-16/309      | 2019-06-12/28       | 8                     | 回復 | 重篤  | 3         | 中等度 | 5         | 有                   | 1        | 原疾患              |
| 005 | 26/女      | 新規              | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2019-10-23/434      | 2019-11-07/16       | 23                    | 回復 | 重篤  | 3, 6      | 中等度 | 4         | 有                   | 0        | 原疾患              |
|     |           |                 | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2020-01-11/514      | 2020-01-23/13       | 3                     | 回復 | 重篤  | 3, 6      | 中等度 | 2         | 有                   | 0        | 原疾患              |
| 006 | 18/男      | 新規              | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2021-09-03/653      | 2021-10-01/29       | 8                     | 回復 | 重篤  | 3         | 中等度 | 2         | 有                   | 0        | 原疾患              |
| 007 | 3/男       | 新規              | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2023-06-12/473      | 2023-06-21/10       | 29                    | 回復 | 重篤  | 3, 6      | 中等度 | 4         | 有                   | 1        | -                |
|     |           |                 | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2024-01-29/704      | 2024-02-09/12       | 43                    | 回復 | 重篤  | 3, 6      | 中等度 | 4         | 有                   | 1        | -                |
| 008 | 9/女       | 新規              | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2019-04-18/71       | 2019-04-24/7        | 15                    | 回復 | 重篤  | 3, 6      | 軽度  | 2         | 有                   | 1        | 原疾患              |
|     |           |                 | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2019-09-26/232      | 2019-09-30/5        | 29                    | 回復 | 重篤  | 3, 6      | 軽度  | 4         | 有                   | 1        | 原疾患による           |
| 009 | 14/男      | 新規              | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2020-08-16/389      | 2020-09-19/35       | 26                    | 回復 | 重篤  | 3         | 高度  | 2         | 有                   | 1        | 原疾患              |
| 010 | 9/男       | 新規              | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2021-06-21/582      | 2021-11-11/144      | 19                    | 回復 | 重篤  | 3, 6      | 中等度 | 2         | 有                   | 1        | -                |
| 011 | 10/男      | 新規              | 血球貪食性リンパ組織球症 | 2019-10-10/239      | 2020-01-26/109      | 15                    | 軽快 | 重篤  | 2         | 高度  | 5         | 有                   | 0        | 原病の増悪            |

Source : Listing AE\_L004

発現時期：本剤投与開始日を Day 1 とした。

持続期間：有害事象の発現日を Day 1 とし、回復/軽快/死亡に至るまでの日数とした。

重篤度詳細：1=死亡，2=生命を脅かす，3=治療のための入院若しくは入院期間の延長，4=永続的若しくは重大な障害・機能不全，5=先天性異常，6=医学的に重要

本剤の処置：1=増量，2=変更無し，3=減量，4=休薬，5=中止，6=該当せず（中止後発現等），999=不明

因果関係：本剤との因果関係，0=関連なし，1=関連あり



### 3.4.7.2 感染症（日和見感染を含む）

「感染症（日和見感染を含む）」の副作用の発現割合は11.20%（14/125例）であった。発現した主な副作用は、菌血症、蜂巣炎、伝染性単核症、インフルエンザ及び扁桃炎が各1.60%（2例）であった（Table 3-11）。重篤な副作用は125例中10例に15件認められ、PT別では菌血症及び伝染性単核症が各2件であり、その他は1件のみであった。重篤な副作用15件の転帰は大部分が回復（11件）又は軽快（3件）であったが、残りの1件のエプスタイン・バーウイルス感染の転帰は死亡であった（3.4.6項，添付資料：解析結果 Table AE\_T009-2, Table AE\_T011-3）。

### 3.4.7.3 好中球減少

「好中球減少」の副作用の発現割合は1.60%（2/125例）であった。発現した副作用は、白血球数減少（1.60%），並びに発熱性好中球減少症，リンパ球数減少及び好中球数減少（各0.80%）であった（Table 3-11）。重篤な副作用は125例中1例に3件認められ，事象別では白血球数減少，発熱性好中球減少症及びリンパ球数減少が各1件であった。これらの重篤な副作用の転帰は，すべて回復であった（添付資料：解析結果 Table AE\_T009-2, Table AE\_T011-3）。

### 3.4.7.4 ショック，アナフィラキシー

該当する事象は発現しなかった。

### 3.4.7.5 悪性腫瘍

該当する事象は発現しなかった。

### 3.4.7.6 肝機能障害

「肝機能障害」の副作用の発現割合は2.40%（3/125例）であった。発現した副作用は，自己免疫性肝炎，肝機能異常，及び肝障害（各0.80%）であった（Table 3-11）。重篤な副作用は125例中2例に2件認められ，PT別では肝障害及び自己免疫性肝炎が各1件であった。これらの転帰は，肝障害が軽快，自己免疫性肝炎が不明であった（添付資料：解析結果 Table AE\_T009-2, Table AE\_T011-3）。

### 3.4.8 臨床検査値

臨床検査値（IL-6，IL-18，SAA，ESR，及び血清フェリチン）の評価時期別の要約統計量を添付資料：解析結果 Table LB\_T001に示した。なおSAAについて，本調査実施中であった2022年より国際標準化に合わせた測定方法の変更が生じたことを踏まえ，全実施医療機関で変更前の方法でSAAが測定されていた2022年3月30日までに得られたデータを解析対象とした。いずれの臨床検査値も，得られたデータが限られるため解釈には注意を要するが，IL-6，IL-18，ESR，及び血清フェリチンの値は本剤の投与後に低下し，以降低下を維持している傾向がみられた。SAAでは，本剤投与後の値の推移に一定の傾向はみられなかった。

### 3.4.9 患者要因別の安全性の解析

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討するため、患者要因別に副作用の発現割合を解析した (Table 3-13)。解析の結果、いずれの要因もオッズ比の 95%信頼区間に 1 が含まれており、安全性に影響を及ぼすと考えられる患者要因は認められなかった。

**Table 3-13 患者要因別の副作用発現症例数及び発現割合、並びにカテゴリー内オッズ比（安全性解析対象症例）**

| 背景要因        | m   | n (%)      | オッズ比 (95% CI)                  |
|-------------|-----|------------|--------------------------------|
| 安全性解析対象症例   | 125 | 35 (28.00) | --                             |
| 性別          |     |            |                                |
| 男           | 54  | 17 (31.48) | REF                            |
| 女           | 71  | 18 (25.35) | 0.739 (0.337, 1.620)           |
| 妊娠（女性のみ）    |     |            |                                |
| なし          | 70  | 17 (24.29) | REF                            |
| あり          | 1   | 1 (100.00) | > 999.999 (< 0.001, > 999.999) |
| 年齢（小児/日本）   |     |            |                                |
| 15 歳未満      | 99  | 27 (27.27) | 0.844 (0.329, 2.166)           |
| 15 歳以上      | 26  | 8 (30.77)  | REF                            |
| 年齢（小児/EU）   |     |            |                                |
| 18 歳未満      | 102 | 27 (26.47) | 0.675 (0.257, 1.770)           |
| 18 歳以上      | 23  | 8 (34.78)  | REF                            |
| 罹病期間カテゴリー   |     |            |                                |
| 6 ヶ月以下      | 18  | 5 (27.78)  | REF                            |
| 6 ヶ月超 4 年未満 | 40  | 11 (27.50) | 0.986 (0.284, 3.419)           |
| 4 年以上       | 59  | 17 (28.81) | 1.052 (0.325, 3.409)           |
| 不明・未記載      | 8   | 2 (25.00)  | --                             |
| 合併症：肝機能障害   |     |            |                                |
| なし          | 116 | 31 (26.72) | REF                            |
| あり          | 9   | 4 (44.44)  | 2.194 (0.553, 8.701)           |
| 合併症：腎機能障害   |     |            |                                |
| なし          | 123 | 35 (28.46) | REF                            |
| あり          | 2   | 0 (0.00)   | < 0.001 (< 0.001, > 999.999)   |
| 既往歴：MAS     |     |            |                                |
| なし          | 116 | 30 (25.86) | REF                            |
| あり          | 9   | 5 (55.56)  | 3.583 (0.902, 14.228)          |

| 背景要因                                    | m   | n (%)      | オッズ比 (95% CI)        |
|-----------------------------------------|-----|------------|----------------------|
| 安全性解析対象症例                               | 125 | 35 (28.00) | --                   |
| 体重カテゴリー                                 |     |            |                      |
| 25 kg 以下                                | 42  | 10 (23.81) | 0.592 (0.240, 1.459) |
| 25 kg 超 50 kg 以下                        | 55  | 19 (34.55) | REF                  |
| 50 kg 超 75 kg 以下                        | 20  | 5 (25.00)  | 0.632 (0.199, 2.004) |
| 75 kg 超                                 | 0   | 0 (-)      | - (NE, NE)           |
| 不明・未記載                                  | 8   | 1 (12.50)  | --                   |
| 疾患活動性の全般的評価 (PGA)                       |     |            |                      |
| 徴候及び症状なし                                | 30  | 11 (36.67) | REF                  |
| 軽微な徴候及び症状または軽度の徴候及び症状                   | 57  | 14 (24.56) | 0.562 (0.216, 1.464) |
| 中等度の徴候及び症状または重度の徴候及び症状                  | 23  | 7 (30.43)  | 0.756 (0.237, 2.405) |
| 不明・未記載                                  | 15  | 3 (20.00)  | --                   |
| 原疾患に対するトシリズマブ使用歴 (本剤投与開始前 21 日以内の使用に限る) |     |            |                      |
| なし                                      | 64  | 15 (23.44) | REF                  |
| あり                                      | 58  | 19 (32.76) | 1.591 (0.717, 3.531) |
| 不明・未記載                                  | 3   | 1 (33.33)  | --                   |
| 治験継続例*/新規投与例                            |     |            |                      |
| 新規                                      | 114 | 31 (27.19) | REF                  |
| 継続                                      | 11  | 4 (36.36)  | 1.530 (0.419, 5.591) |
| 併用薬                                     |     |            |                      |
| なし                                      | 10  | 3 (30.00)  | REF                  |
| 経口ステロイドのみ                               | 36  | 12 (33.33) | 1.167 (0.255, 5.333) |
| 経口ステロイド+DMARDs                          | 68  | 19 (27.94) | 0.905 (0.212, 3.867) |
| それ以外                                    | 11  | 1 (9.09)   | 0.233 (0.020, 2.733) |
| 経口ステロイド併用期間                             |     |            |                      |
| 24 週以内 (なしも含む)                          | 24  | 7 (29.17)  | REF                  |
| 24 週超                                   | 90  | 27 (30.00) | 1.041 (0.387, 2.797) |
| 不明・未記載                                  | 11  | 1 (9.09)   | --                   |

Source : SubGroup\_T001-S

\* 治験からの継続例及び SJIA 以外に対するカナキマブ使用歴のある症例

不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

m : 該当カテゴリーの症例数

n : 副作用発現症例数

REF : オッズ比の基準 (Reference)

-- : 算出対象外

NE : not estimable

### 3.4.10 特別な背景を有する患者

#### 3.4.10.1 小児 (15 歳未満)

小児 (15 歳未満) での副作用の発現割合 (27.27%, 27/99 例) は, 15 歳以上の患者 (30.77%, 8/26 例) と比較して大きな差はなかった。小児 (15 歳未満) での発現割合が最も高かった PT 別

の副作用は血球貪食性リンパ組織球症（5.05%）であり、次いで上気道の炎症（4.04%）、及びスチル病（3.03%）であった。PT別の発現割合で小児（15歳未満）と15歳以上の患者の間に5%以上の差が認められた副作用は、血球貪食性リンパ組織球症（15歳未満：5.05%、15歳以上：0%、以降同順）及び蜂巣炎（0%、7.69%）であった（Table 7-5）。

#### 3.4.10.2 小児（18歳未満）

小児（18歳未満）での有害事象の発現割合（73.53%、75/102例）は、18歳以上の患者（69.57%、16/23例）と比較して大きな差はなかった。小児（18歳未満）での発現割合が最も高かったPT別の有害事象はスチル病（20.59%）であり、次いで上気道の炎症（14.71%）、COVID-19及び血球貪食性リンパ組織球症（各8.82%）であった。PT別の発現割合で小児（18歳未満）と18歳以上の患者の間に5%以上の差が認められた有害事象は、便秘（18歳未満：1.96%、18歳以上：13.04%、以降同順）、胃腸炎（6.86%、17.39%）、蜂巣炎（0%、8.70%）、皮下組織膿瘍（0%、8.70%）、脱水（0%、8.70%）、アレルギー性結膜炎（0.98%、8.70%）、発疹（0.98%、8.70%）、リンパ球数減少（0.98%、8.70%）、スチル病（20.59%、13.04%）、及び湿疹（2.94%、8.70%）であった（Table 7-6）。

#### 3.4.10.3 高齢者

65歳以上の高齢者への投与例は報告されなかった。

#### 3.4.10.4 妊婦

安全性解析対象症例の1例が妊娠した。本症例に認められた副作用は肛門性器疣贅（医師報告用語：尖圭コンジローマ）であり、治療のための入院を要したことから重篤と判断された。本事象は本剤の投与開始後90日目に発現し、発現後も本剤の投与は継続された。本事象の持続期間は130日であり、転帰は軽快であった。なお本症例は、本剤の投与開始後877日目に妊娠管理目的で入院、のちに出産しており、上述の重篤な副作用は妊娠前に発現した事象であった（添付資料：解析結果 Table AE\_T005-3, Listing AE\_L001）。

#### 3.4.10.5 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例のうち腎機能障害を有する患者は2例で、いずれの症例にも副作用は認められなかった（添付資料：解析結果 Table AE\_T005-5）。

#### 3.4.10.6 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例のうち肝機能障害を有する患者は9例で、肝機能障害を有する患者での副作用の発現割合（44.44%、4/9例）は、肝機能障害を有しない患者（26.72%、31/116例）と比較して高い傾向が認められた〔オッズ比（95%信頼区間）：2.194（0.553, 8.701）〕。肝機能障害を有する患者に認められた副作用は、肛門性器疣贅、上気道の炎症、関節炎、及び血清フェリチ

ン増加が各 1 例であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった（Table 3-13, Table 7-7, 添付資料：解析結果 Listing AE\_L001, Listing DM\_L001, Table AE\_T010-3）。

#### 3.4.10.7 前治療薬としてカナキマブを使用していた患者

安全性解析対象症例のうち前治療薬としてカナキマブを使用していた患者（治験からの継続例及び SJIA 以外に対するカナキマブ使用歴のある症例）は 11 例で、前治療薬でカナキマブを使用していた症例の副作用の発現割合（36.36%, 4/11 例）は、新規投与例（27.19%, 31/114 例）と比較して高い傾向が認められた [オッズ比（95%信頼区間）：1.530（0.419, 5.591）]。前治療薬としてカナキマブを使用していた症例で認められた副作用は、ウイルス感染、血球貪食性リンパ組織球症、上気道の炎症、及びスチル病が各 1 例であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった（Table 3-13, Table 7-8, 添付資料：解析結果 Listing AE\_L001, Listing DM\_L001）。前治療薬としてカナキマブを使用していた症例／新規投与例別での初回発現時期別の副作用を添付資料：解析結果 Table AE\_T008-2 に示した。

#### 3.4.10.8 解析対象外の有害事象

安全性解析対象除外症例に認められた有害事象及び安全性解析期間外に認められた有害事象の一覧を添付資料：解析結果 Listing AE\_L003 に示した。

### 3.5 有効性

有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

### 3.6 その他の解析

#### 3.6.1 身長及び体重

安全性解析対象症例のうち、本剤投与開始時点以降の各評価時点で身長の測定値が得られた 15 歳以下の症例を対象に、身長 SD スコアの推移を評価した。

身長 SD スコアの平均値（標準偏差）は、本剤投与開始 1 年前は-1.48（1.582）、本剤投与開始時点は-1.52（1.531）であった。本剤投与開始後 48 週時点、及び 104 週時点でそれぞれ-1.62（1.642）、及び-1.52（1.719）であり、本剤投与開始後に変化は認められなかった（Table 7-9）。体重について、異常変動は報告されなかった（Table 7-3）。

#### 3.6.2 入院状況及び外来受診状況

##### 3.6.2.1 入院状況

安全性解析対象症例を対象に、SJIA 治療のための入院回数及び入院期間を評価した。

入院があった症例の割合は、本剤投与開始前の 28.80%（36/125 例）から、本剤投与開始後では 18.40%（23/125 例）へ低下し、24 週間あたりの平均入院回数は 0.42 回から 0.12 回へ減少した。

入院期間は、本剤投与開始前では全入院件数 52 件のうち「1 週間未満」が 22 件、「1 週間以上」が 30 件であったのに対し、本剤投与開始後では 42 件のうち「1 週間未満」が 16 件、「1 週間以上」が 25 件であり、本剤投与開始前後で入院期間に大きな差はみられなかった（Table 7-10）。

### 3.6.2.2 外来受診状況

安全性解析対象症例を対象に、SJIA 治療のための外来受診状況を評価した。

本剤投与開始前 24 週以内に外来受診があった症例の割合は 76.80% (96/125) であり、本剤投与開始後は 28 週まで、28 週以降 48 週まで、48 週以降 104 週までで 76.84%~88.99%と、本剤投与開始前後で大きな差はなかった。

外来頻度（4 週間あたり）の平均値（標準偏差）は、本剤投与開始前では 1.67（1.372）回であり、本剤投与開始後は 28 週まで、28 週以降 48 週まで、及び 48 週以降 104 週まででそれぞれ、1.37（0.669）回、1.37（0.835）回、及び 0.97（0.340）回となり、本剤投与開始前からの減少がみられた（Table 7-11）。

## 4 考察

### 4.1 調査結果の概要及び考察

2018 年 7 月 2 日（適応追加承認日）より本調査を開始し、2024 年 12 月 20 日に調査を終了した。本調査では、登録確定症例（登録のみを除く）129 例のうち、収集不能症例 1 例を除いた 128 例の調査票データを固定した。安全性解析対象症例は 125 例、有効性解析対象症例は 114 例であった。

安全性解析対象症例の本剤の投与開始時の年齢の中央値（範囲）は 10.0（1~51）歳であり、6 歳以上 12 歳未満（37.60%）及び 12 歳以上 20 歳未満（32.80%）で約 70%を占めた。男性の割合は 43.20%（54/125 例）、女性の割合は 56.80%（71/125 例）であった。PGA 別の割合は、重度が 4.80%、中等度が 13.60%、軽度が 25.60%、及び軽微が 20.00%であった。

本剤の投与期間（休薬含む）の中央値（範囲）は 710.0（1~729）日、本剤の総投与回数（中央値（範囲）は 25.0（1~29）回であった。

#### 4.1.1 安全性

- 本調査の副作用の発現割合は 28.00%（35/125 例）であった。PT 別で発現割合が最も高かった副作用は血球貪食性リンパ組織球症（4.00%）であり、次いで上気道の炎症（3.20%）、及びスチル病（2.40%）であった。国内臨床試験（G1301 試験）の Week 48 時点の副作用の発現割合は 68.4%（13/19 例）であり、PT 別で発現割合が最も高かった副作用は注射部位反応（15.8%）で、次いで肝機能異常、咽頭炎、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加

- (各 10.5%) であった。G1301 試験とは症例数等の条件が異なるものの、本調査の副作用の発現割合は G1301 試験より低かった。
- 本調査で前治療薬としてカナキマブを使用していた患者（治験からの継続例及び SJIA 以外に対するカナキマブ使用歴のある患者）での初回発現時期別の副作用の発現状況では、副作用発現時期及び PT 別の内訳に特筆すべき傾向はみられなかった。新規投与例では本剤の投与開始後早期に最も多くの副作用が発現し、PT 別で 2 例以上に発現した副作用は、4 週未満で白血球数減少（2/114 例）、24 週以上 36 週未満で扁桃炎及び上気道の炎症（各 2/111 例）であった。
  - 本調査の重篤な副作用の発現割合は 17.60%（22/125 例）であった。PT 別で発現割合が最も高かった重篤な副作用は血球貪食性リンパ組織球症（4.00%）であり、次いで菌血症、伝染性単核症、クローン病、及びスチル病（各 1.60%）であった。重篤な副作用の転帰は、未回復（クローン病）、死亡（エプスタイン・バーウイルス感染）、及び不明（自己免疫性肝炎）の各 1 件を除いて、回復又は軽快であり、管理可能な事象であった。国内臨床試験（G1301 試験）の Week 48 時点で重篤な副作用は 19 例中 4 例に 6 件認められたが、いずれも回復又は消失した。G1301 試験とは症例数等の条件が異なり、また本調査で転帰が回復又は軽快以外であった事象の情報が限られており評価には限界があるが、G1301 試験に比べて本調査で、重篤な副作用の発現状況に大きな安全性上の懸念は認められなかった。
  - 本調査で本剤の投与中止に至った副作用の発現割合は 7.20%（9/125 例）であった。PT 別ではクローン病が 1.60%（2 例）であり、その他の事象はいずれも 1 例のみの発現であった。国内臨床試験（G1301 試験）の Week 48 時点で、本剤の投与中止に至った副作用は 19 例中に認められなかった。解釈には注意を要するが、本調査では G1301 試験に比べ症例数が多いこと及び観察期間が長期であること等の条件の違いにより、本剤の投与中止に至った副作用の発現割合が高かった可能性が考えられた。
  - 本調査で本剤と関連ありと判断された死亡が 1 例報告された。本症例は 4 歳の女性で、本剤の 6 回目投与（初回投与から 139 日目）の同日にエプスタイン・バーウイルス感染を発現し、初回投与から 176 日目〔最終（6 回目）投与から 38 日目〕に死亡した。本症例について、3.4.6 項に記載されている以上の詳細な情報が得られていないことから、本剤の十分なリスク評価は困難であった。なお、感染症については本剤の添付文書 1 項（警告）及び 2 項（禁忌）にて注意喚起を行っていることから、本症例 1 例のみの報告を受けて現時点で新たな措置を講じる必要はないと考えた。
  - 本調査の安全性検討事項の副作用の発現割合は「感染症（日和見感染を含む）」が 11.20%、「MAS」（すべて血球貪食性リンパ組織球症）が 4.00%、「肝機能障害」が 2.40%、及び「好中球減少」が 1.60%であった。「ショック、アナフィラキシー」及び「悪性腫瘍」に該当する事象はなかった。血球貪食性リンパ組織球症の転帰はすべて回復又は軽快であった。なお、国内臨床試験（G1301 試験）では、本調査の安全性検討事項と同じ定義での集計は実

施していないものの、Week 48 時点での類似の副作用の発現割合は、SOC「感染症および寄生虫症」が 26.3% (5/19 例)，PT「食食細胞性組織球症」が 5.3% (1/19 例)，PT「肝機能異常」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が各 10.5% (2/19 例)，PT「白血球減少症」が 5.3% (1/19 例) であった。本調査と G1301 試験では症例数や観察期間等の条件が異なるため解釈には注意が必要であるが、本調査で認められた各安全性検討事項の副作用には、G1301 試験で認められた類似の各副作用に比べて特筆すべき発現傾向の違いは認められなかった。これらの結果から、現行の添付文書及び適正使用ガイド等の記載から更なる注意喚起を要する懸念はないと考えた。

- 患者要因別の安全性の解析では、いずれの要因もオッズ比の 95%信頼区間に 1 が含まれており、安全性に影響を及ぼすと考えられる患者要因は認められなかった。
- 特別な背景を有する患者のうち、肝機能障害を有する患者及び前治療薬としてカナキヌマブを使用していた患者の副作用の発現割合はそれぞれ 44.44% (4/9 例) 及び 36.36% (4/11 例) であり、対応する部分集団 [それぞれ肝機能障害を有しない患者 (26.72%, 31/116 例) 及び新規投与例 (27.19%, 31/114 例)] と比べて高い傾向が認められた。これらの部分集団に認められた副作用の転帰はいずれも回復又は軽快であり、対応する部分集団と比べて PT ごとの内訳に特段の傾向はないこと、発現割合の解釈にあたり当該部分集団の症例数が少ないことも考慮すると、現時点では更なる注意喚起を要する安全性上の懸念はないと考えた。その他小児、妊婦、及び腎機能障害を有する患者等の特別な背景を有する患者での安全性に、特記すべき事項は認められなかった。
- 安全性に関する探索的評価として身長及び体重への本剤投与の影響を検討したが、いずれにおいても観察期間を通じて異常変動は認められず、本剤による懸念は示唆されなかった。
- 安全性に関する探索的評価として入院状況及び外来受診状況を検討した。入院があった症例の割合及び 24 週間あたりの平均入院回数は本剤投与開始前から開始後にかけて低下し、入院期間には本剤投与開始前後で大きな変化はなかった。外来受診があった症例の割合は本剤投与開始前後で大きな変化はなく、外来頻度には本剤投与開始前から開始後にかけて減少がみられた。以上から、入院状況及び外来受診状況への本剤による懸念すべき影響は示唆されなかった。

以上より、既存治療で効果不十分な SJIA に対する、使用実態下での本剤長期投与時の安全性について、国内臨床試験 (G1301 試験) の結果と比較して大きな違いはなく、新たな懸念や特段対処すべき問題点は認められなかったことから、追加の安全対策は不要と考えた。

#### 4.1.2 有効性

有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

## 4.2 調査方法等の限界

本調査では、主に以下の潜在的な限界があると考えた。

- GPSP 下の特定使用成績調査では、SDV を実施しないため、転記バイアスが存在する。
- 調査責任／分担医師より調査票への記載及び修正に対して調査協力を得られない場合がある。
- 本調査は、比較対照群を設定しない観察研究であって、本剤に曝露していない患者についての情報を収集しない。このため、得られた結果が本剤への曝露による効果か否かについて明らかにすることが困難である。

## 4.3 結果の解釈

本調査は、承認時の臨床試験で対象外であった症例も含まれたため、本剤の使用実態に近い安全性を確認可能な結果であると考えた。

## 4.4 一般化可能性

本調査は本剤を投与したすべての SJIA 患者を対象としていることから、本邦での本剤の SJIA に対する安全性を一般的に反映していると考えた。

## 5 その他の情報

以下の資料を添付する。

添付資料：解析結果

## 6 結論

本調査での長期投与による安全性成績に特段懸念すべき事項は認められなかった。本調査結果からは、追加の措置を講じる必要はないと考えた。

## 7 付録

**Table 7-1 各安全性検討事項の定義**

| 安全性検討事項       | 定義                            | 定義の詳細       |
|---------------|-------------------------------|-------------|
| 重要な特定されたリスク   |                               |             |
| 感染症（日和見感染を含む） | 感染症および寄生虫症                    | SOC         |
|               | 日和見感染（SMQ）                    | SMQ(Narrow) |
|               | 放線菌検査陽性                       | PT          |
|               | 異型肺炎                          | PT          |
|               | カンジダ感染                        | PT          |
|               | クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎            | PT          |
|               | クロストリジウム・ディフィシレ感染             | PT          |
|               | サイトメガロウイルス検査陽性                | PT          |
|               | エプスタイン・バーウイルス感染               | PT          |
|               | 帯状疱疹再燃                        | PT          |
|               | 非確定的結核菌検査                     | PT          |
|               | 潜伏結核                          | PT          |
|               | マイコバクテリウム検査陽性                 | PT          |
|               | 結核菌群検査陽性                      | PT          |
|               | パルボウイルスB 19 感染                | PT          |
|               | ツベルクリン反応陽性                    | PT          |
|               | 好中球減少                         | SMQ         |
| 重要な潜在的リスク     |                               |             |
| ショック，アナフィラキシー | アナフィラキシー反応（SMQ）               | SMQ(Narrow) |
| 悪性腫瘍          | 悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ）             | SMQ(Narrow) |
| 肝機能障害         | 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ）        | SMQ         |
|               | 肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）         | SMQ         |
|               | 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ） | SMQ         |
|               | 非感染性肝炎（SMQ）                   | SMQ         |
|               | 肝臓に関連する凝固および出血障害（SMQ）         | SMQ         |
|               | 抱合ビリルビン                       | PT          |
|               | 尿中ビリルビン                       | PT          |
|               | ビリルビン尿                        | PT          |
|               | 血中ビリルビン                       | PT          |
|               | 便中ウロビリノーゲン増加                  | PT          |
|               | 便中ウロビリノーゲン異常                  | PT          |
|               | 便中ウロビリノーゲン                    | PT          |
|               | 尿中ウロビリノーゲン                    | PT          |
|               | MAS                           | PT          |
|               | 血球貪食性リンパ組織球症                  | PT          |

Source : Listing FORM12\_sup

MedDRA/J version 27.0

**Table 7-2 本剤の休薬に至った症例の内訳（安全性解析対象症例）**

| 内訳       | 安全性解析対象症例   |    |
|----------|-------------|----|
|          | N = 125     | n' |
|          | n (%)       |    |
| 休薬なし     | 113 (90.40) | -- |
| 休薬あり     | 12 (9.60)   | 17 |
| 休薬の理由    |             |    |
| 有害事象     | 5 (4.00)    | 7  |
| 医師の判断    | 5 (4.00)    | 5  |
| 患者/家族の判断 | 1 (0.80)    | 1  |
| その他      | 1 (0.80)    | 3  |
| 不明・未記載   | 1 (0.80)    | 1  |

Source : Table EX\_T002

n' : 件数

休薬を複数行った症例は、それぞれの理由でカウントした。

同一症例で複数回休薬があった場合、例数集計は1カウントとし、件数集計はそれぞれカウントした。

同一症例で同一の休薬理由があった場合、例数集計は1カウントとし、件数集計はそれぞれカウントした。

それぞれの理由は、症例数の多い順 -&gt; CRF 記載順で表示した。

**Table 7-3 有害事象の発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

| SOC<br>PT       | 安全性解析対象症例        |
|-----------------|------------------|
|                 | N = 125<br>n (%) |
| 合計              | 91 (72.80)       |
| 感染症および寄生虫症      | 47 (37.60)       |
| 胃腸炎             | 11 (8.80)        |
| COVID-19        | 10 (8.00)        |
| インフルエンザ         | 5 (4.00)         |
| 上咽頭炎            | 4 (3.20)         |
| 気管支炎            | 3 (2.40)         |
| 咽頭炎             | 3 (2.40)         |
| 菌血症             | 2 (1.60)         |
| 蜂巣炎             | 2 (1.60)         |
| エプスタイン・バーウイルス感染 | 2 (1.60)         |
| 膿痂疹             | 2 (1.60)         |
| 伝染性単核症          | 2 (1.60)         |
| マイコプラズマ性肺炎      | 2 (1.60)         |
| 鼻炎              | 2 (1.60)         |
| 皮下組織膿瘍          | 2 (1.60)         |
| 扁桃炎             | 2 (1.60)         |

| 安全性解析対象症例                      |           |
|--------------------------------|-----------|
| SOC                            | N = 125   |
| PT                             | n (%)     |
| ウイルス感染                         | 2 (1.60)  |
| 感染性腸炎                          | 2 (1.60)  |
| カンピロバクター胃腸炎                    | 1 (0.80)  |
| エプスタイン・バーウイルス感染再燃              | 1 (0.80)  |
| 毛包炎                            | 1 (0.80)  |
| ウイルス性胃腸炎                       | 1 (0.80)  |
| 日和見感染                          | 1 (0.80)  |
| 中耳炎                            | 1 (0.80)  |
| 爪囲炎                            | 1 (0.80)  |
| 歯周炎                            | 1 (0.80)  |
| 肺炎                             | 1 (0.80)  |
| 誤嚥性肺炎                          | 1 (0.80)  |
| 膿疱                             | 1 (0.80)  |
| 腎盂腎炎                           | 1 (0.80)  |
| 猩紅熱                            | 1 (0.80)  |
| レンサ球菌性扁桃炎                      | 1 (0.80)  |
| 尿路感染                           | 1 (0.80)  |
| β溶血性レンサ球菌感染                    | 1 (0.80)  |
| 細菌感染                           | 1 (0.80)  |
| 肺炎球菌感染                         | 1 (0.80)  |
| ウイルス性腸炎                        | 1 (0.80)  |
| 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） | 1 (0.80)  |
| 肛門性器疣贅                         | 1 (0.80)  |
| 血液およびリンパ系障害                    | 5 (4.00)  |
| リンパ節炎                          | 2 (1.60)  |
| 発熱性好中球減少症                      | 1 (0.80)  |
| 鉄欠乏性貧血                         | 1 (0.80)  |
| メトヘモグロビン血症                     | 1 (0.80)  |
| 好中球減少症                         | 1 (0.80)  |
| 免疫系障害                          | 12 (9.60) |
| 血球貪食性リンパ組織球症                   | 11 (8.80) |
| 低γグロブリン血症                      | 2 (1.60)  |
| 内分泌障害                          | 3 (2.40)  |
| 副腎機能不全                         | 2 (1.60)  |
| クッシング様症状                       | 1 (0.80)  |
| 代謝および栄養障害                      | 5 (4.00)  |
| 脱水                             | 2 (1.60)  |
| 肥満                             | 2 (1.60)  |
| 高カルシウム血症                       | 1 (0.80)  |
| 高コレステロール血症                     | 1 (0.80)  |

|               | 安全性解析対象症例  |
|---------------|------------|
| SOC           | N = 125    |
| PT            | n (%)      |
| 高血糖           | 1 (0.80)   |
| 高トリグリセリド血症    | 1 (0.80)   |
| 高尿酸血症         | 1 (0.80)   |
| 低リン血症         | 1 (0.80)   |
| 精神障害          | 2 (1.60)   |
| 不眠症           | 2 (1.60)   |
| 神経系障害         | 6 (4.80)   |
| 頭痛            | 4 (3.20)   |
| 脳出血           | 1 (0.80)   |
| 失神            | 1 (0.80)   |
| 起立不耐性         | 1 (0.80)   |
| 眼障害           | 4 (3.20)   |
| アレルギー性結膜炎     | 3 (2.40)   |
| 眼精疲労          | 1 (0.80)   |
| 耳および迷路障害      | 1 (0.80)   |
| 頭位性回転性めまい     | 1 (0.80)   |
| 心臓障害          | 2 (1.60)   |
| うっ血性心不全       | 1 (0.80)   |
| 心原性ショック       | 1 (0.80)   |
| 心膜炎           | 1 (0.80)   |
| 血管障害          | 2 (1.60)   |
| 高血圧           | 2 (1.60)   |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 19 (15.20) |
| 上気道の炎症        | 18 (14.40) |
| アレルギー性鼻炎      | 3 (2.40)   |
| 喘息            | 1 (0.80)   |
| 喀血            | 1 (0.80)   |
| 口腔咽頭痛         | 1 (0.80)   |
| 胃腸障害          | 14 (11.20) |
| 便秘            | 5 (4.00)   |
| クローン病         | 2 (1.60)   |
| 齲歯            | 2 (1.60)   |
| 腹痛            | 1 (0.80)   |
| 潰瘍性大腸炎        | 1 (0.80)   |
| 下痢            | 1 (0.80)   |
| 胃腸出血          | 1 (0.80)   |
| 痔核            | 1 (0.80)   |
| 悪心            | 1 (0.80)   |
| 口腔内不快感        | 1 (0.80)   |
| 急性腭炎          | 1 (0.80)   |

|                |  | 安全性解析対象症例  |
|----------------|--|------------|
| SOC            |  | N = 125    |
| PT             |  | n (%)      |
| 肝胆道系障害         |  | 11 (8.80)  |
| 肝機能異常          |  | 9 (7.20)   |
| 自己免疫性肝炎        |  | 1 (0.80)   |
| 肝障害            |  | 1 (0.80)   |
| 皮膚および皮下組織障害    |  | 16 (12.80) |
| 湿疹             |  | 5 (4.00)   |
| 蕁麻疹            |  | 4 (3.20)   |
| 発疹             |  | 3 (2.40)   |
| 脱毛症            |  | 2 (1.60)   |
| 皮脂欠乏症          |  | 2 (1.60)   |
| ざ瘡             |  | 1 (0.80)   |
| 円形脱毛症          |  | 1 (0.80)   |
| アトピー性皮膚炎       |  | 1 (0.80)   |
| 多毛症            |  | 1 (0.80)   |
| 皮膚びらん          |  | 1 (0.80)   |
| 皮膚線条           |  | 1 (0.80)   |
| コリン性蕁麻疹        |  | 1 (0.80)   |
| 筋骨格系および結合組織障害  |  | 37 (29.60) |
| スチル病           |  | 24 (19.20) |
| 関節痛            |  | 5 (4.00)   |
| 関節炎            |  | 4 (3.20)   |
| 骨壊死            |  | 2 (1.60)   |
| 滑液嚢腫           |  | 2 (1.60)   |
| 骨痛             |  | 1 (0.80)   |
| 筋肉痛            |  | 1 (0.80)   |
| 骨粗鬆症           |  | 1 (0.80)   |
| 顎痛             |  | 1 (0.80)   |
| 多発性関節炎         |  | 1 (0.80)   |
| 腎および尿路障害       |  | 7 (5.60)   |
| 血尿             |  | 2 (1.60)   |
| 尿管結石症          |  | 2 (1.60)   |
| 尿路結石           |  | 1 (0.80)   |
| 着色尿            |  | 1 (0.80)   |
| 腎性尿崩症          |  | 1 (0.80)   |
| 蛋白尿            |  | 1 (0.80)   |
| 急性腎障害          |  | 1 (0.80)   |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 |  | 1 (0.80)   |
| 妊娠糖尿病          |  | 1 (0.80)   |
| 絨毛膜下血腫         |  | 1 (0.80)   |

| 安全性解析対象症例             |            |
|-----------------------|------------|
| SOC                   | N = 125    |
| PT                    | n (%)      |
| 生殖系および乳房障害            | 1 (0.80)   |
| 重度月経出血                | 1 (0.80)   |
| 先天性、家族性および遺伝性障害       | 2 (1.60)   |
| 歯原性嚢胞                 | 1 (0.80)   |
| 發育性股関節形成不全            | 1 (0.80)   |
| 一般・全身障害および投与部位の状態     | 6 (4.80)   |
| 発熱                    | 3 (2.40)   |
| 胸痛                    | 1 (0.80)   |
| 注射部位反応                | 1 (0.80)   |
| 顔面腫脹                  | 1 (0.80)   |
| 臨床検査                  | 14 (11.20) |
| リンパ球数減少               | 3 (2.40)   |
| 白血球数減少                | 3 (2.40)   |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (1.60)   |
| 肝機能検査値上昇              | 2 (1.60)   |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 1 (0.80)   |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 1 (0.80)   |
| C－反応性蛋白増加             | 1 (0.80)   |
| フィブリンDダイマー増加          | 1 (0.80)   |
| リンパ球数異常               | 1 (0.80)   |
| 好中球数減少                | 1 (0.80)   |
| 血清フェリチン増加             | 1 (0.80)   |
| 血液検査異常                | 1 (0.80)   |
| K L－6 増加              | 1 (0.80)   |
| 血清アミロイドA蛋白増加          | 1 (0.80)   |
| 傷害、中毒および処置合併症         | 8 (6.40)   |
| 脊椎圧迫骨折                | 2 (1.60)   |
| 大腿骨骨折                 | 1 (0.80)   |
| 上腕骨骨折                 | 1 (0.80)   |
| 歯牙損傷                  | 1 (0.80)   |
| 外傷性関節障害               | 1 (0.80)   |
| 尺骨骨折                  | 1 (0.80)   |
| 処置による疼痛               | 1 (0.80)   |
| 四肢骨折                  | 1 (0.80)   |

Source : Table AE\_T001-1

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順 -&gt; PTコード順に表示

MedDRA/J version 27.0

**Table 7-4 安全性検討事項（副作用）の発現状況（初発）（安全性解析対象症例）**

| 安全性検討事項        | 安全性解析対象症例<br>N = 125 |               | 発現時期(日) |                    | 持続期間(日)    |                    |
|----------------|----------------------|---------------|---------|--------------------|------------|--------------------|
|                | n (%)                | (95% CI)      | n       | 中央値<br>(最小値 - 最大値) | n (%)*     | 中央値<br>(最小値 - 最大値) |
| 感染症 (日和見感染を含む) | 14 (11.20)           | (6.26, 18.08) | 12      | 185.0 (4 - 537)    | 11 (78.57) | 19.0 (2 - 268)     |
| 好中球減少          | 2 (1.60)             | (0.19, 5.66)  | 2       | 3.5 (3 - 4)        | 2 (100.00) | 13.0 (12 - 14)     |
| ショック, アナフィラキシー | 0 (0.00)             | (0.00, 2.91)  | 0       | - (-)              | 0 (-)      | - (-)              |
| 悪性腫瘍           | 0 (0.00)             | (0.00, 2.91)  | 0       | - (-)              | 0 (-)      | - (-)              |
| 肝機能障害          | 3 (2.40)             | (0.50, 6.85)  | 3       | 57.0 (16 - 676)    | 2 (66.67)  | 54.0 (43 - 65)     |
| MAS            | 5 (4.00)             | (1.31, 9.09)  | 5       | 389.0 (71 - 582)   | 5 (100.00) | 17.0 (7 - 144)     |

Source : Table AE\_T012

発現時期：本剤投与開始日を Day 1 とした。

発現時期が算出可能な症例を対象とした。

持続期間：発現日を Day 1 とし、回復又は軽快に至るまでの日数とした。

\* 初回発現の事象の転帰が回復又は軽快の症例数及びその割合、割合の分母は各項目の発現症例数とした。

回復又は軽快までの日数が算出可能な症例を対象とした。

同一症例が同一の安全性検討事項の中で、同一発現日の複数の PT を発現した場合、すべての事象が回復又は軽快に至った場合に、最後に回復又は軽快に至った事象の転帰日までの日数を持続期間とした。

**Table 7-5 年齢【小児（15 歳未満／以上）】別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）****15 歳未満**

|                   |            |
|-------------------|------------|
| SOC               | N = 99     |
| PT                | n (%)      |
| 合計                | 27 (27.27) |
| 感染症および寄生虫症        | 10 (10.10) |
| インフルエンザ           | 2 (2.02)   |
| 扁桃炎               | 2 (2.02)   |
| 菌血症               | 1 (1.01)   |
| エプスタイン・バーウイルス感染   | 1 (1.01)   |
| エプスタイン・バーウイルス感染再燃 | 1 (1.01)   |
| 毛包炎               | 1 (1.01)   |
| 胃腸炎               | 1 (1.01)   |
| 伝染性単核症            | 1 (1.01)   |
| 上咽頭炎              | 1 (1.01)   |
| 肺炎                | 1 (1.01)   |
| マイコプラズマ性肺炎        | 1 (1.01)   |
| 猩紅熱               | 1 (1.01)   |
| ウイルス感染            | 1 (1.01)   |
| 肺炎球菌感染            | 1 (1.01)   |

| SOC               | N = 99   |
|-------------------|----------|
| PT                | n (%)    |
| 血液およびリンパ系障害       | 2 (2.02) |
| 発熱性好中球減少症         | 1 (1.01) |
| リンパ節炎             | 1 (1.01) |
| 免疫系障害             | 5 (5.05) |
| 血球貪食性リンパ組織球症      | 5 (5.05) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害     | 4 (4.04) |
| 上気道の炎症            | 4 (4.04) |
| 胃腸障害              | 3 (3.03) |
| クローン病             | 2 (2.02) |
| 悪心                | 1 (1.01) |
| 肝胆道系障害            | 3 (3.03) |
| 自己免疫性肝炎           | 1 (1.01) |
| 肝機能異常             | 1 (1.01) |
| 肝障害               | 1 (1.01) |
| 筋骨格系および結合組織障害     | 4 (4.04) |
| スチル病              | 3 (3.03) |
| 関節炎               | 1 (1.01) |
| 腎および尿路障害          | 2 (2.02) |
| 着色尿               | 1 (1.01) |
| 血尿                | 1 (1.01) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (1.01) |
| 発熱                | 1 (1.01) |
| 臨床検査              | 2 (2.02) |
| 白血球数減少            | 2 (2.02) |
| リンパ球数減少           | 1 (1.01) |
| 好中球数減少            | 1 (1.01) |

**15 歳以上**

| SOC                            | N = 26    |
|--------------------------------|-----------|
| PT                             | n (%)     |
| 合計                             | 8 (30.77) |
| 感染症および寄生虫症                     | 4 (15.38) |
| 蜂巣炎                            | 2 (7.69)  |
| 菌血症                            | 1 (3.85)  |
| ウイルス性胃腸炎                       | 1 (3.85)  |
| 伝染性単核症                         | 1 (3.85)  |
| 皮下組織膿瘍                         | 1 (3.85)  |
| 尿路感染                           | 1 (3.85)  |
| 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） | 1 (3.85)  |
| 肛門性器疣贅                         | 1 (3.85)  |

| SOC               | N = 26   |
|-------------------|----------|
| PT                | n (%)    |
| 耳および迷路障害          | 1 (3.85) |
| 頭位性回転性めまい         | 1 (3.85) |
| 胃腸障害              | 1 (3.85) |
| 潰瘍性大腸炎            | 1 (3.85) |
| 皮膚および皮下組織障害       | 1 (3.85) |
| 脱毛症               | 1 (3.85) |
| 発疹                | 1 (3.85) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (3.85) |
| 注射部位反応            | 1 (3.85) |
| 臨床検査              | 1 (3.85) |
| 血清フェリチン増加         | 1 (3.85) |

Source : Table AE\_T005-2

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

SOC は国際合意順, PT は発現割合の降順 -> PT コード順に表示

MedDRA/J version 27.0

**Table 7-6 年齢 [小児 (18 歳未満 / 以上)] 別の有害事象発現状況 (SOC, PT 別)  
(安全性解析対象症例)**

### 18 歳未満

| SOC               | N = 102    |
|-------------------|------------|
| PT                | n (%)      |
| 合計                | 75 (73.53) |
| 感染症および寄生虫症        | 36 (35.29) |
| COVID-19          | 9 (8.82)   |
| 胃腸炎               | 7 (6.86)   |
| インフルエンザ           | 5 (4.90)   |
| 上咽頭炎              | 3 (2.94)   |
| 咽頭炎               | 3 (2.94)   |
| 気管支炎              | 2 (1.96)   |
| エプスタイン・バーウイルス感染   | 2 (1.96)   |
| 膿痂疹               | 2 (1.96)   |
| マイコプラズマ性肺炎        | 2 (1.96)   |
| 鼻炎                | 2 (1.96)   |
| 扁桃炎               | 2 (1.96)   |
| ウイルス感染            | 2 (1.96)   |
| 菌血症               | 1 (0.98)   |
| エプスタイン・バーウイルス感染再燃 | 1 (0.98)   |
| 毛包炎               | 1 (0.98)   |
| 伝染性単核症            | 1 (0.98)   |

| SOC           | N = 102    |
|---------------|------------|
| PT            | n (%)      |
| 中耳炎           | 1 (0.98)   |
| 爪囲炎           | 1 (0.98)   |
| 肺炎            | 1 (0.98)   |
| 誤嚥性肺炎         | 1 (0.98)   |
| 腎盂腎炎          | 1 (0.98)   |
| 猩紅熱           | 1 (0.98)   |
| レンサ球菌性扁桃炎     | 1 (0.98)   |
| β溶血性レンサ球菌感染   | 1 (0.98)   |
| 感染性腸炎         | 1 (0.98)   |
| 細菌感染          | 1 (0.98)   |
| 肺炎球菌感染        | 1 (0.98)   |
| ウイルス性腸炎       | 1 (0.98)   |
| 血液およびリンパ系障害   | 3 (2.94)   |
| リンパ節炎         | 2 (1.96)   |
| 発熱性好中球減少症     | 1 (0.98)   |
| 免疫系障害         | 10 (9.80)  |
| 血球貪食性リンパ組織球症  | 9 (8.82)   |
| 低γグロブリン血症     | 1 (0.98)   |
| 内分泌障害         | 2 (1.96)   |
| 副腎機能不全        | 1 (0.98)   |
| クッシング様症状      | 1 (0.98)   |
| 代謝および栄養障害     | 2 (1.96)   |
| 肥満            | 2 (1.96)   |
| 精神障害          | 1 (0.98)   |
| 不眠症           | 1 (0.98)   |
| 神経系障害         | 3 (2.94)   |
| 頭痛            | 3 (2.94)   |
| 起立不耐性         | 1 (0.98)   |
| 眼障害           | 1 (0.98)   |
| アレルギー性結膜炎     | 1 (0.98)   |
| 心臓障害          | 1 (0.98)   |
| 心膜炎           | 1 (0.98)   |
| 血管障害          | 1 (0.98)   |
| 高血圧           | 1 (0.98)   |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 16 (15.69) |
| 上気道の炎症        | 15 (14.71) |
| アレルギー性鼻炎      | 3 (2.94)   |
| 喘息            | 1 (0.98)   |
| 喀血            | 1 (0.98)   |
| 口腔咽頭痛         | 1 (0.98)   |

| SOC           | N = 102    |
|---------------|------------|
| PT            | n (%)      |
| 胃腸障害          | 8 (7.84)   |
| 便秘            | 2 (1.96)   |
| クローン病         | 2 (1.96)   |
| 腹痛            | 1 (0.98)   |
| 齲齒            | 1 (0.98)   |
| 胃腸出血          | 1 (0.98)   |
| 悪心            | 1 (0.98)   |
| 口腔内不快感        | 1 (0.98)   |
| 急性膵炎          | 1 (0.98)   |
| 肝胆道系障害        | 10 (9.80)  |
| 肝機能異常         | 8 (7.84)   |
| 自己免疫性肝炎       | 1 (0.98)   |
| 肝障害           | 1 (0.98)   |
| 皮膚および皮下組織障害   | 11 (10.78) |
| 蕁麻疹           | 4 (3.92)   |
| 湿疹            | 3 (2.94)   |
| ざ瘡            | 1 (0.98)   |
| 脱毛症           | 1 (0.98)   |
| 円形脱毛症         | 1 (0.98)   |
| アトピー性皮膚炎      | 1 (0.98)   |
| 多毛症           | 1 (0.98)   |
| 発疹            | 1 (0.98)   |
| 皮膚線条          | 1 (0.98)   |
| コリン性蕁麻疹       | 1 (0.98)   |
| 皮脂欠乏症         | 1 (0.98)   |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 33 (32.35) |
| スチル病          | 21 (20.59) |
| 関節痛           | 4 (3.92)   |
| 関節炎           | 3 (2.94)   |
| 骨痛            | 1 (0.98)   |
| 筋肉痛           | 1 (0.98)   |
| 骨壊死           | 1 (0.98)   |
| 骨粗鬆症          | 1 (0.98)   |
| 顎痛            | 1 (0.98)   |
| 滑液嚢腫          | 1 (0.98)   |
| 腎および尿路障害      | 5 (4.90)   |
| 尿管結石症         | 2 (1.96)   |
| 着色尿           | 1 (0.98)   |
| 血尿            | 1 (0.98)   |
| 蛋白尿           | 1 (0.98)   |

| SOC                   | N = 102   |
|-----------------------|-----------|
| PT                    | n (%)     |
| 生殖系および乳房障害            | 1 (0.98)  |
| 重度月経出血                | 1 (0.98)  |
| 先天性、家族性および遺伝性障害       | 1 (0.98)  |
| 發育性股関節形成不全            | 1 (0.98)  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態     | 4 (3.92)  |
| 発熱                    | 3 (2.94)  |
| 顔面腫脹                  | 1 (0.98)  |
| 臨床検査                  | 10 (9.80) |
| 白血球数減少                | 3 (2.94)  |
| 肝機能検査値上昇              | 2 (1.96)  |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 1 (0.98)  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.98)  |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 1 (0.98)  |
| C-反応性蛋白増加             | 1 (0.98)  |
| フィブリンDダイマー増加          | 1 (0.98)  |
| リンパ球数異常               | 1 (0.98)  |
| リンパ球数減少               | 1 (0.98)  |
| 好中球数減少                | 1 (0.98)  |
| 血液検査異常                | 1 (0.98)  |
| KL-6 増加               | 1 (0.98)  |
| 血清アミロイドA蛋白増加          | 1 (0.98)  |
| 傷害、中毒および処置合併症         | 6 (5.88)  |
| 上腕骨折                  | 1 (0.98)  |
| 脊椎圧迫骨折                | 1 (0.98)  |
| 歯牙損傷                  | 1 (0.98)  |
| 外傷性関節障害               | 1 (0.98)  |
| 尺骨骨折                  | 1 (0.98)  |
| 四肢骨折                  | 1 (0.98)  |

## 18 歳以上

| SOC         | N = 23     |
|-------------|------------|
| PT          | n (%)      |
| 合計          | 16 (69.57) |
| 感染症および寄生虫症  | 11 (47.83) |
| 胃腸炎         | 4 (17.39)  |
| 蜂巣炎         | 2 (8.70)   |
| 皮下組織膿瘍      | 2 (8.70)   |
| 菌血症         | 1 (4.35)   |
| 気管支炎        | 1 (4.35)   |
| カンピロバクター胃腸炎 | 1 (4.35)   |
| ウイルス性胃腸炎    | 1 (4.35)   |

| SOC                            | N = 23    |
|--------------------------------|-----------|
| PT                             | n (%)     |
| 伝染性単核症                         | 1 (4.35)  |
| 上咽頭炎                           | 1 (4.35)  |
| 日和見感染                          | 1 (4.35)  |
| 歯周炎                            | 1 (4.35)  |
| 膿疱                             | 1 (4.35)  |
| 尿路感染                           | 1 (4.35)  |
| 感染性腸炎                          | 1 (4.35)  |
| COVID-19                       | 1 (4.35)  |
| 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） | 1 (4.35)  |
| 肛門性器疣贅                         | 1 (4.35)  |
| 血液およびリンパ系障害                    | 2 (8.70)  |
| 鉄欠乏性貧血                         | 1 (4.35)  |
| メトヘモグロビン血症                     | 1 (4.35)  |
| 好中球減少症                         | 1 (4.35)  |
| 免疫系障害                          | 2 (8.70)  |
| 血球貪食性リンパ組織球症                   | 2 (8.70)  |
| 低 $\gamma$ グロブリン血症             | 1 (4.35)  |
| 内分泌障害                          | 1 (4.35)  |
| 副腎機能不全                         | 1 (4.35)  |
| 代謝および栄養障害                      | 3 (13.04) |
| 脱水                             | 2 (8.70)  |
| 高カルシウム血症                       | 1 (4.35)  |
| 高コレステロール血症                     | 1 (4.35)  |
| 高血糖                            | 1 (4.35)  |
| 高トリグリセリド血症                     | 1 (4.35)  |
| 高尿酸血症                          | 1 (4.35)  |
| 低リン血症                          | 1 (4.35)  |
| 精神障害                           | 1 (4.35)  |
| 不眠症                            | 1 (4.35)  |
| 神経系障害                          | 3 (13.04) |
| 脳出血                            | 1 (4.35)  |
| 頭痛                             | 1 (4.35)  |
| 失神                             | 1 (4.35)  |
| 眼障害                            | 3 (13.04) |
| アレルギー性結膜炎                      | 2 (8.70)  |
| 眼精疲労                           | 1 (4.35)  |
| 耳および迷路障害                       | 1 (4.35)  |
| 頭位性回転性めまい                      | 1 (4.35)  |
| 心臓障害                           | 1 (4.35)  |
| うっ血性心不全                        | 1 (4.35)  |

| SOC               | N = 23    |
|-------------------|-----------|
| PT                | n (%)     |
| 心原性ショック           | 1 (4.35)  |
| 血管障害              | 1 (4.35)  |
| 高血圧               | 1 (4.35)  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害     | 3 (13.04) |
| 上気道の炎症            | 3 (13.04) |
| 胃腸障害              | 6 (26.09) |
| 便秘                | 3 (13.04) |
| 潰瘍性大腸炎            | 1 (4.35)  |
| 齲齒                | 1 (4.35)  |
| 下痢                | 1 (4.35)  |
| 痔核                | 1 (4.35)  |
| 肝胆道系障害            | 1 (4.35)  |
| 肝機能異常             | 1 (4.35)  |
| 皮膚および皮下組織障害       | 5 (21.74) |
| 湿疹                | 2 (8.70)  |
| 発疹                | 2 (8.70)  |
| 脱毛症               | 1 (4.35)  |
| 皮膚びらん             | 1 (4.35)  |
| 皮脂欠乏症             | 1 (4.35)  |
| 筋骨格系および結合組織障害     | 4 (17.39) |
| スチル病              | 3 (13.04) |
| 関節痛               | 1 (4.35)  |
| 関節炎               | 1 (4.35)  |
| 骨壊死               | 1 (4.35)  |
| 多発性関節炎            | 1 (4.35)  |
| 滑液嚢腫              | 1 (4.35)  |
| 腎および尿路障害          | 2 (8.70)  |
| 尿路結石              | 1 (4.35)  |
| 血尿                | 1 (4.35)  |
| 腎性尿崩症             | 1 (4.35)  |
| 急性腎障害             | 1 (4.35)  |
| 妊娠、産褥および周産期の状態    | 1 (4.35)  |
| 妊娠糖尿病             | 1 (4.35)  |
| 絨毛膜下血腫            | 1 (4.35)  |
| 先天性、家族性および遺伝性障害   | 1 (4.35)  |
| 歯原性嚢胞             | 1 (4.35)  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (8.70)  |
| 胸痛                | 1 (4.35)  |
| 注射部位反応            | 1 (4.35)  |
| 臨床検査              | 4 (17.39) |

| SOC                   | N = 23   |
|-----------------------|----------|
| PT                    | n (%)    |
| リンパ球数減少               | 2 (8.70) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (4.35) |
| 血清フェリチン増加             | 1 (4.35) |
| 傷害、中毒および処置合併症         | 2 (8.70) |
| 大腿骨骨折                 | 1 (4.35) |
| 脊椎圧迫骨折                | 1 (4.35) |
| 処置による疼痛               | 1 (4.35) |

Source : Table AE T005-1

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例としてカウント

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順 -> PT コード順に表示

MedDRA/J version 27.0

**Table 7-7 合併症（肝機能障害）別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

#### 肝機能障害なし

| SOC               | N = 116    |
|-------------------|------------|
| PT                | n (%)      |
| 合計                | 31 (26.72) |
| 感染症および寄生虫症        | 14 (12.07) |
| 菌血症               | 2 (1.72)   |
| 蜂巣炎               | 2 (1.72)   |
| 伝染性単核症            | 2 (1.72)   |
| インフルエンザ           | 2 (1.72)   |
| 扁桃炎               | 2 (1.72)   |
| エプスタイン・バーウイルス感染   | 1 (0.86)   |
| エプスタイン・バーウイルス感染再燃 | 1 (0.86)   |
| 毛包炎               | 1 (0.86)   |
| 胃腸炎               | 1 (0.86)   |
| ウイルス性胃腸炎          | 1 (0.86)   |
| 上咽頭炎              | 1 (0.86)   |
| 肺炎                | 1 (0.86)   |
| マイコプラズマ性肺炎        | 1 (0.86)   |
| 猩紅熱               | 1 (0.86)   |
| 皮下組織膿瘍            | 1 (0.86)   |
| 尿路感染              | 1 (0.86)   |
| ウイルス感染            | 1 (0.86)   |
| 肺炎球菌感染            | 1 (0.86)   |
| 血液およびリンパ系障害       | 2 (1.72)   |
| 発熱性好中球減少症         | 1 (0.86)   |

|                   |          |
|-------------------|----------|
| SOC               | N = 116  |
| PT                | n (%)    |
| リンパ節炎             | 1 (0.86) |
| 免疫系障害             | 5 (4.31) |
| 血球貪食性リンパ組織球症      | 5 (4.31) |
| 耳および迷路障害          | 1 (0.86) |
| 頭位性回転性めまい         | 1 (0.86) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害     | 3 (2.59) |
| 上気道の炎症            | 3 (2.59) |
| 胃腸障害              | 4 (3.45) |
| クローン病             | 2 (1.72) |
| 潰瘍性大腸炎            | 1 (0.86) |
| 悪心                | 1 (0.86) |
| 肝胆道系障害            | 3 (2.59) |
| 自己免疫性肝炎           | 1 (0.86) |
| 肝機能異常             | 1 (0.86) |
| 肝障害               | 1 (0.86) |
| 皮膚および皮下組織障害       | 1 (0.86) |
| 脱毛症               | 1 (0.86) |
| 発疹                | 1 (0.86) |
| 筋骨格系および結合組織障害     | 3 (2.59) |
| スチル病              | 3 (2.59) |
| 腎および尿路障害          | 2 (1.72) |
| 着色尿               | 1 (0.86) |
| 血尿                | 1 (0.86) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (1.72) |
| 注射部位反応            | 1 (0.86) |
| 発熱                | 1 (0.86) |
| 臨床検査              | 2 (1.72) |
| 白血球数減少            | 2 (1.72) |
| リンパ球数減少           | 1 (0.86) |
| 好中球数減少            | 1 (0.86) |

### 肝機能障害あり

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| SOC                            | N = 9     |
| PT                             | n (%)     |
| 合計                             | 4 (44.44) |
| 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） | 1 (11.11) |
| 肛門性器疣贅                         | 1 (11.11) |

| SOC           | N = 9     |
|---------------|-----------|
| PT            | n (%)     |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (11.11) |
| 上気道の炎症        | 1 (11.11) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (11.11) |
| 関節炎           | 1 (11.11) |
| 臨床検査          | 1 (11.11) |
| 血清フェリチン増加     | 1 (11.11) |

Source : Table AE\_T005-4

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順 -> PTコード順に表示

MedDRA/J version 27.0

**Table 7-8 前治療薬としてカナキヌマブを使用していた症例／新規投与例別の副作用発現状況（SOC, PT別）（安全性解析対象症例）**

**前治療薬としてカナキヌマブを使用していた症例**

| SOC           | N = 11    |
|---------------|-----------|
| PT            | n (%)     |
| 合計            | 4 (36.36) |
| 感染症および寄生虫症    | 1 (9.09)  |
| ウイルス感染        | 1 (9.09)  |
| 免疫系障害         | 1 (9.09)  |
| 血球貪食性リンパ組織球症  | 1 (9.09)  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (9.09)  |
| 上気道の炎症        | 1 (9.09)  |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (9.09)  |
| スチル病          | 1 (9.09)  |

**新規投与例**

| SOC               | N = 114    |
|-------------------|------------|
| PT                | n (%)      |
| 合計                | 31 (27.19) |
| 感染症および寄生虫症        | 13 (11.40) |
| 菌血症               | 2 (1.75)   |
| 蜂巣炎               | 2 (1.75)   |
| 伝染性単核症            | 2 (1.75)   |
| インフルエンザ           | 2 (1.75)   |
| 扁桃炎               | 2 (1.75)   |
| エプスタイン・バーウイルス感染   | 1 (0.88)   |
| エプスタイン・バーウイルス感染再燃 | 1 (0.88)   |
| 毛包炎               | 1 (0.88)   |

| SOC                            | N = 114  |
|--------------------------------|----------|
| PT                             | n (%)    |
| 胃腸炎                            | 1 (0.88) |
| ウイルス性胃腸炎                       | 1 (0.88) |
| 上咽頭炎                           | 1 (0.88) |
| 肺炎                             | 1 (0.88) |
| マイコプラズマ性肺炎                     | 1 (0.88) |
| 猩紅熱                            | 1 (0.88) |
| 皮下組織膿瘍                         | 1 (0.88) |
| 尿路感染                           | 1 (0.88) |
| 肺炎球菌感染                         | 1 (0.88) |
| 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） | 1 (0.88) |
| 肛門性器疣贅                         | 1 (0.88) |
| 血液およびリンパ系障害                    | 2 (1.75) |
| 発熱性好中球減少症                      | 1 (0.88) |
| リンパ節炎                          | 1 (0.88) |
| 免疫系障害                          | 4 (3.51) |
| 血球貪食性リンパ組織球症                   | 4 (3.51) |
| 耳および迷路障害                       | 1 (0.88) |
| 頭位性回転性めまい                      | 1 (0.88) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                  | 3 (2.63) |
| 上気道の炎症                         | 3 (2.63) |
| 胃腸障害                           | 4 (3.51) |
| クローン病                          | 2 (1.75) |
| 潰瘍性大腸炎                         | 1 (0.88) |
| 悪心                             | 1 (0.88) |
| 肝胆道系障害                         | 3 (2.63) |
| 自己免疫性肝炎                        | 1 (0.88) |
| 肝機能異常                          | 1 (0.88) |
| 肝障害                            | 1 (0.88) |
| 皮膚および皮下組織障害                    | 1 (0.88) |
| 脱毛症                            | 1 (0.88) |
| 発疹                             | 1 (0.88) |
| 筋骨格系および結合組織障害                  | 3 (2.63) |
| スチル病                           | 2 (1.75) |
| 関節炎                            | 1 (0.88) |
| 腎および尿路障害                       | 2 (1.75) |
| 着色尿                            | 1 (0.88) |
| 血尿                             | 1 (0.88) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態              | 2 (1.75) |
| 注射部位反応                         | 1 (0.88) |
| 発熱                             | 1 (0.88) |

|           |          |
|-----------|----------|
| SOC       | N = 114  |
| PT        | n (%)    |
| 臨床検査      | 3 (2.63) |
| 白血球数減少    | 2 (1.75) |
| リンパ球数減少   | 1 (0.88) |
| 好中球数減少    | 1 (0.88) |
| 血清フェリチン増加 | 1 (0.88) |

Source : Table AE\_T005-6

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

SOC は国際合意順, PT は発現割合の降順 -> PT コード順に表示

MedDRA/J version 27.0

**Table 7-9 身長 SD スコアの推移 (安全性解析対象症例のうち 15 歳以下の症例)**

| 評価時期        | 要約統計量      | 測定値           |               | 変化量           |
|-------------|------------|---------------|---------------|---------------|
|             |            | 本剤投与開始前       | 本剤投与後         |               |
| 本剤投与開始 1 年前 | 症例数        | 41            | --            | --            |
|             | 平均値 (標準偏差) | -1.48 (1.582) | --            | --            |
|             | 中央値        | -1.29         | --            | --            |
|             | 最小値 - 最大値  | -6.3 - 1.0    | --            | --            |
| 本剤投与開始時     | 症例数        | 54            | --            | --            |
|             | 平均値 (標準偏差) | -1.52 (1.531) | --            | --            |
|             | 中央値        | -1.30         | --            | --            |
|             | 最小値 - 最大値  | -7.3 - 0.8    | --            | --            |
| 48 週後       | 症例数        | 54            | 54            | 54            |
|             | 平均値 (標準偏差) | -1.52 (1.531) | -1.62 (1.642) | -0.10 (0.531) |
|             | 中央値        | -1.30         | -1.17         | -0.08         |
|             | 最小値 - 最大値  | -7.3 - 0.8    | -7.4 - 1.0    | -1.6 - 1.4    |
| 104 週後      | 症例数        | 54            | 54            | 54            |
|             | 平均値 (標準偏差) | -1.52 (1.531) | -1.52 (1.719) | 0.00 (0.695)  |
|             | 中央値        | -1.30         | -1.28         | 0.04          |
|             | 最小値 - 最大値  | -7.3 - 0.8    | -8.2 - 1.0    | -1.8 - 1.5    |

Source : Table HT\_T001

SD スコア = (評価時点の身長 - 標準身長) / 標準偏差

変化量 : 各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値

本剤投与開始時, 48 週後及び 104 週後の測定値が得られた症例を対象とした。

**Table 7-10 SJIA 治療のための入院の状況（安全性解析対象症例）**

|                | 安全性解析対象症例<br>N = 125 |              |
|----------------|----------------------|--------------|
|                | 本剤投与開始前              | 本剤投与開始後      |
| 入院 - n (%)     |                      |              |
| あり             | 36 (28.80)           | 23 (18.40)   |
| なし             | 89 (71.20)           | 102 (81.60)  |
| 入院回数 (24 週あたり) |                      |              |
| 症例数            | 125                  | 125          |
| 平均値 (標準偏差)     | 0.42 (1.179)         | 0.12 (0.409) |
| 中央値            | 0.00                 | 0.00         |
| 最小値 - 最大値      | 0.0 - 12.0           | 0.0 - 3.3    |
| 入院期間*          |                      |              |
| 入院件数           | 52                   | 42           |
| 1 週間未満         | 22                   | 16           |
| 1 週間以上         | 30                   | 25           |
| 不明・未記載         | 0                    | 1            |

Source : Table HOSP\_T001

\* 入院が複数回あった場合は、それぞれの期間でカウントした。

**Table 7-11 外来頻度（安全性解析対象症例）**

|                | 本剤投与開始後      |              |              |                |                 |
|----------------|--------------|--------------|--------------|----------------|-----------------|
|                | 本剤投与開始前*     | 全期間          | 28 週         | 28 週以降<br>48 週 | 48 週以降<br>104 週 |
|                | N = 125      | N = 125      | N = 119      | N = 109        | N = 95          |
| 外来受診 - n (%)   |              |              |              |                |                 |
| あり             | 96 (76.80)   | 112 (89.60)  | 103 (86.55)  | 97 (88.99)     | 73 (76.84)      |
| なし             | 19 (15.20)   | 1 (0.80)     | 1 (0.84)     | 1 (0.92)       | 2 (2.11)        |
| 不明・未記載         | 10 (8.00)    | 12 (9.60)    | 15 (12.61)   | 11 (10.09)     | 20 (21.05)      |
| 外来頻度 (4 週間あたり) |              |              |              |                |                 |
| 症例数            | 115          | 87           | 104          | 98             | 75              |
| 平均値 (標準偏差)     | 1.67 (1.372) | 1.23 (0.507) | 1.37 (0.669) | 1.37 (0.835)   | 0.97 (0.340)    |
| 中央値            | 1.67         | 1.09         | 1.14         | 1.08           | 0.94            |
| 最小値 - 最大値      | 0.0 - 5.8    | 0.0 - 3.7    | 0.0 - 4.1    | 0.0 - 4.9      | 0.0 - 2.1       |

Source : Table ER\_T001

N: 本剤投与開始前は安全性解析対象症例，投与開始後は各評価時点に本剤を継続している症例

\* 本剤投与開始前は本剤投与開始日より遡って 24 週以内の回数から算出した。