市販直後調査
2026年11月～2027年5月

2026 年 11 月改訂（第 2 版）

日本標準商品分類番号
873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ヒト抗インターフェロン γ モノクローナル抗体
エマパルマブ（遺伝子組換え）製剤

ガミファント®点滴静注液50mg

gamifant® for I.V. Infusion 50mg

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 バイアル（10mL）中エマパルマブ（遺伝子組換え） 50 mg
一般名	和名：エマパルマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Emapalumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2026 年 9 月 16 日 薬価基準収載年月日：2026 年 11 月 13 日 販売開始年月日：2026 年 11 月 16 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社 メディカルインフォメーションセンター 電話 0120-979-998 受付時間 9:00～17:00（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ：https://pro.sobi.com/ja-jp/home-public

本IFは2026年11月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ．5．臨床成績」や「ⅩⅡ．参考資料」、「ⅩⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 ····· 1
1．開発の経緯 ····· 1
2．製品の治療学的特性 ····· 2
3．製品の製剤学的特性 ····· 3
4．適正使用に関して周知すべき特性 ····· 3
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ··· 3
(1) 承認条件 ····· 3
(2) 流通・使用上の制限事項 ····· 3
6．RMP の概要 ····· 3

Ⅱ．名称に関する項目 ····· 4
1．販売名 ····· 4
(1) 和名 ····· 4
(2) 洋名 ····· 4
(3) 名称の由来 ····· 4
2．一般名 ····· 4
(1) 和名（命名法） ····· 4
(2) 洋名（命名法） ····· 4
(3) ステム ····· 4
3．構造式又は示性式 ····· 4
4．分子式及び分子量 ····· 4
5．化学名（命名法）又は本質 ····· 4
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ····· 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 ····· 5
1．物理化学的性質 ····· 5
(1) 外観・性状 ····· 5
(2) 溶解性 ····· 5
(3) 吸湿性 ····· 5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 ····· 5
(5) 酸塩基解離定数 ····· 5
(6) 分配係数 ····· 5
(7) その他の主な示性値 ····· 5
2．有効成分の各種条件下における安定性 ··· 5
3．有効成分の確認試験法、定量法 ····· 5

Ⅳ．製剤に関する項目 ····· 6
1．剤形 ····· 6
(1) 剤形の区別 ····· 6
(2) 製剤の外観及び性状 ····· 6
(3) 識別コード ····· 6
(4) 製剤の物性 ····· 6
(5) その他 ····· 6
2．製剤の組成 ····· 6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 ····· 6
(2) 電解質等の濃度 ····· 6
(3) 熱量 ····· 6
3．添付溶解液の組成及び容量 ····· 6
4．力価 ····· 6
5．混入する可能性のある夾雑物 ····· 6
6．製剤の各種条件下における安定性 ····· 7
7．調製法及び溶解後の安定性 ····· 7
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） ·· 7
9．溶出性 ····· 7
10．容器・包装 ····· 7
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 ····· 7
(2) 包装 ····· 7
(3) 予備容量 ····· 7
(4) 容器の材質 ····· 7
11．別途提供される資材類 ····· 7
12．その他 ····· 7

Ⅴ．治療に関する項目 ····· 8
1．効能又は効果 ····· 8
2．効能又は効果に関連する注意 ····· 8
3．用法及び用量 ····· 8
(1) 用法及び用量の解説 ····· 8
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 ····· 8
4．用法及び用量に関連する注意 ····· 9

5. 臨床成績 ····· 10
(1) 臨床データパッケージ ····· 10
(2) 臨床薬理試験 ····· 12
(3) 用量反応探索試験 ····· 15
(4) 検証的試験 ····· 16
(5) 患者・病態別試験 ····· 28
(6) 治療的使用 ····· 28
(7) その他 ····· 28

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 ····· 33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 33
2. 薬理作用 ····· 33
(1) 作用部位・作用機序 ····· 33
(2) 薬効を裏付ける試験成績 ····· 33
(3) 作用発現時間･持続時間 ····· 33

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 ····· 34
1. 血中濃度の推移 ····· 34
(1) 治療上有効な血中濃度 ····· 34
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 ····· 34
(3) 中毒域 ····· 37
(4) 食事・併用薬の影響 ····· 37
2. 薬物速度論的パラメータ ····· 37
(1) 解析方法 ····· 37
(2) 吸収速度定数 ····· 37
(3) 消失速度定数 ····· 37
(4) クリアランス ····· 37
(5) 分布容積 ····· 37
(6) その他 ····· 37
3. 母集団（ポピュレーション）解析 ····· 37
4. 吸収 ····· 38
5. 分布 ····· 38
(1) 血液−脳関門通過性 ····· 38
(2) 血液−胎盤関門通過性 ····· 38
(3) 乳汁への移行性 ····· 38
(4) 髄液への移行性 ····· 38
(5) その他の組織への移行性 ····· 38
(6) 血漿蛋白結合率 ····· 38
6. 代謝 ····· 38
(1) 代謝部位及び代謝経路 ····· 38
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の
分子種、寄与率 ····· 38
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 ··· 38
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、
存在比率 ····· 38
7. 排泄 ····· 38
8. トランスポーターに関する情報 ····· 39
9. 透析等による除去率 ····· 39
10. 特定の背景を有する患者 ····· 39
11. その他 ····· 39

**Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する
項目 ····· 40**
1. 警告内容とその理由 ····· 40
2. 禁忌内容とその理由 ····· 40
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 40
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 40
5. 重要な基本的注意とその理由 ····· 41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 · 42
(1) 合併症・既往歴等のある患者 ····· 42
(2) 腎機能障害患者 ····· 42
(3) 肝機能障害患者 ····· 42
(4) 生殖能を有する者 ····· 42
(5) 妊婦 ····· 42
(6) 授乳婦 ····· 43
(7) 小児等 ····· 43
(8) 高齢者 ····· 43
7. 相互作用 ····· 43
(1) 併用禁忌とその理由 ····· 43
(2) 併用注意とその理由 ····· 43
8. 副作用 ····· 44
(1) 重大な副作用と初期症状 ····· 44
(2) その他の副作用 ····· 44
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ····· 45
10. 過量投与 ····· 45
11. 適用上の注意 ····· 45

12. その他の注意 45
(1) 臨床使用に基づく情報 45
(2) 非臨床試験に基づく情報 45

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 46
1. 薬理試験 46
(1) 薬効薬理試験 46
(2) 安全性薬理試験 46
(3) その他の薬理試験 46
2. 毒性試験 46
(1) 単回投与毒性試験 46
(2) 反復投与毒性試験 46
(3) 遺伝毒性試験 47
(4) がん原性試験 47
(5) 生殖発生毒性試験 47
(6) 局所刺激性試験 48
(7) その他の特殊毒性 48

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 49
1. 規制区分 49
2. 有効期間 49
3. 包装状態での貯法 49
4. 取扱い上の注意 49
5. 患者向け資材 49
6. 同一成分・同効薬 49
7. 国際誕生年月日 49
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 49
9. 効能又は効果追加、用法及び
用量変更追加等の年月日及びその内容 50
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 50
11. 再審査期間 50
12. 投薬期間制限に関する情報 50
13. 各種コード 50
14. 保険給付上の注意 50

Ⅺ. 文献 51
1. 引用文献 51
2. その他の参考文献 52

Ⅻ. 参考資料 53
1. 主な外国での発売状況 53
2. 海外における臨床支援情報 57
(1) 妊婦への投与に関する情報 57
(2) 小児等への投与に関する情報 57

XIII. 備考 59
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 59
(1) 粉砕 59
(2) 崩壊・懸濁性及び
経管投与チューブの通過性 59
2. その他の関連資料 59

略語表

略語	英語（省略なし）	略語内容
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AOSD	Adult onset Still's disease	成人発症スチル病
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血清中濃度―時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable plasma concentration	投与後0時間から最終測定可能時点までの血清中濃度―時間曲線下面積
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance	―
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDS	Core Data Sheet	中核データシート
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高血清中濃度
CR	Complete response	完全奏効
CXCL10	C-X-C motif chemokine ligand 10	C-X-Cモチーフケモカインリガンド10
CXCL9	C-X-C motif chemokine ligand 9	C-X-Cモチーフケモカインリガンド9
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
EC_{50}	Half maximal effective concentration	50%作用発現濃度
EOS	End of study	試験終了
GC	Glucocorticoid	糖質コルチコイド
HLH	Hemophagocytic lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
I.V.	Intravenous	静脈内
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN γ	Interferon gamma	インターフェロンγ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IL	Interleukin	インターロイキン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
K_D	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
KM	Kaplan-Meier	カプランマイヤー
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	Lower limit of normal	正常下限
LOCF	Last observation carried forward	－
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MAS	Macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MedDRA/J	－	ICH国際医薬用語集日本語版
N/A	Not applicable	適用外

略語	英語（省略なし）	略語内容
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
NC	Not calculated	算出せず
NE	Not estimable/evaluable	評価不能/推定不能
OR	Overall response	全奏効
PDNE	Prednisone/prednisolone equivalent dose	Prednisone/プレドニゾロン換算用量
pHLH	Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis	原発性血球貪食性リンパ組織球症
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred term	基本語
RH	Relative humidity	相対湿度
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
sCD163	Soluble cluster of differentiation 163	可溶性CD163
SD	Standard deviation	標準偏差
sHLH	Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis	二次性血球貪食性リンパ組織球症
sIL2Rα	Soluble interleukin-2 receptor alpha	可溶性インターロイキン2受容体α
sJIA	Systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
SLE	Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SOC	System organ class	器官別大分類
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
$t_{1/2}$	Elimination half-life	半減期
t_{max}	Time to reach Cmax	最高血清中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	Upper limit of normal	正常上限
VAS	Visual analog scale	視覚アナログスケール
Vss	Volume of distribution at steady-state	定常状態における分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ガミファント点滴静注液 50mg（一般名：エマパルマブ（遺伝子組換え）、以下本剤）は、インターフェロンγ（IFNγ）に対する免疫グロブリン G（IgG）1 型のヒト型モノクローナル抗体であり、「全身型若年性特発性関節炎（sJIA）又は成人発症スチル病（AOSD）に伴うマクロファージ活性化症候群（MAS）」に対する治療薬である。遊離型及び受容体結合型 IFNγ に結合し、その活性を非競合的に中和することで、IFNγ 依存性の STAT1 シグナル伝達を抑制し、過剰なサイトカイン産生及び炎症反応を低減すると考えられている。

血球貪食性リンパ組織球症（HLH）は、発熱、汎血球減少、凝固障害、肝障害、神経障害及び血球貪食を主症状とする重篤な炎症性疾患であり、先天性遺伝疾患として発症する原発性 HLH（pHLH）と、特定の感染症、悪性腫瘍又は自己免疫疾患に続いて発症する二次性 HLH（sHLH）に分類される[1)]。リウマチ性疾患に伴う sHLH は MAS と呼ばれ、T リンパ球及びマクロファージの活性化と増殖により炎症が亢進し、生命を脅かし得るサイトカインストームを引き起こすことが特徴である[2,3)]。sJIA 及び AOSD は MAS の発症頻度が最も高い基礎疾患とされており[4)]、sJIA の 7～17%[5)]、AOSD の 10～15%[6)]で MAS の合併がみられたとの報告がある。また、MAS 患者の死亡率は 10～20%と報告されており、20～50%の患者で集中治療室（ICU）への入院が必要であったと報告されている[7,8)]。

MAS においては、T リンパ球により放出される IFNγ がマクロファージを活性化し、炎症を亢進するとされている[3)]。sJIA 及び AOSD 患者では、IFNγ の高い活性は、IFNγ により選択的に誘導される C-X-C モチーフケモカインリガンド 9（CXCL9）の血清中濃度の上昇として反映され、MAS の発症と重症度に関連する[9~11)]。さらに、フェリチン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、好中球数、血小板数等の MAS で認められる臨床検査値の異常は、IFNγ 及び CXCL9 の濃度と相関しており（フェリチン及び ALT：r＝0.49～0.57、好中球数及び血小板数：r＝－0.53～－0.64、いずれも p＜0.05、スピアマンの順位相関係数）、IFNγ が MAS において重要な役割を担うことが示唆されている[9)]。

本邦では、sJIA 又は AOSD に伴う MAS に対して承認された治療法はなく、高用量ステロイド薬が中心に用いられているが[5,12)]、副腎皮質ステロイド薬等による適切な治療を行っても効果不十分な MAS に対する治療選択肢が限られていることから、新たな治療法の開発が求められていた。そこで、IFNγ に対するモノクローナル抗体である本剤の MAS 治療薬としての開発が進められた。

本剤は米国において、2025 年 6 月に糖質コルチコイドの効果が不十分もしくは糖質コルチコイドに不耐容、又は再発性 MAS を伴うスチル病（確定又は疑われる）の成人及び小児（新生児を含む）HLH/MAS 患者の治療薬として承認された。

本邦では、日本人の健康成人を対象とした国内第 I 相試験（Sobi.EMAPALUMAB-102 試験）及び外国人の健康成人を対象とした海外第 I 相試験（NI-0501-03 試験）から、日本人と外国人での薬物動態、薬力学及び安全性、民族間での疾患の類似性が検討された。さらに sJIA 及び AOSD に伴う MAS 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（NI-0501-14 試験）（日本人を含む）において、本剤の有効性及び安全性が検討された。これらの結果に基づき、本剤は 2026 年 9 月、「全身型若年性特発性関節炎又は成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群」を効能又は効果として承認された。

なお、本剤は 2025 年 11 月に厚生労働省より希少疾病用医薬品（指定番号：（R7 薬）第 745 号）に指定されている。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は「全身型若年性特発性関節炎（sJIA）又は成人発症スチル病（AOSD）に伴うマクロファージ活性化症候群（MAS）」に対する点滴静注液製剤である。

（「Ⅴ. 1. 効能又は効果」の項参照）

2. 本剤はインターフェロンγ（IFNγ）に対するヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であり、遊離型及び受容体結合型 IFNγに結合し、その活性を非競合的に中和することで、IFNγ依存性の STAT1 シグナル伝達を抑制する。

（「Ⅵ. 2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

3. 高用量糖質コルチコイド（GC）投与で効果不十分な sJIA 及び AOSD に伴う MAS 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（NI-0501-14 試験）において、本剤の初回投与後の Week8 時に完全奏効（CR）[*1]が得られた患者割合は 44.0%（11/25 例、96%信頼区間[*2]：23.7～65.9%、p＝0.414、片側正確二項検定）であり、96%信頼区間の下限値は事前に規定された閾値有効率である 40%を下回ったことから、閾値有効率に対する本剤の優越性は検証されなかった。［主要評価項目、検証的な解析結果］

（「Ⅴ. 5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）

4. 高用量 GC 投与で効果不十分な sJIA 及び AOSD に伴う MAS 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（NI-0501-14 試験）において、初回 CR までの期間（中央値）は 8.4 週であった。
CR の定義に含まれる各評価パラメータについて、ベースラインで異常が認められた患者[*3]における初回に基準値を達成（正常化）するまでの期間の中央値は、臨床的 MAS 寛解[*4]が 4.0 週、白血球数が 0.6 週、血小板数が 0.6 週、乳酸脱水素酵素（LDH）が 1.4 週、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 1.0 週、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が 3.6 週、フィブリノゲン値が 0.6 週、フェリチン値が 1.9 週であった。［副次評価項目］

（「Ⅴ. 5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）

5. 高用量 GC 投与で効果不十分な sJIA 及び AOSD に伴う MAS 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（NI-0501-14 試験）において、週平均 GC 用量（PDNE※）は、ベースライン時は 8.07mg/kg/日であり、Week8 では 0.78mg/kg/日であった。［副次評価項目］

（「Ⅴ. 5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）

6. 重大な副作用として、感染症、Infusion reaction があらわれることがある。主な副作用（5%未満）として、発熱、そう痒性皮疹、頭痛が報告されている。

（「Ⅷ. 8. 副作用」及び「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項の安全性の結果を参照）

※Prednisone[*5]/プレドニゾロン換算用量

*1 CR の定義
ベースライン時の臨床徴候及び症状の消失：MAS の臨床的活動性は、10cm 視覚アナログスケール（VAS）により評価する。臨床徴候は、VAS が 1/10 以下となった場合、消失したとみなす。
かつ
以下の MAS に関連する臨床検査パラメータの正常化：
- 白血球数が正常下限（LLN）超
- 血小板数が LLN 超
- LDH が 1.5×正常上限（ULN）未満
- ALT が 1.5×ULN 未満
- AST が 1.5×ULN 未満
- フィブリノゲンが 100mg/dL 超
- フェリチン値がスクリーニングもしくはベースラインの値（いずれか高い方）から 80%以上低下、かつ 2000ng/mL 未満に減少

*2 Clopper-Pearson 法により算出

*3 臨床的 MAS 寛解及びフェリチン値についてはベースライン時の状態によらず 25 例全例を母数としている

*4 MAS の臨床的活動性は 10cmVAS により評価し、臨床徴候は、VAS が 1/10 以下となった場合、消失したとみなし、臨床的 MAS 寛解と定義した

*5 Prednisone は本邦未承認

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	

本剤は「全身型若年性特発性関節炎又は成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群」を予定される効能又は効果として、2025 年 11 月に厚生労働省より希少疾病用医薬品（指定番号：（R7 薬）第 745 号）に指定されている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・感染症 ・Infusion reaction	・免疫原性 ・B 型肝炎ウイルスの再活性化	・該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における全身型若年性特発性関節炎（sJIA）又は成人発症スチル病（AOSD）に伴う MAS での有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査 一般使用成績調査
有効性に関する調査･試験の計画 一般使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

（1）和名

ガミファント®点滴静注液 50mg

（2）洋名

gamifant® for I.V. Infusion 50mg

（3）名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

（1）和名（命名法）

エマパルマブ（遺伝子組換え）（JAN）

（2）洋名（命名法）

Emapalumab（Genetical Recombination）（JAN）
Emapalumab（INN）

（3）ステム

モノクローナル抗体：-mab
ヒト型モノクローナル抗体：-umab

3. 構造式又は示性式

エマパルマブは、453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{6430}H_{9898}N_{1718}O_{2038}S_{46}$（タンパク質部分、4 本鎖）
分子量：約 148,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：エマパルマブは、ヒトインターフェロン γ に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。エマパルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エマパルマブは、453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：NI-0501

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白色を呈する液

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：5.8～6.2

2. 有効成分の各種条件下における安定性

＜参考＞

「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験：キャピラリー等電点電気泳動法

定 量 法：紫外可視吸光度測定法

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白色を呈する液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.8～6.2
浸透圧比：約 1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ガミファント点滴静注液 50mg
有効成分	1 バイアル（10mL）中エマパルマブ（遺伝子組換え）50mg
添加剤	1 バイアル（10mL）中 L-ヒスチジン 15.5mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 31.4mg 塩化ナトリウム 73.0mg ポリソルベート 80 0.5mg pH 調節剤 適量

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	容器	結果
長期保存試験	5℃	48 箇月	ガラスバイアル及びゴム栓	規格内
加速試験	25℃/60％RH	12 箇月		規格内
光分解	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2 以上	―		規格内

測定項目：性状、純度試験、生物活性等

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法は「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

10mL［1 バイアル］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラスバイアル及びゴム栓

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

全身型若年性特発性関節炎又は成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群

（解説）

本剤の効能又は効果は、国際共同臨床試験及び国内外で実施された臨床試験結果に基づき設定した。そのうち、有効性及び安全性に関しては、全身型若年性特発性関節炎（sJIA）及び成人発症スチル病（AOSD）に伴うマクロファージ活性化症候群（MAS）患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（NI-0501-14 試験）*及び海外第Ⅱ相試験（NI-0501-06 試験）を主な臨床試験成績とした。

これらの臨床試験結果を踏まえ、sJIA 又は AOSD に伴う MAS に対する本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたことから、当該試験に組み入れられた患者背景等を考慮して、本剤の効能又は効果を「全身型若年性特発性関節炎又は成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群」と設定した。

* コホート 1（日本人 2 例を含む）

2. 効能又は効果に関連する注意

5.1　副腎皮質ステロイド薬等による適切な治療を行っても効果不十分な場合に本剤を使用すること。

（解説）

5.1 本剤の臨床的位置付け、国際共同臨床試験及び海外臨床試験の対象患者を踏まえて設定した。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

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

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、日本人健康成人を対象とした単回投与第 I 相試験（Sobi.EMAPALUMAB-102 試験）及び外国人健康成人を対象とした単回投与第 I 相試験（NI-0501-03 試験）、並びに sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者を対象とした NI-0501-06 試験及び NI-0501-14 試験*によって裏付けられた。

NI-0501-06 試験では、sJIA 患者に推奨された用法及び用量（初回 6mg/kg、その後の 15 日間は 3mg/kg を 3 日ごと、以降の 2 週間は 3mg/kg を週 2 回）に従って本剤を投与した結果、C-X-C モチーフケモカインリガンド 9（CXCL9）の速やかな正常化が認められ、血中インターフェロン γ（IFNγ）活性の速やかな中和が示唆された。CXCL9 の低下後に、可溶性 IL-2 受容体α（sIL2Rα）及び他のマーカー（sCD163、フェリチンなど）も低下又は正常化した。

NI-0501-06 試験で推奨された用法及び用量は、MAS 寛解時に本剤の投与期間を短縮することが可能であり、7/14 例で実施された。また、重症患者では増量又は投与間隔の短縮が可能であり、3 例で一時的に投与間隔が 2 日に 1 回に短縮された。このうち 1 例では、投与期間が 38 日間（17 回投与）に延長された。これらの用量調節例から、推奨された用法及び用量が患者ごとの反応の変動に対応できる柔軟性もあることが示唆された。

NI-0501-14 試験でも、計画された用法及び用量は NI-0501-06 試験と同様であった。MAS 寛解時は投与期間を短縮することを可能としたが、投与中止前に少なくとも 3 回の本剤投与を受けること

とした（重大な安全上懸念時を除く）。反応が不十分な場合、投与間隔の短縮（3 日に 1 回から 2 日に 1 回に変更し、その後さらに必要な場合は連日に変更）又は用量の増量（10mg/kg の 3 日に 1 回投与に相当する最高用量まで）を可能とした。また当該患者のベネフィット・リスクプロファイルが良好であることを治験担当医師が確認できた場合、4 週間を超えて投与を延長できるものとした。本剤の投与回数は、3 回以上 11 回未満が 14 例（56.0%）、11 回以上が 11 例（44.0%）であった。投与量の平均値±SD は 4.02±1.264mg/kg（範囲：3.1～7.5mg/kg）、累積投与量の平均値±SD は 58.75±45.921mg/kg（範囲：15.0～175.0mg/kg）であった。

本申請時点までに、本剤は 10mg/kg までの用量で許容可能な安全性プロファイルを示しており、sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者で予想されるものと同等以上の曝露量を達成している。

母集団薬物動態/薬力学モデルで、3 つの薬力学バイオマーカー（CXCL9、sIL2Rα及びフェリチン）はいずれも本剤濃度に対して速やかな反応を示し、その最大阻害効果はベースライン値と相関を示した。

以上より、初回用量を 6mg/kg とし、以降 3mg/kg を反復投与する用法及び用量は、初期の IFNγ活性の速やかな中和を達成し、投与期間中の IFNγ の中和を維持するために必要な本剤の血漿中濃度を維持し、その結果、sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者における MAS 寛解を維持するために適切であり、新たな安全性上の懸念はないと考えられた。

Sobi.EMAPALUMAB-102 試験及び NI-0501-03 試験において、日本人及び外国人の健康成人における薬物動態パラメータが類似していることが示された。また、本剤は外因性要因（食事）や内因性要因（代謝、体重、民族）の影響を受けにくい薬剤であることから、臨床試験での日本人の結果も踏まえ、海外と同じ用量が適切であると考えた。

これらに基づき、当該用法及び用量を設定した。

* コホート 1

4. 用法及び用量に関連する注意

7.1 効果不十分な場合には、以下の表を参考に適宜調節する。

規定投与日	投与量	用量調節
1 日目	6mg/kg（初回）	効果不十分な場合には、投与頻度は 2 日に 1 回又は 1 日 1 回に増やすことができる。または、投与量を増量できるが、3 日間の累積投与量として 10mg/kg を上限とすること。
4、7、10、13、16 日目	3mg/kg	
19 日目以降	3mg/kg 週 2 回	

7.2 本剤投与中は患者の状態を慎重に観察し、本剤の投与量は必要最小限となるよう調節すること。最大用量で治療反応が得られない場合は、本剤の投与中止を検討し、漫然と長期にわたり投与しないこと。

7.3 本剤と他の生物製剤（アナキンラ（遺伝子組換え）製剤を除く）の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

（解説）

7.1 国際共同臨床試験、海外臨床試験の用量調節及び本剤の CDS を踏まえて、設定した。

7.2 国際共同臨床試験の用量調節の分析及び本剤の CDS を踏まえて、設定した。

7.3 国際共同臨床試験の規定を踏まえて、設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料				
相 試験番号	**目的**	**試験 デザイン**	**対象 例数**	**用法・用量 投与期間**
第Ⅰ相 Sobi.EMAPALU MAB-102 試験	薬物動態、薬力学、安全性、免疫原性の評価	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単一施設	日本人健康成人 8 例	本剤（静脈内投与） 1mg/kg プラセボ（静脈内投与） 単回投与
第Ⅰ相 NI-0501-03 試験	安全性、薬物動態、薬力学、免疫原性の評価	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単一施設	外国人健康成人 20 例	本剤（静脈内投与） 0.01、0.1、1 及び 3mg/kg プラセボ（静脈内投与） 単回投与
第Ⅱ相 NI-0501-06 試験	薬物動態、安全性、有効性、薬力学、免疫原性の評価	非盲検、単群、多施設共同	高用量糖質コルチコイド(GC)投与で効果不十分な sJIA 及び AOSD に伴う外国人 MAS 患者 14 例	本剤（静脈内投与） 初回に 6mg/kg、その後の 15 日間は 3mg/kg を 3 日ごと、以降の 2 週間は 3mg/kg を週 2 回[*1] 4 週間[*1]
第Ⅱ/Ⅲ相 NI-0501-14 試験	有効性、安全性、薬物動態、薬力学、免疫原性の評価	非盲検、単群、多施設共同	高用量 GC 投与で効果不十分な小児及び成人の外国人 MAS 患者 コホート 1：sJIA 及び AOSD に伴う MAS 患者（介入期 25 例、導入期 11 例）（うち、日本人 2 例） コホート 2：全身性エリテマトーデス（SLE）に伴う MAS 患者（介入期 8 例、導入期 1 例）	本剤（静脈内投与） 初回に 6mg/kg、その後の 15 日間は 3mg/kg を 3 日ごと、以降の 2 週間は 3mg/kg を週 2 回[*1] 4 週間[*1]
第Ⅱ/Ⅲ相 NI-0501-04 試験	安全性、有効性、薬物動態、薬力学、免疫原性の評価	非盲検、単群、多施設共同	外国人原発性血球貪食性リンパ組織球症（pHLH）小児患者 45 例	本剤（静脈内投与） 初回に 1mg/kg、その後用量調節可能（3mg/kg、6mg/kg 又は必要であればそれ以上の用量、最大 10mg/kg）、3 日ごと 最大 8 週間
参考資料				
相 試験番号	**目的**	**試験 デザイン**	**対象 例数**	**用法・用量 投与期間**
長期追跡調査試験 NI-0501-05 試験	長期安全性、有効性、薬力学、免疫原性の評価	非盲検、多施設共同、長期追跡調査	NI-0501-06 試験から移行した sJIA 及び AOSD に伴う外国人 MAS 患者 14 例[*2] 本剤の投与を受けた外国人血球貪食性リンパ組織球症（HLH）患者	NI-0501-06 試験から移行した患者：本剤投与なし

後ろ向き観察コホート研究 Sobi-EMAPALUMAB-105（AMETHYST）試験	GC 治療に抵抗性の MAS と診断されたスチル病患者の治療成績及び治療パターンを明らかにする	国際的な後ろ向き観察コホート研究	GC 治療に抵抗性の MAS と診断されたスチル病患者 75 例	本剤投与なし

*1 CR（MAS の寛解）が得られた場合、投与期間を短縮できることとした。また、主要な MAS パラメータに改善の傾向がみられず、効果が不十分であった場合、ベネフィット・リスクプロファイルが良好であるとの評価に基づき、投与レジメンを調節（投与間隔の短縮、用量増量、又は 4 週間を超えて投与期間の延長）できるものとした。

*2 NI-0501-05 試験には、NI-0501-04 試験から移行した pHLH 患者 37 例、及びコンパッショネートユース（CU）プロトコル下で本剤の投与を受けた患者 7 例が含まれた。

※ 本剤の承認された効能又は効果：
全身型若年性特発性関節炎又は成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群
本剤の承認された用法及び用量：
通常、エマパルマブ（遺伝子組換え）として初回に 6mg/kg を、その後の 5 回は 3 日ごとに 3mg/kg を、以降は週 2 回 3mg/kg を、1 時間以上かけて点滴静注する。なお、臨床症状及び臨床検査所見により適宜調節できるが、3 日間の累積投与量として 10mg/kg を上限とする。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験（単回投与）

①日本人健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（Sobi.EMAPALUMAB-102 試験）[13)]

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単一施設
対象	日本人健康成人 8 例（エマパルマブ群 6 例、プラセボ群 2 例）
試験方法	エマパルマブ 1mg/kg※又はプラセボを 1 時間かけて単回静脈内投与した。すべての被験者を追跡調査し、治験薬と関連ありと判断された有害事象は、事象が回復又は安定するまで追跡調査した。帯状疱疹の予防のため、Day－1～Week14 にバラシクロビル 500mg を 1 日 2 回経口投与した。
試験結果	＜安全性＞ • 有害事象はエマパルマブ群で 6 例中 3 例に認められ、内訳は C－反応性蛋白増加 3 例、熱感及び倦怠感各 2 例、発熱、上咽頭炎及び前立腺炎各 1 例であった。プラセボ群で 2 例中 1 例に挫傷が認められた。 • 副作用はエマパルマブ群で 6 例中 3 例に認められ、内訳は C－反応性蛋白増加 3 例、熱感及び倦怠感各 2 例、発熱 1 例であり、プラセボ群では副作用は認められなかった。 • 本試験では、死亡、重篤な有害事象、エマパルマブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。 • 臨床検査及び尿検査パラメータでは、重大な又は治験薬との関連において明確な傾向は認められなかった。また、バイタルサイン、身体診察所見及び心電図について、いずれの投与群でも治験薬投与後の変化に臨床的に重要な又は治験薬との関連において明確な傾向は認められなかった。 検討した用法及び用量において忍容性は良好であり、重要な安全性上の懸念及び別の標的に作用することによる安全性上の懸念は認められなかった。

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

②健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（NI-0501-03 試験）（海外データ）[14)]

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単一施設
対象	健康成人 20 例（エマパルマブ群 14 例、プラセボ群 6 例）
試験方法	エマパルマブ※0.01mg/kg（3 例）、0.1mg/kg（3 例）、1mg/kg（4 例）及び 3mg/kg（4 例）又はプラセボ（6 例）を 2 時間かけて単回静脈内投与した。 安全性のモニタリング（有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、薬物動態及び薬力学評価用血液検体の頻回採取、並びに免疫原性（ADA）の評価を実施した。安全性データは、治験依頼者の安全性管理チーム及び治験責任医師による合同モニタリングの過程で、データの集積ごとに評価した。最終来院時に持続中のすべての有害事象は、転帰が回復となるまで追跡調査を実施した。
試験結果	＜安全性＞ • 有害事象は、エマパルマブ群（0.01mg/kg 群で 2/3 例、0.1mg/kg 群で 2/3 例、1mg/kg 群で 4/4 例、3mg/kg 群で 2/4 例）、プラセボ群で 4/6 例に発現した。主な事象（いずれかの群で発現例数 2 例以上）は、エマパルマブ 0.01mg/kg 群で頭痛 2 例、エマパルマブ 1mg/kg 群で発熱 3 例、上気道感染及びウイルス性上気道感染*2 例、エマパルマブ 3mg/kg 群で筋肉痛 2 例、プラセボ群で上気道感染及びウイルス性上気道感染*、及び頭痛各 2 例であった。 • 副作用は、エマパルマブ群（0.01mg/kg 群 1/3 例、0.1mg/kg 群 1/3 例、1mg/kg 群 3/4 例、3mg/kg 群 2/4 例）、プラセボ群 3/6 例に発現した。主な事象（いずれかの群で発現例数 2 例以上）は、エマパルマブ 1mg/kg 群で発熱 3 例、エマパルマブ 3mg/kg 群で筋肉痛 2 例であった。 • 重篤な有害事象はエマパルマブ 3mg/kg 群で帯状疱疹 1 例が認められ、抗ウイルス治療により回復した。 • 本試験において、死亡及びエマパルマブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。 エマパルマブの忍容性は良好であり、投与後 8 週間のモニタリング期間中に観察された所見からは、オフターゲットの安全性の懸念は認められなかった。さらに、延長追跡調査期間（Week44 まで）で収集された安全性パラメータ（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図解析）からも、新たな安全性上のシグナルは認められなかった。

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

* 「上気道感染症」と「ウイルス性上気道感染」は別々の PT であるが、両事象が本質的に異なるとの臨床的及び検査的エビデンスがないため、より意味のある解析を実施するために統合した。なお、これらの用語は元の解析では個別に示している。

2）薬力学的試験

①sJIA 及び AOSD に伴う MAS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（NI-0501-06 試験）（海外データ）[15)]

試験デザイン	非盲検、単群、国際共同、多施設共同、第Ⅱ相介入試験
対象	高用量 GC 投与で効果不十分な sJIA 及び AOSD に伴う MAS 患者 14 例
方法	**＜投与方法、投与期間＞** エマパルマブは、初回（Day0）に 6mg/kg、その後の 15 日間は 3mg/kg を 3 日ごと、以降の 2 週間は 3mg/kg を週 2 回、静脈内投与（容量に応じて 1～2 時間かけて点滴静注）した。 エマパルマブの投与期間は 4 週間（計 10 回投与）とし、完全奏効（すなわち MAS の寛解）が得られた場合に短縮できることとした。ただし、3mg/kg の用量で少なくとも 2 回のエマパルマブ投与を受けることとした。 主要な MAS パラメータ［フェリチン、乳酸脱水素酵素（LDH）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び血小板数を含むがこれらに限定されない］に改善の傾向がみられず、効果が不十分であった場合、当該患者のベネフィット・リスクプロファイルが良好であるとの評価に基づき、エマパルマブの投与レジメンを調節（投与間隔を短縮、用量を増量、又は 4 週間を超えて投与を延長）できるものとした。 エマパルマブ投与を少なくとも 1 回受けたすべての患者に対し、エマパルマブ最終投与後にモニタリングを実施した。投与期間終了後に 4 週間の短期追跡調査を実施した。 **〈感染症予防〉** エマパルマブ投与に伴うリスク低減のため、帯状疱疹に対する予防措置が実施された。
試験結果	反復投与時の血清中 CXCL9 及び総 IFNγ 濃度の推移は以下のとおりであった。 **反復投与時の血清中 CXCL9 及び総 IFNγ 濃度の推移**

	Day0	Day3	Day15	投与開始から 4 週時の第 2 来院時	最終投与から 4 週間後の来院時
CXCL9（ng/L）	21986.0 ±29405.9（n=14）	3559.7 ±5501.8（n=13）	332.0 ±360.2（n=12）	167.8 ±185.9（n=14）	255.7 ±596.4（n=14）
総 IFNγ（ng/L）	425.5 ±1191.8（n=14）	4948.8 ±6595.0（n=13）	5676.2 ±8808.1（n=12）	4505.9 ±12047.2（n=14）	2132.7 ±2967.5（n=14）

平均値±SD

②sJIA 及び AOSD に伴う MAS 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（NI-0501-14 試験）[16)]

試験デザイン	非盲検、単群、2 コホート、国際共同、第Ⅱ/Ⅲ相介入試験
対象	高用量 GC 投与で効果不十分な sJIA 及び AOSD に伴う MAS 患者 25 例（日本人 2 例を含む）
試験方法	本試験は任意の導入期及び介入期の 2 期で構成された。各試験期それぞれにスクリーニング期間を設けた。 導入期のいずれかの時点で、GC に対する効果不十分が確認され、さらに介入期の適格性基準をすべて満たす患者は、介入期へ直接参加可能とした。 導入期：GC による MAS の治療を要する患者を登録することとし、GC の用量は、治験担当医師の判断に従い投与された。患者は、最長 12 週間、又は治験担当医師の評価による MAS 寛解の達成もしくは高用量の GC に対する効果不十分が確認されるまでの、いずれか早い時点まで調査を受けることとした。 介入期：スクリーニング期間、エマパルマブ投与期間及び追跡調査期間の 3 つのパートで構成された。 **＜投与方法、投与期間＞** エマパルマブは、初回（Day1）に 6mg/kg、その後の 15 日間は 3mg/kg を 3 日ごと、以降の 2 週間は 3mg/kg を週 2 回、静脈内投与（容量に応じて 1～2 時間かけて点滴静注）した。 エマパルマブの投与期間は 4 週間（計 10 回投与）とした。4 週間が経過する前に MAS 寛解を達成した場合は、治験担当医師の判断で投与期間を短縮できるものとした。ただし、安全性上の重大な懸念がある場合を除き、治験薬投与中止前に少なくとも 3 回のエマパルマブ投与を受けることとした。 MAS に関する主要な臨床パラメータ及び臨床検査パラメータに改善の傾向がみられず、効果不十分が示唆される場合、投与間隔の短縮（3 日に 1 回から 2 日に 1 回に変更し、その後さらに必要な場合は 2 日に 1 回から連日に変更）、又は用量の増量（10mg/kg の 3 日に 1 回投与に相当する最高用量まで）によりエマパルマブの投与レジメンを調節できるものとした。また、当該患者のベネフィット・リスクプロファイルが良好であることを治験担当医師が確認できた場合、4 週間を超えて投与を延長できるものとした。 追跡調査期間中（治験薬を投与していない期間）に、MAS の再発又は再活性化が認められた場合、エマパルマブの再投与を可能とした。
試験結果	反復投与時の血清中 CXCL9 及び総 IFNγ濃度の推移は以下のとおりであった。 **反復投与時の血清中 CXCL9 及び総 IFNγ濃度の推移（中間解析）**

	Day1	Day4	Day16	Day28	Week8（Day56）	最終投与から 60 日後
CXCL9（ng/L）	20832.5 ±72582.5（n=19）	2218.8 ±5611.7（n=19）	525.3 ±1206.4（n=16）	173.5 ±277.3（n=17）	120.3 ±151.0（n=13）	463.6 ±953.5（n=13）
総 IFNγ（ng/L）	1576.0 ±4280.2（n=23）	8463.6 ±22801.9（n=23）	11844.8 ±19594.8（n=21）	3652.8 ±4402.9（n=21）	4999.4 ±9244.5（n=19）	12100.4 ±25392.5（n=19）

平均値±SD

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（NI-0501-14 試験）[16)]

本試験は 2 コホート[コホート 1:全身型若年性特発性関節炎(sJIA)及び成人発症スチル病(AOSD)に伴うマクロファージ活性化症候群（MAS)、コホート 2 : 小児及び成人全身性エリテマトーデス（SLE）に伴う MAS］より構成されている。本項では承認時評価資料として審査されたコホート 1 について記載する。

目的	高用量糖質コルチコイド(GC) 投与で効果不十分な sJIA 及び AOSD に伴う MAS 患者におけるエマパルマブの有効性、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を検討する。
試験デザイン	非盲検、単群、国際共同、第Ⅱ/Ⅲ相介入試験
対象	高用量 GC 投与で効果不十分な sJIA 及び AOSD に伴う MAS 患者 25 例（日本人 2 例を含む）
主な選択基準	• 活動性 MAS 診断時に生後 6 ヵ月～80 歳であった男性及び女性患者 • sJIA 及び AOSD 診断が確定している患者 sJIA 発症時に MAS が発現した患者については、CARRA 基準 [17)] に基づき sJIA が強く推定される場合、適格性を満たすものとした。 AOSD は山口の基準 [18)] により診断が確定した患者 • 活動性 MAS の診断は担当のリウマチ性疾患専門医が以下を確認して確定した。 発熱患者でフェリチン値＞684ng/mL かつ以下のいずれか 2 つ ①血小板数≦181×10⁹/L ②アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値＞48U/L ③トリグリセリド＞156mg/dL ④フィブリノゲン値≦360mg/dL • 各医療機関の標準的な治療に従った 3 日間以上（30mg/kg の Prednisone[*1] を 3 日連続で投与するパルス療法を含むが、これに限定されない。患者の状態及び/又は臨床検査パラメータが急激に悪化した場合、治験責任/分担医師の判断に従い高用量 GC 投与開始以降 3 日を過ぎなくても登録できる場合がある）の高用量 GC 静脈内投与[*2] に対して効果不十分が確認された患者 *1 Prednisone は本邦未承認 *2 Prednisone[*1]/プレドニゾロン換算用量（PDNE）で 2mg/kg/日を下回らない用量が推奨される（又は体重 30kg 以上の小児患者では 60mg/日以上、成人 MAS 患者では 1g/日以上）
主な除外基準	• 原発性血球貪食性リンパ組織球症 (pHLH) で現れる既知の原因遺伝子変異の存在、又はパーフォリンの発現異常、又は CD107a 脱顆粒アッセイ異常により確認された、もしくは家族歴を有することにより確認された pHLH 患者 • エマパルマブ投与開始時にカナキヌマブ（遺伝子組換え)、JAK 阻害薬、TNF 阻害薬又はトシリズマブ（遺伝子組換え）による治療を受けている患者 • エマパルマブ投与開始時にアナキンラ（遺伝子組換え）[*1] を 4mg/kg/日超の投与を継続している患者 • 過去 1 ヵ月間に MAS に対してエトポシド[*2] 投与を受けた患者 • 臨床的に活動性の抗酸菌感染症（定型及び非定型)、ヒストプラスマ感染症及びサルモネラ感染症を有する患者 • リーシュマニア感染症のエビデンスがある患者 • 潜在性結核感染のエビデンスがある患者 *1 本邦で承認されているアナキンラ（遺伝子組換え）の用法及び用量は、「通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10kg 以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。 体重 50kg 以上：1 回 100mg を、1 日 1 回 体重 50kg 未満：体重 1kg 当たり 1 回 2mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1kg 当たり 1 回最大 4mg まで増量できる」である。 *2 MAS に対しては本邦適応外

試験方法	本試験は任意の導入期及び介入期の 2 期で構成された。各試験期それぞれにスクリーニング期間を設けた。 導入期のいずれかの時点で、GC に対する効果不十分が確認され、さらに介入期の適格性基準をすべて満たす患者は、介入期へ直接参加可能とした。 導入期：GC による MAS の治療を要する患者を登録することとし、GC の用量は、治験担当医師の判断に従い投与された。患者は、最長 12 週間、又は治験担当医師の評価による MAS 寛解の達成もしくは高用量の GC に対する効果不十分が確認されるまでの、いずれか早い時点まで調査を受けることとした。 介入期：スクリーニング期間、エマパルマブ投与期間及び追跡調査期間の 3 つのパートで構成された。 **＜投与方法、投与期間＞** エマパルマブは、初回（Day1）に 6mg/kg、その後の 15 日間は 3mg/kg を 3 日ごと、以降の 2 週間は 3mg/kg を週 2 回、静脈内投与（容量に応じて 1～2 時間かけて点滴静注）した。 エマパルマブの投与期間は 4 週間（計 10 回投与）とした。4 週間が経過する前に MAS 寛解を達成した場合は、治験担当医師の判断で投与期間を短縮できるものとした。ただし、安全性上の重大な懸念がある場合を除き、治験薬投与中止前に少なくとも 3 回のエマパルマブ投与を受けることとした。 MAS に関する主要な臨床パラメータ及び臨床検査パラメータに改善の傾向がみられず、効果不十分が示唆される場合、投与間隔の短縮（3 日に 1 回から 2 日に 1 回に変更し、その後さらに必要な場合は 2 日に 1 回から連日に変更）、又は用量の増量（10mg/kg の 3 日に 1 回投与に相当する最高用量まで）によりエマパルマブの投与レジメンを調節できるものとした。また、当該患者のベネフィット・リスクプロファイルが良好であることを治験担当医師が確認できた場合、4 週間を超えて投与を延長できるものとした。 追跡調査期間中（治験薬を投与していない期間）に、MAS の再発又は再活性化が認められた場合、エマパルマブの再投与を可能とした。
評価項目	**＜有効性評価項目＞** 【主要評価項目】 ・エマパルマブの初回投与後の Week8 時に完全奏効（CR）が得られた患者の割合（検証的な解析項目） 【副次評価項目】 ・初回 CR までの期間 ・CR の定義に含まれる各評価パラメータが初回正常化するまでの期間 ・全奏効（OR）［CR 又は部分奏効（PR)］が得られた患者の割合 ・初回 OR（CR 又は PR）までの期間 ・CR 達成後のいずれかの時点での MAS の再発 ・治験担当医師の判断による効果不十分のための試験中止 ・生存期間 ・GC の漸減及び GC 漸減が得られるまでの期間　等 ・ベースラインから 50%以上又は MAS 発現前の用量までの GC 漸減 ・試験期間中の任意の時点での、PDNE で 1mg/kg/日以下までの GC 漸減 ・週平均 PDNE で 0.5mg/kg/日以下までの GC 漸減 ・週平均 PDNE で 0.2mg/kg/日以下までの GC 漸減 **《CR（MAS の寛解）の定義》** ベースライン時の臨床徴候及び症状の消失：MAS の臨床的活動性は、10cm 視覚アナログスケール（VAS）により評価する。臨床徴候は、VAS が 1/10 以下となった場合、消失したとみなす。 かつ 以下の MAS に関連する臨床検査パラメータの正常化： ・白血球数が正常下限（LLN）超 ・血小板数が LLN 超

	・乳酸脱水素酵素（LDH）が 1.5×正常上限（ULN）未満 ・アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が 1.5×ULN 未満 ・AST が 1.5×ULN 未満 ・フィブリノゲンが 100mg/dL 超 ・フェリチン値がスクリーニング又はベースライン時の値（高い方）から 80%以上の低下、かつ 2000ng/mL 未満への減少 **《PR の定義》** 「VAS による MAS の臨床的活動性で評価した臨床徴候及び症状の消失又は改善。VAS が 4/10 を下回った場合、 かつ 上記の定義に従い、MAS に関連するベースラインの臨床検査パラメータ異常が 3 つ以上正常化」 上記を満たす場合に当該患者を PR と分類する。 **《OR の定義》** 来院時に CR 又は PR のいずれかを達成した場合に OR と判定した。来院時に CR が得られず、ベースライン時の CR/PR 判定に用いた臨床検査パラメータ異常が 3 つ未満であった場合には、患者を「CR なし、PR に該当せず」と分類することとした。CR を決定するための臨床検査パラメータがすべて欠測している場合は「評価不能（NE）」とすることとした。 **＜安全性評価項目＞** 有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡、Infusion reaction　等 **＜免疫原性＞** 抗薬物抗体（ADA）、中和抗体（NAb）
解析計画	**＜解析対象集団＞** 導入期に登録されたすべての患者を導入期解析対象集団とした。 有効性及び安全性の解析は、全投与解析対象集団（介入期に登録され、エマパルマブ投与を一部でも受けたすべての患者）を対象とした。 **＜解析手法＞** 導入期の解析は、導入期解析対象集団を用いて記述的に行った。 主要評価項目である Week8 の有効性評価時の CR は、Day56±5 日に MAS 寛解の効果判定基準を満たした患者と定義した。CR が得られた患者について、両側 Clopper-Pearson 信頼区間（最終解析では 96%）を片側正確二項検定の p 値と共に示した。全体の偽陽性の結果（第一種の過誤 α）を 2 つの中間解析に分配し、初回中間解析で α を 0.01（信頼区間 99%）消費し、最終有効性解析で 0.04（信頼区間 96%）消費した。最終有効性解析で、CR 達成率の両側 96%信頼区間が対立仮説の値（CR 率>40%）を超える場合、帰無仮説（CR 率≦40%）は棄却されることとした。 百分率は、特記しない限り、結果が得られた患者数を分母として算出した。副次評価項目及び安全性評価項目については、記述統計量により評価し、正式な検定は実施しなかった。

結果

患者の内訳

導入期では、11 例が登録され、このうち 3 例が試験を中止した（中止理由：治験担当医師の判断 2 例、その他の特定されない理由 1 例）。導入期から介入期に移行した患者は 5 例であった。
介入期では、29 例がスクリーニングを受け、このうち 25 例（日本人 2 例を含む）が登録され、エマパルマブの投与を受けた。エマパルマブの投与を受けた 25 例のうち、23 例が介入期を完了し、2 例が介入期に試験を中止した（中止理由：いずれも死亡）。
全投与解析対象集団には、エマパルマブの投与を受けた 25 例を含めた。このうち、潜在的な交絡因子のために除外された 5 例を除く、20 例を評価可能解析対象集団に含めた。除外された 5 例のうち、4 例は重大な治験実施計画書違反により除外された。1 例は高用量の GC 治療により一部の症状が隠された可能性があり、それにより推定診断されたが、基礎疾患である sJIA 及び AOSD の診断が未確定であったことから除外された。

投与状況

エマパルマブの投与回数は、3 回以上 11 回未満が 56.0%（14 例）、11 回以上が 44.0%（11 例）であった（投与回数 10 回は投与期間 4 週間に相当する）。
エマパルマブの累積投与量（中央値）は 33.00mg/kg（範囲：15.0～175.0mg/kg）であり、平均投与量（中央値）は 3.33mg/kg（範囲：3.1～7.5mg/kg）であった。
エマパルマブの曝露期間（中央値）は 30.0 日（範囲：7～220 日）であり、1 週から 4 週未満が 24.0%（6 例）、4 週から 8 週未満が 52.0%（13 例）、8 週以上が 24.0%（6 例）であった。
Week4 前にエマパルマブの投与を中止した患者は 6 例であった［理由：治験担当医師の評価による MAS の寛解（4 例）、治験担当医師の評価による効果不十分（1 例）、死亡（1 例）］。少なくとも Week4 までエマパルマブを投与された患者は 19 例（76.0%）であった。エマパルマブの投与を 8 週間以上継続した患者は 6 例（24.0%）であった。

有効性

【主要評価項目】

■エマパルマブの初回投与後の Week8 時に CR が得られた患者の割合（検証的な解析結果）

Week8 時に CR が得られた患者の割合は 44.0%（11 例、96%信頼区間[*1]：23.7～65.9%、p=0.414、片側正確二項検定）であり、96%信頼区間の下限値は事前に規定された閾値有効率である 40%を下回ったことから、閾値有効率に対する本剤の優越性は検証されなかった。

エマパルマブの初回投与後の Week8 時に CR が得られた患者の割合

	n=25
Week8 時に CR が得られた患者の割合	44.0%（11/25 例）
96%信頼区間[*1]	23.7～65.9%
p 値[*2]	0.414

全投与解析対象集団
*1 Clopper-Pearson 法により算出
*2 片側正確二項検定

【副次評価項目】

■初回 CR までの期間

Week8 までのいずれかの時点で CR を達成した患者の割合は 48.0%（12 例）であり、試験終了（EOS）時までのいずれかの時点で CR を達成した患者の割合は 84.0%（21 例）であった。エマパルマブ投与開始後の最も早い初回 CR 達成は Day13 であった。
カプランマイヤー（KM）法により推定した CR 率は Week8 までの時点で 50.2%（95%信頼区間：32.3～71.3%）、EOS 時（Week52）までの時点で、86.4%（95%信頼区間：69.3～96.6%）であった。
介入期の初回 CR までの期間（中央値）は Week8 までの時点で 8.4 週（95%信頼区間：5.0 週～NE）、EOS 時（Week52）までの時点で 8.4 週（95%信頼区間：5.0～20.9 週）であった。

■CR の定義に含まれる各評価パラメータが初回正常化するまでの期間

ベースラインで異常が認められた患者のうち、Week8 で正常化した患者数、患者の割合及び正常化の初回達成までの期間を以下に示した。

臨床的 MAS 寛解[*1]を達成した患者[*2]は 18 例（72.0%）であり、初回達成までの期間の中央値は、4.0 週（95%信頼区間：2.0～5.1 週）であった。

ベースラインで白血球数異常が認められた 3 例全例[*3]が正常化［正常下限（LLN）を上回る］を達成し、初回達成までの期間の中央値は 0.6 週（95%信頼区間：0.4 週～NE）であった。
Week8 のイベント発生率は 100%（95%信頼区間：NE～NE）であった。

ベースラインで血小板数異常が認められた 11 例のうち、10 例（90.9%）が正常化（LLN を上回る）を達成し、初回達成までの期間の中央値は 0.6 週（95%信頼区間：0.6～4.0 週）であった。
Week8 のイベント発生率は 90.9%（95%信頼区間：66.7～99.5%）であった。

ベースラインで LDH 異常が認められた 24 例のうち、17 例（70.8%）が正常化（ULN の 1.5 倍未満）を達成し、初回達成までの期間の中央値は 1.4 週（95%信頼区間：0.9～8.1 週）であった。
Week8 のイベント発生率は 72.2%（95%信頼区間：53.2～88.5%）であった。

ベースラインで ALT 異常が認められた 18 例のうち、16 例（88.9%）が正常化（ULN の 1.5 倍未満）を達成し、初回達成までの期間の中央値は 3.6 週（95%信頼区間：2.0～4.3 週）であった。
Week8 のイベント発生率は 88.9%（95%信頼区間：70.2～98.1%）であった。

ベースラインで AST 異常が認められた 16 例全例（100%）が正常化（ULN の 1.5 倍未満）を達成し、初回達成までの期間の中央値は 1.0 週（95%信頼区間：0.6～1.9 週）であった。
Week8 のイベント発生率は 100%（95%信頼区間：NE～NE）であった。

ベースラインでフィブリノゲン異常が認められた 6 例全例[*3]が正常化（100mg/dL 超）を達成し、初回達成までの期間の中央値は 0.6 週（95%信頼区間：0.6 週～NE）であった。
Week8 のイベント発生率は 100%（95%信頼区間：NE～NE）であった。

試験期間中にフェリチン値が 80%以上の低下、かつ 2000ng/mL 未満に減少した患者[*2,4]は 23 例（92.0%）であり、初回達成までの期間の中央値は、1.9 週（95%信頼区間：1.0～3.0 週）であった。
Week8 のイベント発生率は 92.0%（95%信頼区間：77.5～98.6%）であった。

*1 MAS の臨床的活動性は 10cmVAS により評価し、臨床徴候は、VAS が 1/10 以下となった場合、消失したとみなし、臨床的 MAS 寛解と定義した。
*2 臨床的 MAS 寛解及びフェリチン値についてはベースライン時の状態によらず 25 例全例を母数としている。

*3 症例数 10 例未満のため、患者の割合を記載していない。
*4 フェリチン値がスクリーニング又はベースライン時の値（高い方）から 80%以上の低下、かつ 2000ng/mL 未満への減少を達成した場合に基準を満たすと定義した。

■OR（CR 又は PR）が得られた患者の割合

Week8 に OR が得られた患者の割合は 66.7%（16/24 例[*1]、CR10 例[*2]、PR6 例、95%信頼区間：44.7～84.4%）であった。

*1 OR 解析は、Week8 評価前に死亡した 1 例を除く 24 例を対象として実施した。
*2 本解析における CR を達成した患者（10 例）は、主要有効性評価項目（11 例）と評価時点の許容期間が異なるため、該当患者が 1 例少ない。Week 別のデータを示した表では、±3 日の期間が許容され、主要有効性評価項目解析のみ、±5 日の期間が許容された。

■初回 OR（CR 又は PR）までの期間

Week8 までの初回 OR までの期間（中央値）は 2.9 週（95%信頼区間：1.4～8.4 週）であった。

■CR 達成後のいずれかの時点での MAS の再発

CR 達成後のいずれかの時点で MAS の再発が認められた患者の割合は 19.0%（4/21 例、95%信頼区間：5.4～41.9%）であった。MAS の再発は、エマパルマブ最終投与後 3～6 ヵ月（3.02、3.75、4.11、6.15 ヵ月）に認められた。

■治験担当医師の判断による効果不十分のための試験中止

介入期に、効果不十分のために試験を中止した患者は認められなかった。

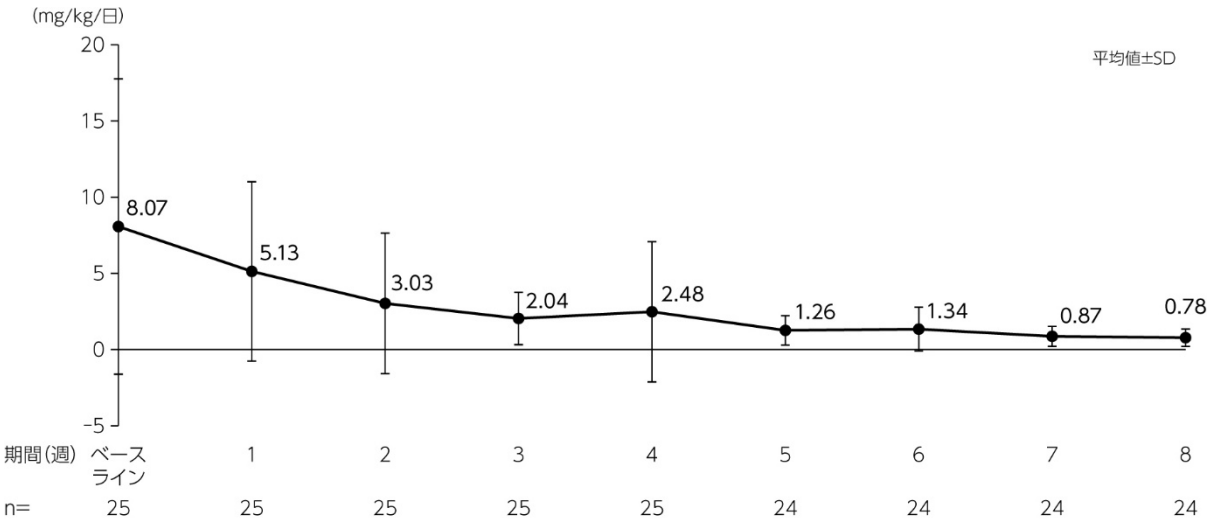
■生存期間

EOS 時点で生存していた患者は 25 例中 23 例であり、KM 法により推定した生存率は 92.0%（95%信頼区間：71.6～97.9%）であった。

■GC の漸減及び GC 漸減が得られるまでの期間

週平均 GC 用量（PDNE）は、ベースライン時は 8.07mg/kg/日であり、Week8 では 0.78mg/kg/日であった。

GC 用量（PDNE）の経時推移



＜ベースラインから 50%以上又は MAS 発現前の用量までの GC 漸減＞

ベースラインから 50%以上又は MAS 発現前の用量までの GC 漸減を、Week1 に達成した患者の割合は 28.0%（7/25 例、95%信頼区間：12.1～49.4%）であり、EOS 前の最終週に達成した患者の割合は 81.0%（17/21 例、95%信頼区間：58.1～94.6%）であった。

KM 法により推定した GC 漸減率は Week8 までで 61.2%（95%信頼区間：42.8～80.0%）、EOS（Week52）までで 95.2%（95%信頼区間 : 80.1～99.7%）であり、GC 漸減を達成するまでの期間（中央値）は 5.0 週（95%信頼区間：2.0 週～NE）であった。

＜PDNE で 1mg/kg/日以下までの GC 漸減＞

PDNE 1mg/kg/日以下までの GC 漸減を Week8 に達成した患者の割合は 70.8%（17/24 例、95%信頼区間：48.9～87.4%）であり、EOS 前の最終週に達成した患者の割合は 90.5%（19/21 例、95%信頼区間：69.6～98.8%）であった。

KM 法により推定した Week8 までの GC 漸減率は 67.5%（95%信頼区間：46.7～86.6%）であり、GC 漸減を達成するまでの期間（中央値）は 6.0 週（95%信頼区間：3.0 週～NE）であった。

＜PDNE で 0.5mg/kg/日以下までの GC 漸減＞

PDNE 0.5mg/kg/日以下までの GC 漸減を Week8 に達成した患者の割合は 41.7%（10/24 例、95%信頼区間：22.1～63.4%）であり、EOS 前の最終週に達成した患者の割合は 81.0%（17/21 例、95%信頼区間：58.1～94.6%）であった。

KM 法により推定した Week8 までの GC 漸減率は 44.7%（95%信頼区間：27.0～67.2%）であり、GC 漸減を達成するまでの期間は NE であった。

＜PDNE で 0.2mg/kg/日以下までの GC 漸減＞

PDNE 0.2mg/kg/日以下までの GC 漸減を Week8 に達成した患者の割合は 12.5%（3/24 例、95%信頼区間：2.7～32.4%）であり、EOS 前の最終週に達成した患者の割合は 71.4%（15/21 例、95%信頼区間：47.8～88.7%）であった。

KM 法により推定した Week8 までの GC 漸減率は 16.5%（95%信頼区間：6.5～38.3%）であり、GC 漸減を達成するまでの期間は NE であった。

安全性

全投与解析対象集団（25 例）において、有害事象は 24 例（96.0%）に認められ、主な有害事象（発現割合 20%以上）はスチル病[*1]12 例（48.0%）、状態悪化[*2]8 例（32.0%）、発熱及び貧血が各 7 例（28.0%）、サイトメガロウイルス感染再燃及び咳嗽が各 6 例（24.0%）、肺炎及び血小板減少症が各 5 例（20.0%）であった。

副作用は 15 例（60.0%）に認められ、主な副作用（2 例以上に発現）はサイトメガロウイルス感染及びサイトメガロウイルス感染再燃が各 3 例（12.0%）、肺炎、状態悪化及びサイトメガロウイルス検査陽性が各 2 例（8.0%）であった。

重篤な有害事象は 18 例（72.0%）に認められ、主な事象（2 例以上に発現）はスチル病 6 例（24.0%）、肺炎 5 例（20.0%）、状態悪化（MAS 悪化）4 例（16.0%）、サイトメガロウイルス感染、帯状疱疹及び肺動脈性肺高血圧症で各 2 例（8.0%）であった。

重篤な副作用は 7 例（28.0%）に認められ、サイトメガロウイルス感染及び肺炎が各 2 例（8.0%）、帯状疱疹、潜伏結核、敗血症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、多臓器機能不全症候群及び肺動脈性肺高血圧症が各 1 例（4.0%）であった。

投与中止に至った有害事象は肺炎 1 例（4.0%）が認められ、エマパルマブと関連ありと判断された。

死亡に至った有害事象は 2 例（8.0%）に認められ、内訳は多臓器機能不全症候群、ショック[*3]が各 1 例（4.0%）であった。多臓器機能不全症候群は、重症度が重度で、治験担当医師によりエマパルマブと関連ありと判断されたが、治験依頼者は関連なしと判断した。ショック[*3]は、重症度が重度で、治験担当医師によりエマパルマブと関連なしと判断された。

Infusion reaction[*4]は Day61 までに、6 例（24.0%）に発現した。Day61 以降、新たに発現した Infusion reaction[*4]は認められなかった。

MedDRA/J Version 28.0

*1 医師記載用語：sJIA、sJIA 再発、スチル病の再燃、sJIA 肺疾患の悪化、sJIA 発疹、sJIA 又は AOSD 再燃
*2 医師記載用語：MAS 増悪、再発、悪化又は再燃
*3 医師記載用語：循環ショック
*4 Infusion reaction をエマパルマブの注入開始後 24 時間以内に発現し、治験担当医師によりエマパルマブと関連ありと判断された有害事象と定義した。ただし、「感染症および寄生虫症」、「先天性、家族性および遺伝性障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、「製品の問題」、「社会環境」及び「外科および内科処置」の SOC は除外した。

免疫原性

ベースラインでは、全投与解析対象集団 25 例のうち免疫原性の結果が得られた 23 例全例で ADA 陰性であった。エマパルマブ投与により 23 例中 5 例（21.7%）が ADA 陽性となり、4 例は持続性、1 例が一過性の免疫反応を示した。エマパルマブに対する中和抗体について、5 例中 4 例は陰性であり、1 例は 1 年間の追跡調査期間中に陽性であった。エマパルマブ投与により、ADA 応答が増強した患者は認められなかった。

②海外第Ⅱ相試験（NI-0501-06 試験）（海外データ）[15)]

目的	高用量糖質コルチコイド（GC）投与で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎（sJIA）及び成人発症スチル病（AOSD）に伴うマクロファージ活性化症候群（MAS）患者におけるエマパルマブの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を検討する。
試験デザイン	非盲検、単群、国際共同、多施設共同、第II相介入試験
対象	高用量 GC 投与で効果不十分な sJIA 及び AOSD に伴う MAS 患者 14 例
主な選択基準	• sJIA 患者：sJIA の診断が確定している患者。sJIA 発症時に MAS が発現した患者については、CARRA 基準 [17)] に基づき sJIA が強く推定される場合、適格性を満たすものとした。 AOSD 患者：山口の基準 [18)] により診断が確定した患者 • 活動性 MAS の診断は担当のリウマチ性疾患専門医が以下を確認して確定した。 発熱患者でフェリチン値＞684ng/mL かつ以下のいずれか 2 つ ①血小板数≦181×10⁹/L ②アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値＞48U/L ③トリグリセリド＞156mg/dL ④フィブリノゲン値≦360mg/dL • 各医療機関の標準的な治療に従った 3 日間以上（30mg/kg の Prednisone[*1] を 3 日連続で投与するパルス療法を含むが、これに限定されない[*2]）の高用量 GC 静脈内投与[*3] に対して効果不十分が確認された患者 • トシリズマブ（遺伝子組換え）、TNF 阻害薬、カナキヌマブ（遺伝子組換え）が投与されている場合、エマパルマブ投与開始前に中止しなければならない。 *1 Prednisone は本邦未承認 *2 患者の状態及び/又は臨床検査パラメータが急激に悪化した場合、高用量 GC 投与開始以降 3 日を過ぎなくても登録できる場合がある *3 Prednisone[*1] 換算で 2mg/kg/日を下回らない用量を 1 日 2 回に分けて投与することが推奨される（又は体重 30kg 以上の小児患者では 60mg/日以上）
主な除外基準	• 原発性血球貪食性リンパ組織球症（pHLH）が疑われる又は確定している患者、又は腫瘍性疾患に続発する HLH 患者 • 活動性の抗酸菌感染症（定型及び非定型）、ヒストプラスマ感染症、赤痢菌感染症、サルモネラ感染症、カンピロバクター感染症及びリーシュマニア感染症を有する患者 • 潜在性結核感染の臨床的疑いを有する患者 • 悪性腫瘍を有する患者
方法	**＜投与方法、投与期間＞** エマパルマブは、初回（Day0）に 6mg/kg、その後の 15 日間は 3mg/kg を 3 日ごと、以降の 2 週間は 3mg/kg を週 2 回、静脈内投与（容量に応じて 1～2 時間かけて点滴静注）した。 エマパルマブの投与期間は 4 週間（計 10 回投与）とし、完全奏効（すなわち MAS の寛解）が得られた場合に短縮できることとした。ただし、3mg/kg の用量で少なくとも 2 回のエマパルマブ投与を受けることとした。 主要な MAS パラメータ［フェリチン、乳酸脱水素酵素（LDH）、AST、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び血小板数を含むがこれらに限定されない］に改善の傾向がみられず、効果が不十分であった場合、当該患者のベネフィット・リスクプロファイルが良好であるとの評価に基づき、エマパルマブの投与レジメンを調節（投与間隔を短縮、用量を増量、又は 4 週間を超えて投与を延長）できるものとした。 エマパルマブ投与を少なくとも 1 回受けたすべての患者に対し、エマパルマブ最終投与後にモニタリングを実施した。投与期間終了後に 4 週間の短期追跡調査を実施した。 **〈感染症予防〉** エマパルマブ投与に伴うリスク低減のため、帯状疱疹に対する予防措置が実施された。

評価項目	**＜有効性評価項目＞** • エマパルマブの投与開始後の Week8 時に完全奏効（CR）が得られた患者数 • 初回 CR までの期間 • 試験期間中のいずれかの時点で GC 漸減が可能であった患者数 （①MAS 発現前と同等（又はそれ以下）の用量までの GC 漸減[*1]、②エマパルマブ投与開始時の用量の少なくとも 50%の GC 漸減[*2]） • GC 漸減が得られるまでの期間 • 生存期間 • 効果不十分のために試験中止した患者数　等 *1 sJIA 又は AOSD に対する治療を既に受けていた患者 *2 sJIA 又は AOSD 発症時に MAS が発現した患者 **《CR（MAS の寛解）の定義》** ベースライン時の臨床徴候及び症状の消失 : MAS の臨床的活動性は、10cm 視覚アナログスケール（VAS）により評価する。臨床徴候は、VAS が 1/10 以下となった場合、消失したとみなす。 かつ 以下の MAS に関連する臨床検査パラメータの正常化 : ・白血球数が正常下限（LLN）超 ・血小板数が LLN 超 ・乳酸脱水素酵素（LDH）が 1.5×正常上限（ULN）未満 ・ALT が 1.5×ULN 未満 ・AST が 1.5×ULN 未満 ・フィブリノゲンが 100mg/dL 超 ・フェリチン値がスクリーニングもしくはベースラインの値（いずれか高い方）から 80%以上低下、かつ 2000ng/mL 未満に減少 **＜安全性評価項目＞** 有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡、Infusion reaction　等 **＜免疫原性＞** 抗薬物抗体（ADA）
解析計画	**＜解析対象集団＞** 有効性及び安全性の評価では、全投与解析対象集団（エマパルマブ投与を 1 回でも受けたすべての患者）を用いた。 **＜解析手法＞** 有効性評価項目はいずれも探索的位置付けとし、評価項目間の階層は設定せず、記述統計量及び信頼区間を中心とした解析を実施した。 二値の有効性評価項目は、例数、割合、Clopper-Pearson 正確 95%信頼区間を用いて記述した。イベント発生までの期間の有効性評価項目は、記述的に解析した。 初回 MAS 寛解の時期及び持続期間にかかわらず、Day56±5 日に MAS 寛解の基準を満たした患者を Week8 時の CR と定義した。 原則として、欠測値の補完は実施しなかった。ただし、CR については来院の許容期間内に臨床検査値が得られなかった場合には、Last observation carried forward（LOCF）法を適用することとした。

結果

試験対象集団

本試験では 16 例がスクリーニングを受け、このうち 14 例が登録された。14 例全例（100%）がエマパルマブの投与を受け、全例が試験を完了した。

全投与解析対象集団には、エマパルマブの投与を受けた 14 例全例（100%）を含めた。

投与状況

エマパルマブの平均投与回数±SD は 9.1±3.13 回であり、中央値は 9.5 回（最小値～最大値：3.0～17.0 回）であった。

エマパルマブの累積投与量（中央値）は 31.5mg/kg（最小値～最大値：12.0～54.0mg/kg）であり、平均投与量（中央値）は 3.3mg/kg（最小値～最大値：3.2～4.0mg/kg）であった。

エマパルマブの曝露期間（中央値）は 27.0 日（最小値～最大値：7.0～39.0 日）であった。

有効性

■エマパルマブの投与開始後の Week8 時に CR が得られた患者数

全投与解析対象集団 14 例のうち、Week8 時に CR が得られた患者は 11 例（78.6%、95%信頼区間*：49.2～95.3%）であった。

エマパルマブの投与開始後の Week8 時に CR が得られた患者数

	n=14
Week8 時に CR が得られた患者数	11/14 例（78.6%）
95%信頼区間*	49.2～95.3%

全投与解析対象集団

* Clopper-Pearson 法により算出

■初回 CR までの期間

初回 CR までの期間の中央値は 25 日（95%信頼区間：19.0～56.0 日）であり、最も早く達成した患者の初回 CR は Day9 であった。

92.9%（13/14 例）は、Day0 から Day59 までの間に CR を達成した。

■試験期間中のいずれかの時点で GC 漸減が可能であった患者数

① MAS 発現前と同等（又はそれ以下）の用量までの GC 漸減（sJIA 又は AOSD に対する治療を既に受けていた患者）

該当データなし

② エマパルマブ投与開始時の用量の少なくとも 50%の GC 漸減（sJIA 又は AOSD 発症時に MAS が発現した患者）

12/14 例（85.7%、95%信頼区間：57.2～98.2%）が試験期間中のいずれかの時点でエマパルマブ投与開始時の用量（PDNE）の少なくとも 50%の GC 漸減を達成し、試験終了時まで達成したまま推移した。

また、8/14 例（57.1%、95%信頼区間：28.9～82.3%）が、試験期間中のいずれかの時点で PDNE の 1mg/kg/日以下までの GC 漸減を達成し、試験終了時まで維持した。

PDNE：Prednisone*/プレドニゾロン換算用量

* Prednisone は本邦未承認

■GC 漸減が得られるまでの期間

GC 漸減［エマパルマブ投与開始時の用量（PDNE）の少なくとも 50%の GC 漸減］が得られるまでの期間（中央値）は 14.5 日（95%信頼区間：4.0～28.0 日）であった。

■生存期間

試験期間中に死亡した患者はいなかった。

■効果不十分のために試験中止した患者数

いかなる理由によっても試験を中止した患者はいなかった。

安全性

全投与解析対象集団 14 例において、有害事象は 13 例（92.9%）に認められ、主な有害事象（発現率 10%以上）は発疹が 4 例（28.6%）、下痢、サイトメガロウイルス感染再燃、高血圧及び高血糖が各 3 例（21.4%）、頭痛及び注射部位反応が各 2 例（14.3%）であった。

副作用は 4 例（28.6%）に認められ、内訳はサイトメガロウイルス感染再燃、ウイルス感染、アデノウイルス検査陽性、BK ポリオーマウイルス検査陽性、サイトメガロウイルス検査陽性、レスピロウイルス検査陽性、下痢、注入に伴う反応及びそう痒性皮疹が各 1 例（7.1%）であった。

重篤な有害事象は 6 例（42.9%）に認められ、内訳は心肺不全、心臓内血栓、心膜炎、血小板減少症、腸壁気腫症、サイトメガロウイルス感染再燃、スチル病（医師記載用語：sJIA 再燃）、若年性ミオクロニーてんかん、発疹が各 1 例（7.1%）であった。

重篤な副作用は 1 例（7.1%）に認められ、サイトメガロウイルス感染再燃であった。

本試験において、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

Infusion reaction*は 2 例（14.3%）に認められ、内訳は注入に伴う反応及びそう痒性皮疹が各 1 例（7.1%）であった。

MedDRA/J Version 23.0

* エマパルマブの注入開始後 24 時間以内に発現し、治験担当医師によりエマパルマブと関連ありと判断された有害事象と定義した。ただし、「感染症および寄生虫症」、「先天性、家族性および遺伝性障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、「製品の問題」、「社会環境」及び「外科および内科処置」の器官別大分類（SOC）は除外した。

免疫原性

14 例のうち 2 例が Day0 の初回分析時に ADA 陽性となったが、検体の再分析では陰性であった。この 2 例は、その他の評価時点でも陽性の結果は得られなかった。

その他に、試験期間中に ADA 陽性の結果が得られた患者はいなかった。

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（NI-0501-14 試験）及び海外第Ⅱ相試験（NI-0501-06 試験）（海外データ）の統合解析 [19)]

本統合解析には、NI-0501-14 試験の中間解析データを用いた。

目的	NI-0501-14 試験（コホート 1）及び NI-0501-06 試験の個々の試験に加えて、より多くのマクロファージ活性化症候群（MAS）患者を対象にエマパルマブの有効性及び安全性を検討する。
対象	高用量糖質コルチコイド（GC）治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎（sJIA）及び成人発症スチル病（AOSD）に伴う MAS 患者 39 例（NI-0501-14 試験：25 例、NI-0501-06 試験：14 例）
方法	＜有効性＞ NI-0501-14 試験（コホート 1）及び NI-0501-06 試験の Week8［Day56+5 日（Day61：5 日は Week8 有効性評価来院の許容期間に相当）］までのデータを要約した。 ＜安全性＞ NI-0501-14 試験（コホート 1）介入期の Day61（Week8 の有効性評価来院日に該当する Day56+5 日）までのデータ及び NI-0501-06 試験のすべてのデータを要約した。
評価項目	＜有効性評価項目＞ 【主要評価項目】 ・エマパルマブの初回投与後の Week8 時に完全奏効（CR）が得られた患者の割合 【副次評価項目】 ・初回 CR までの期間 ・CR の定義に含まれる各評価パラメータが初回に基準値を達成（正常化）するまでの期間 ・全奏効（OR）［CR 又は部分奏効（PR）］が得られた患者の割合 ・OR（CR 又は PR）までの期間 ・CR 達成後のいずれかの時点での MAS の再発 ・治験担当医師の判断による効果不十分のための試験中止 ・生存期間 ・GC の漸減及び GC 漸減が得られるまでの期間　等 ・MAS 発現前の用量（若しくはそれ以下）まで又はエマパルマブ投与開始前の週平均 Prednisone*/プレドニゾロン換算用量（PDNE）（Day－7～－1）の 50%以上の GC 漸減 ・週平均 PDNE で 1mg/kg/日以下までの GC 漸減 ・週平均 PDNE で 0.5mg/kg/日以下までの GC 漸減 ・週平均 PDNE で 0.2mg/kg/日以下までの GC 漸減 ＜安全性評価項目＞ 有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡、Infusion reaction 等 * Prednisone は本邦未承認

解析計画	**＜解析対象集団＞** 有効性及び安全性の評価では、全スクリーニング済み解析対象集団 45 例（NI-0501-06 試験 16 例、NI-0501-14 試験 29 例）のうち、すべての適格性基準を満たし、エマパルマブ投与を 1 回でも受けた全投与解析対象集団 39 例（NI-0501-06 試験 14 例、NI-0501-14 試験 25 例）のデータを用いた。 **＜解析手法＞** 主要評価項目であるエマパルマブの初回投与後の Week8 に CR が得られた患者の割合は、Clopper-Pearson 95%信頼区間を片側正確二項検定の p 値と共に示した。 欠測値の取り扱いについて、CR 判定に関連するパラメータに欠測がある場合、各時点での許容期間内における最も近い時点の値を用いて補完した。許容期間内に値が存在しない場合は補完を行わず、当該パラメータを欠測とみなし、他のすべてのパラメータが正常であっても CR 未達成とした*。 NI-0501-06 試験では Last observation carried forward（LOCF）法を用いたが、統合解析では用いなかった。 2 試験を統合した安全性データは、要約統計量を用いて試験ごと及び全体で要約した。 * NI-0501-06 試験では LOCF 法を用いたため、個別試験での結果と統合解析の結果が異なる箇所がある。

結果

有効性

【主要評価項目】

■エマパルマブの初回投与後の Week8 時に CR が得られた患者の割合

Week8 時に CR が得られた患者の割合は 53.8%（21*1/39 例、95%信頼区間*2：37.2～69.9%、p=0.056、片側正確二項検定）であった。

エマパルマブの初回投与後の Week8 時に CR が得られた患者の割合

	n=39
Week8 時に CR が得られた患者の割合	53.8%（21*1/39 例）
95%信頼区間*2	37.2～69.9%
p 値*3	0.056

全投与解析対象集団

*1 個別試験と統合解析では欠測値の取り扱いが異なるため、例数が異なる［NI-0501-06 試験のデータについて、個別試験では 11 例（LOCF 法）、統合解析では 10 例（LOCF 法を用いない）］。

*2 Clopper-Pearson 法により算出

*3 片側正確二項検定

【副次評価項目】

■初回 CR までの期間

全投与解析対象集団 39 例において、Week8 までに CR を達成した患者の割合は 64.1%（25/39 例）であった。

カプランマイヤー（KM）法により推定した Week8 までの CR 率は 66.2%（95%信頼区間：51.1～80.7%）であり、初回 CR までの期間の中央値は 7.1 週（95%信頼区間：3.7～8.4 週）であった。

■CR の定義に含まれる各評価パラメータが初回に基準値を達成（正常化）するまでの期間

CR の定義に含まれる各評価パラメータが初回に基準値を達成（正常化）するまでの期間は、以下のとおりであった。

Week8 における CR の定義に含まれる各評価パラメータの結果と正常化までの期間

測定項目	Week8 に基準を満たした患者の割合（%）	Week8 に基準を満たした患者数/ベースラインで異常値を示した患者数[*1]	正常化までの期間の中央値（週）（95%信頼区間）
臨床的 MAS 寛解[*2]	82.1	32/39	3.3（2.3～5.0）
臨床検査パラメータ			
白血球数>LLN	90.0	9/10	1.0（0.4～2.0）
血小板数>LLN	85.0	17/20	0.6（0.6～1.9）
LDH<1.5×ULN	62.2	23/37	1.4（1.0～2.7）
ALT<1.5×ULN	84.4	27/32	2.8（2.3～3.7）
AST<1.5×ULN	88.5	23/26	1.0（0.9～1.4）
フィブリノゲン値>100mg/dL	-[*3]	6/7	0.6（0.6～NE）
フェリチン値[*4]	84.6	33/39	1.9（1.4～2.7）

*1 ベースラインで正常値を有する患者は、ベースラインで打ち切りとした。

*2 MAS の臨床的活動性は 10cmVAS により評価し、臨床徴候は、VAS が 1/10 以下となった場合、消失したとみなし、臨床的 MAS 寛解と定義した。

*3 症例数 10 例未満のため、割合は記載していない。

*4 フェリチン値がスクリーニング又はベースライン時の値（高い方）から 80%以上の低下、かつ 2000ng/mL 未満へ減少した場合に基準を満たすと定義した。

■**CR 達成後のいずれかの時点での MAS の再発**

全投与解析対象集団 39 例のうち、いずれかの時点で CR を達成した患者において、CR 達成後のいずれかの時点で MAS の再発が認められた患者の割合は 12.1%（4/33 例、95%信頼区間：3.4～28.2%）であり、いずれも最終投与後に発現した（いずれも NI-0501-14 試験での報告）。

■**治験担当医師の判断による効果不十分のための試験中止**

効果不十分のために試験を中止した患者は認められなかった。

■**生存期間**

全投与解析対象集団 39 例のうち、最初の 8 週間に MAS 関連合併症で死亡した患者は 2 例（5.1%）であった。Week8 までの KM 法による生存率の推定値は 94.9%（95%信頼区間：81.0～98.7%）、生存期間の中央値は NE であった。

■**GC の漸減及び GC 漸減が得られるまでの期間**

全投与解析対象集団 39 例における週平均 PDNE の経時的推移は、以下のとおりであった。

週平均 PDNE（mg/kg/日）の経時推移

	n=39
Week－1（Day－7～Day－1）[*1]、n	39
平均値±SD	9.694±9.4780
中央値（範囲）	6.984（0.23～33.84）
Week1（Day1[*2]～Day7）、n	39
平均値±SD	6.218±6.2239
中央値（範囲）	3.256（0.24～22.58）
Week2（Day8～Day14）、n	39
平均値±SD	2.892±3.8100
中央値（範囲）	2.366（0.00～22.76）
Week3（Day15～Day21）、n	39
平均値±SD	1.963±1.4946
中央値（範囲）	1.700（0.00～7.40）
Week4（Day22～Day28）、n	39
平均値±SD	2.074±3.7547
中央値（範囲）	1.332（0.00～23.73）
Week5（Day29～Day35）、n	38
平均値±SD	1.219±0.8803
中央値（範囲）	1.009（0.00～4.13）
Week6（Day36～Day42）、n	38
平均値±SD	1.233±1.2247
中央値（範囲）	0.971（0.00～7.08）
Week7（Day43～Day49）、n	38
平均値±SD	0.895±0.6451
中央値（範囲）	0.753（0.00～2.43）
Week8（Day50～Day56）、n	38
平均値±SD	0.792±0.5961
中央値（範囲）	0.592（0.00～2.43）

全投与解析対象集団

*1 Week－1（Day－7～Day－1）は、エマパルマブ初回投与前の 1 週間を指す。

*2 Day1 は、エマパルマブの初回投与（初回点滴投与）日に相当する。

安全性

全投与解析対象集団 39 例において、有害事象は 36 例（92.3%）に認められ、主な有害事象（10%以上に発現）はサイトメガロウイルス感染再燃が 7 例（17.9%）、サイトメガロウイルス感染、発疹、貧血、状態悪化、頭痛及びスチル病が各 5 例（12.8%）、白血球減少症、血小板減少症及び高血圧が各 4 例（10.3%）であった。

副作用は 16 例（41.0%）に認められ、主な副作用（2 例以上に発現）はサイトメガロウイルス感染再燃が 4 例（10.3%）、サイトメガロウイルス感染及びサイトメガロウイルス検査陽性が各 2 例（5.1%）であった。

重篤な有害事象は 13 例（33.3%）に認められ、主な事象（2 例以上に発現）は状態悪化 3 例（7.7%）、肺炎及びスチル病が各 2 例（5.1%）であった。

重篤な副作用は 4 例（10.3%）に認められ、内訳はサイトメガロウイルス感染再燃、サイトメガロウイルス感染、肺炎、肺動脈性肺高血圧症、多臓器機能不全症候群及び敗血症が各 1 例（2.6%）であった。

投与中止に至った有害事象は肺炎 1 例（2.6%）が認められ、エマパルマブと関連ありと判断された。

死亡に至った有害事象は 2 例（5.1%）に認められ、内訳は多臓器機能不全症候群[*1]、ショック[*2] が各 1 例（2.6%）であった。多臓器機能不全症候群[*1] は、重症度が重度で、治験担当医師によりエマパルマブと関連ありと判断されたが、治験依頼者は関連なしと判断した。ショック[*2] は、重症度が重度で、治験担当医師によりエマパルマブと関連なしと判断された。

Infusion reaction[*3] は 8 例（20.5%）に発現した。

本試験で報告された Infusion reaction[*3] 14 件のうち 7 件は、注入中又は投与から 24 時間以内に発現したが、治験依頼者はエマパルマブと関連なしと判断した。これら 7 件の内訳は、状態悪化、肺動脈性肺高血圧症、間質性肺疾患、肺浸潤、白血球減少症、リンパ球減少症及び好中球減少症であった。残りの 7 件の内訳は、発熱、頭痛、錯感覚、注入に伴う反応、骨痛、そう痒性皮疹及び末梢冷感であった。これら 7 件は、治験依頼者もエマパルマブと関連ありと判断した。

MedDRA/J Version 26.1

*1 医師記載用語：多臓器不全
*2 医師記載用語：循環ショック
*3 Infusion reaction をエマパルマブの注入開始後 24 時間以内に発現し、治験担当医師によりエマパルマブと関連ありと判断された有害事象と定義した。ただし、「感染症および寄生虫症」、「先天性、家族性および遺伝性障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、「製品の問題」、「社会環境」及び「外科および内科処置」の SOC は除外した。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[20,21]

エマパルマブは IFNγ に対するヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であり、遊離型及び受容体結合型 IFNγ に結合しその活性を非競合的に中和することで、IFNγ 依存性の STAT1 シグナル伝達を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト IFNγへの結合親和性（*in vitro*）[20]

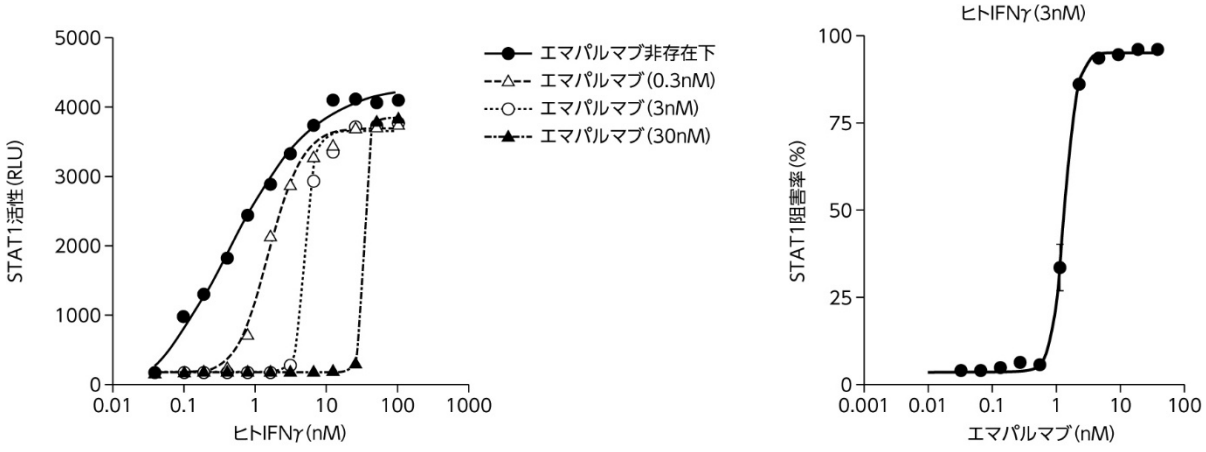
エマパルマブの遊離型ヒト IFNγ に対する結合親和性を測定した結果、平衡解離定数（K_D）は 1.4pM であった。

方法：表面プラズモン共鳴法により、遊離型ヒト IFNγ 及び受容体結合型ヒト IFNγ に対するエマパルマブの結合速度定数及び解離速度定数を測定し、これらの値から算出した平衡解離定数に基づき結合親和性を評価した。

2) ヒト IFNγの生物活性に対する阻害作用（*in vitro*）[20]

ヒト IFNγ による STAT1 活性化に対する 50%作用発現濃度（EC_{50}）は、エマパルマブ非存在下で 0.4nM、エマパルマブ存在下（0.3、3、30nM）でそれぞれ 1.5nM、5.1nM、33.8nM であった。ヒト IFNγ（3nM）存在下において、エマパルマブの STAT1 活性化に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）は、1.23nM であった。

ヒト IFNγ 誘導性 STAT1 活性に対するエマパルマブの阻害作用



方法：エマパルマブ非存在下及び存在下（0.3nM、3nM、30nM）でのヒト IFNγ による STAT1 活性化に対する EC_{50}、ヒト IFNγ（3nM）存在下におけるエマパルマブの STAT1 活性化に対する IC_{50} を算出した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

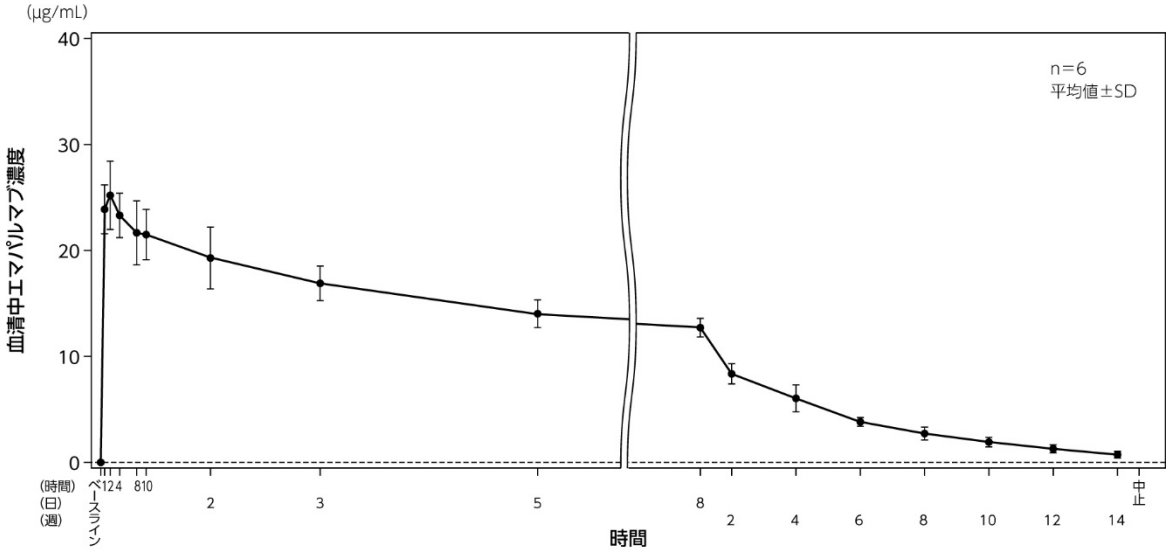
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①国内第Ⅰ相試験（Sobi.EMAPALUMAB-102 試験）（健康成人、日本人のデータ）[13)]

日本人健康成人 6 例にエマパルマブ 1mg/kg を単回静脈内投与*したときの血清中エマパルマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

健康成人における単回静脈内投与時の血清中エマパルマブ濃度推移



健康成人における単回静脈内投与時のエマパルマブの薬物動態パラメータ

C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_{ss} (L)
25.3 ±3.242	2.000 ±0.0000	11660 ±1132.9	609.4 ±72.989	0.005888 ±0.0012040	4.786 ±0.68107

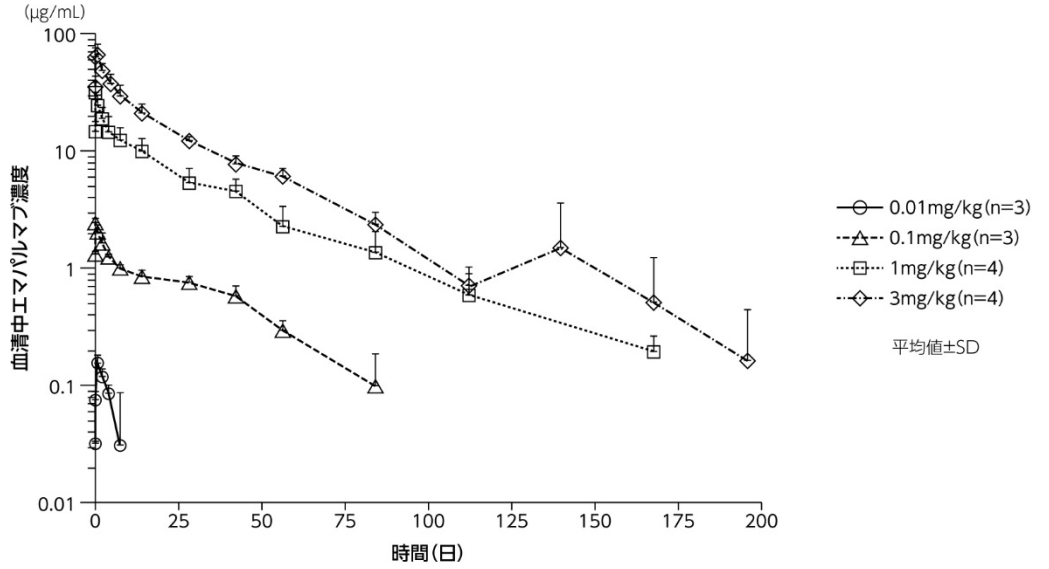
n=6
平均値±標準偏差
AUC_{last}：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血清中濃度―時間曲線下面積、C_{max}：最高血清中濃度、CL：クリアランス、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、$t_{1/2}$：半減期、V_{ss}：定常状態における分布容積

* 本剤の承認されている用法及び用量は、以下のとおりである。
通常、エマパルマブ（遺伝子組換え）として初回に 6mg/kg を、その後の 5 回は 3 日ごとに 3mg/kg を、以降は週 2 回 3mg/kg を、1 時間以上かけて点滴静注する。なお、臨床症状及び臨床検査所見により適宜調節できるが、3 日間の累積投与量として 10mg/kg を上限とする。

②海外第Ⅰ相試験（NI-0501-03 試験）（健康成人、外国人のデータ）[14)]

健康成人 14 例に、エマパルマブ 0.01mg/kg（3 例）、0.1mg/kg（3 例）、1mg/kg（4 例）、3mg/kg（4 例）を単回静脈内投与*したときの血清中エマパルマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

健康成人における単回静脈内投与時の血清中エマパルマブ濃度推移



健康成人における単回静脈内投与時のエマパルマブの薬物動態パラメータ

投与量	0.01mg/kg （n＝3）	0.1mg/kg （n＝3）	1mg/kg （n＝4）	3mg/kg （n＝4）
C_{max}（μg/mL）	0.165±0.0185	2.493±0.157	32.2±5.77	75.85±8.06
t_{max}（h）	2.72±1.2	3.42±1.17	4.58±3.78	3.5±1
AUC_{last}（μg・h/mL）	13±5.76	1057.8±179	11287.4±2440	27626.3±6780
$t_{1/2}$（h）	NC	502±107	582±179	515±91.8
CL（L/h）	NC	0.007168±0.00115	0.007673±0.00217	0.007555±0.00124
V_{ss}（L）	NC	5.55±1.32	5.574±0.661	5.152±1.34

平均値±SD、NC：算出せず

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血清中濃度―時間曲線下面積、C_{max}：最高血清中濃度、CL：クリアランス、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、$t_{1/2}$：半減期、V_{ss}：定常状態における分布容積

* 本剤の承認されている用法及び用量は、以下のとおりである。
通常、エマパルマブ（遺伝子組換え）として初回に 6mg/kg を、その後の 5 回は 3 日ごとに 3mg/kg を、以降は週 2 回 3mg/kg を、1 時間以上かけて点滴静注する。なお、臨床症状及び臨床検査所見により適宜調節できるが、3 日間の累積投与量として 10mg/kg を上限とする。

2）反復投与

①海外第Ⅱ相試験（NI-0501-06 試験）（sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者、外国人のデータ）[15)]

高用量糖質コルチコイド投与で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎（sJIA）又は成人発症スチル病（AOSD）に伴うマクロファージ活性化症候群（MAS）患者 14 例に、エマパルマブを Day0（投与開始日）に 6mg/kg を初回用量として静脈内投与し、その後は Day15 まで 3mg/kg を 3 日ごとに、以降は Day28 まで 3mg/kg を週 2 回静脈内投与[*1,*2] したときの血清中エマパルマブ濃度推移は以下のとおりであった。蓄積係数は約 1.3 であった。

sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者における血清中エマパルマブ濃度（NI-0501-06 試験）

時点	例数	平均値±SD（μg/mL）	中央値（範囲）（μg/mL）
初回投与（Day0）	14	104.7±21.0	102.7（73.7～149.1）
Day15	10	154.6±57.4	142.9（72.8～277.8）
Day28	7	212.9±87.5	200.7（96.5～337.7）
Day56（試験終了時）	14	46.4±33.7	37.2（2.0～120.1）

*1 用量調節（投与間隔を短縮、用量を増量、又は 4 週間を超えて投与を延長）を可能とした。
*2 本剤の承認されている用法及び用量は、以下のとおりである。
通常、エマパルマブ（遺伝子組換え）として初回に 6mg/kg を、その後の 5 回は 3 日ごとに 3mg/kg を、以降は週 2 回 3mg/kg を、1 時間以上かけて点滴静注する。なお、臨床症状及び臨床検査所見により適宜調節できるが、3 日間の累積投与量として 10mg/kg を上限とする。

②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（NI-0501-14 試験）（sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者、外国人及び日本人のデータ）[16)]

高用量糖質コルチコイド投与で効果不十分な sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者 25 例に、エマパルマブを Day1 に 6mg/kg、その後は Day16 まで 3mg/kg を 3 日ごと、以降は Day28 まで 3mg/kg を週 2 回静脈内投与[*1,*2] したときの Day 1、Day 16、Day 28、Day 56 時点の血清中エマパルマブ濃度は以下のとおりであった。

sJIA 又は AOSD に伴う MAS 患者における血清中エマパルマブ濃度
（NI-0501-14 試験　中間解析）

	例数	平均値±SD（μg/mL）	中央値（範囲）（μg/mL）
初回投与（Day1）	24	112.5±43.9	105.1（0.0313～191.4）
Day16	19	198.2±88.8	184.5（95.3～468.1）
Day28	20	274.0±201.9	228.8（0.0313～869.8）
Day56	16	180.9±232.0	63.6（0.0313～877.2）

*1 用量調整（投与間隔の短縮又は 10mg/kg の 3 日に 1 回投与に相当する最高用量まで増量）を可能とした。
*2 本剤の承認されている用法及び用量は、以下のとおりである。
通常、エマパルマブ（遺伝子組換え）として初回に 6mg/kg を、その後の 5 回は 3 日ごとに 3mg/kg を、以降は週 2 回 3mg/kg を、1 時間以上かけて点滴静注する。なお、臨床症状及び臨床検査所見により適宜調節できるが、3 日間の累積投与量として 10mg/kg を上限とする。

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ
(1) 解析方法 [22)]
中央コンパートメントからの線形クリアランス及び非線形クリアランスを伴う 2-コンパートメントモデル（「3. 母集団（ポピュレーション）解析」参照）

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
母集団薬物動態解析により推定されたクリアランスのモデル予測値は、0.00942L/h であった [22)]。

(5) 分布容積
母集団薬物動態解析により推定された中央コンパートメントの分布容積は 2.8L、末梢コンパートメントの分布容積は 4.4L であった [22)]。

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析 [22)]
(1) 解析方法 (2) パラメータ変動要因
本剤の母集団薬物動態解析には、外国人原発性血球貪食性リンパ組織球症患者を対象とした第II/III相試験（NI-0501-04 試験、NI-0501-05 試験の追跡データを含む）のデータを用いて構築したモデルに sJIA 及び AOSD に伴う MAS 患者を対象とした臨床試験［NI-0501-06 試験（第II相試験、外国人）、NI-0501-14 試験（第II/III相試験、外国人及び日本人）］のデータを含めて更新したモデルを用いた。本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある共変量として、体重、ベースライン時の年齢、年齢の経時変化、ベースライン時の IFNγ 値、IFNγ 値の経時変化及びビリルビン値が特定された。中央コンパートメントの分布容積に対する共変量として、ビリルビン、体重及び年齢が特定された。末梢コンパートメントの分布容積には、ビリルビン及び体重が共変量として特定された。また、クリアランスは時間依存的な IFNγ 値の上昇に伴って増加した。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液−脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液−胎盤関門通過性[23)]

生殖発生毒性試験において、妊娠マウスに IFNγ 抗体（マウス IFNγ に特異的な中和作用を有するラット由来モノクローナル IgG1 抗体）を投与したところ、胎盤通過性が報告されている。(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

エマパルマブは生物学的製剤であり、異化経路を介して小ペプチド及びアミノ酸に分解されると推定される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告
1.1 本剤を投与された患者に、マイコバクテリア感染症、帯状疱疹、播種性ヒストプラスマ症を含む重篤な感染症等があらわれることがある。本剤が疾患を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者又はその保護者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。本剤投与後は十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者を指導すること。重篤な感染症の患者には、適切な治療が行われるまで本剤による治療を開始しないこと。[8.1、8.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照]
1.2 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

（解説）

1.1 本剤の CDS に基づいて設定した。本剤による IFNγ活性の中和は、細菌や他の感染性病原体に対する免疫反応に影響を及ぼす可能性があるため、感染症を有する患者への本剤による治療は開始しないこと、また本剤投与中に感染症を併発した場合、慎重なモニタリングを行いながら本剤を投与する必要があることから設定した。

1.2 本剤の適応疾患に対しての使用にあたっては、十分な知識・経験をもつ医師により使用することが重要であることから設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品の一般的な注意として本剤の CDS に基づいて設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はIFNγ活性を中和することから、マイコバクテリア感染症、帯状疱疹、播種性ヒストプラスマ症を含む感染症のリスクを増大させる可能性がある。本剤の投与に先立って、帯状疱疹、サイトメガロウイルス感染症、真菌感染症等の感染症予防又はモニタリングの必要性を評価するとともに、本剤の投与に際しては患者の状態を十分に観察すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者を指導すること。本剤投与中に患者が感染症を発症した場合には、慎重なモニタリングを行うとともに、速やかな診断と適切な治療を開始すること。［1.1、8.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照］

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線（レントゲン）検査に加えIFNγ遊離試験等又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。［1.1、8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照］

8.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあるため、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。［9.1.3 参照］

8.4 生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、本剤投与中は当該ワクチンの接種は行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけること。

8.5 本剤投与中又は投与後24時間以内にInfusion reactionが発現することがあるので、本剤投与中及び投与終了後も患者の状態を観察すること。［11.1.2 参照］

（解説）

8.1 本剤のCDSに基づいて設定した。本剤による影響を考慮し、感染症の症状や徴候に十分に注意し、治療の継続の可否の検討や適切な処置をする必要があるため設定した。

8.2 本剤のCDSに基づいて設定した。潜在性結核感染を有する患者に対する本剤の安全性は不明なため、本剤投与前の結核感染の検査を行うことが重要であることから設定した。

8.3 自己免疫疾患治療薬（抗リウマチ生物製剤等）を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤の作用機序を考慮すると、本剤でも生じる可能性があることから設定した。

8.4 本剤のCDSに基づいて設定した。本剤投与中に生ワクチンを投与した場合の生ワクチンの効果や二次感染のリスクは不明なため設定した。

8.5 本剤のCDSに基づき設定した。本剤投与中及び/又は投与後24時間以内にInfusion reactionが起こる可能性があることから、必要に応じ適切な処置を行うことの必要性を注意喚起した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。重篤な感染症の患者には、適切な治療が行われるまで本剤による治療を開始しないこと。[1.1、8.1、8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- IFNγ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

[1.1、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1 参照]

9.1.3 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.3 参照]

(解説)

9.1.1 本剤の CDS に基づいて設定した。感染症が悪化するおそれがあるため、これらの患者に対し、本剤の治療は開始しないよう注意喚起した。

9.1.2 本剤の CDS に基づいて設定した。本剤の治療開始前に、これらの患者に対しては結核の感染の有無を確認し、必要に応じ適切な処置を行うことの必要性を注意喚起した。

9.1.3 自己免疫疾患治療薬（抗リウマチ生物製剤等）を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。

本剤の作用機序を考慮すると、本剤でも生じる可能性があることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠マウスに IFNγ 抗体を投与したところ、抗体の胎盤通過性が報告されている。

(解説)

本剤の CDS に基づいて設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、ヒト IgG はヒト乳汁中に排出されることが知られている。

(解説)
本剤の CDS に基づいて設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等
6 ヵ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)
海外第Ⅱ相試験（NI-0501-06 試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（NI-0501-14 試験）において、これらの患者に対し本剤の安全性及び有効性は検討されていないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。一般に高齢者は生理機能が低下しているので注意すること。

(解説)
本剤の CDS に基づき一般的な注意として設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用
本剤と他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。
代謝酵素チトクローム P450（CYP）の発現は、IFNγ 等の炎症性サイトカインの増加により抑制されているとの報告があり、本剤の IFNγ 阻害作用により、CYP の発現が増加する可能性がある。

(解説)
本剤の CDS に基づいて設定した。本剤の IFNγ 阻害作用により、CYP の発現が増加する可能性があるため治療域の狭い CYP 基質の薬剤との併用については、注意が必要であることから設定した。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
治療域の狭い CYP 基質（ワルファリン、シクロスポリン、テオフィリン等）	併用により CYP 基質の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤の効果や血中濃度に関するモニタリングを行い、必要に応じて投与量を調節すること。	本剤の投与にともなう IFNγ 阻害作用が CYP の発現を増加させることにより CYP 基質の薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

(解説)
本剤の CDS に基づいて設定した。本剤の IFNγ 阻害作用が、CYP の発現を増加させる可能性があるため治療域の狭い CYP 基質の薬剤との併用については、注意が必要であることから設定した。

8. 副作用

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（解説）
副作用に対する一般的な注意として記載した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 感染症
結核を含むマイコバクテリア感染症（5.1%）、帯状疱疹（2.6%）、播種性ヒストプラスマ症（頻度不明）等の重篤な感染症があらわれることがある。
［1.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.2 参照］
11.1.2 Infusion reaction（頻度不明）
呼吸困難を含む Infusion reaction があらわれることがある。異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。投与を再開する場合は投与速度を下げること。
［8.5 参照］

（解説）
11.1.1～11.1.2 海外第Ⅱ相試験（NI-0501-06 試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（NI-0501-14 試験）の統合解析結果で確認された副作用及び本剤の CDS に基づいて設定した。
11.1.2 注意が必要な重大な副作用として CDS に基づいて設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

器官別大分類	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		非定型マイコバクテリア感染
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	倦怠感、熱感
皮膚および皮下組織障害	そう痒性皮疹	発疹、紅斑性皮疹、薬疹、多汗症、紅斑
心臓障害		洞性頻脈
神経系障害	頭痛	
臨床検査		マイコバクテリウム検査陽性

（解説）
海外第Ⅱ相試験（NI-0501-06 試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（NI-0501-14 試験）の統合解析結果で確認された副作用及び本剤の CDS に基づいて設定した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白色を呈する液である。調製前に薬液を目視で確認し、変色又は粒子状物質が認められる場合は本剤を使用しないこと。

14.1.2 体重換算による必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液で希釈し 0.25～2.5mg/mL になるように調製すること。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。直ちに使用しない場合は、2～8℃で保管し、調製後 24 時間以内に投与すること。凍結したり振り混ぜたりしないこと。

14.1.4 バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に薬液を目視で確認し、変色又は粒子状物質が認められる場合は本剤を使用しないこと。

14.2.2 滅菌した蛋白結合性の低い 0.2μm のインラインフィルターを装着した中心静脈ライン又は末梢静脈ラインから 1 時間以上かけて点滴静注すること。

14.2.3 本剤を他剤と同一の輸液ラインで同時に投与しないこと。また、他剤と混合しないこと。

（解説）

14.1.1～14.1.4 本剤の CDS に基づき、薬剤調製時の注意事項を記載した。

14.2.1～14.2.3 本剤の CDS に基づき、薬剤投与時の注意事項を記載した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

第II相試験 1 試験及び第II/III相試験 1 試験で免疫原性が評価可能であった全身型若年性特発性関節炎又は成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群患者 36 例における抗薬物抗体の発現割合は 13.9%（36 例中 5 例）であった。1 例で、本薬投与終了 1 年後の追跡調査来院時に中和抗体陽性が認められた。

（解説）

15.1 本剤の CDS に基づいて設定した。

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

エマパルマブに関する独立した *in vitro* 及び *in vivo* の安全性薬理試験は実施していない。

関連する安全性薬理試験のパラメータをカニクイザルを用いた 8 週間及び 13 週間の反復投与毒性試験でモニターした結果、エマパルマブを最高 200mg/kg の用量で週 1 回静脈内投与した動物において、投与期間中及び回復期間中に定期的に実施した心電図検査で異常所見は認められなかった。また、心臓、肺、脳及び腎臓の病理組織学的検査においても、対照群と比較して異常所見は認められなかった。さらに、一般状態の観察において、中枢神経系への有害作用を示唆するような異常行動は確認されなかった。また、尿検査パラメータも正常範囲内であり、腎機能への影響は認められなかった[24)]。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験[25)]

動物種 例数/群	投与経路 投与回数 投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
カニクイザル 雌雄各 3～5	静脈内 週 1 回 13 週間 回復期間：8 週間	0、10、100、200	評価されず	10mg/kg 群以上：消化管感染症による散発的な液状便の発生、全身状態の悪化による早期安楽殺 100mg/kg 群：白血球数増加(雌)、総タンパク質の中等度の増加(雄)、総グロブリンの中等度の増加（雌） 200mg/kg 群：脱水症状、白血球数増加、総タンパク質の中等度の増加、総グロブリンの中等度の増加 回復期間：散発的な液状便の発生、軽微な総タンパク質（雌）及び総グロブリン値の増加
カニクイザル 雌雄各 3～5	静脈内 週 1 回 8 週間 回復期間：4 週間	0、3、10、30	30	投与に関連した毒性は認められなかった

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験 [23)]

エマパルマブはヒト、アカゲザル及びカニクイザルの IFNγに対して活性を示すが、マウス IFNγに対して活性を示さないことから、ラット抗マウス IFNγモノクローナル IgG1 中和抗体 XMG1.2 を用いて評価した。

動物種 例数/群	投与経路 投与回数 投与日	XMG1.2 投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験				
Crl:CD1 (ICR) マウス 雌雄各 22	静脈内急速 雄:週 1 回、計 8 回［試験 1、8、15、22、29（交配開始日）、36、43、50 日］ 雌：週 1 回、試験 1、8、15（交配前）、22 日、交尾確認された雌には、妊娠 6 日	0、30、75、150	150	雌の性周期、雌雄の交尾及び受胎能、雄の生殖器重量、卵巣、子宮及び胎児に関するいずれのパラメータにも影響を及ぼさなかった。また、雄の生殖器における病理組織学的所見は認められなかった。
胚・胎児発生に関する試験				
Swiss OF1 マウス 雌 25	静脈内急速 4 回（妊娠 6、9、13、17 日）	0、30、75、150	母動物及び胚・胎児：150※	母動物への毒性（死亡、一般状態、体重、摂餌量及び剖検所見への影響）及び妊娠子宮重量への影響は認められなかった。 胚・胎児発生への影響（胚・胎児の生存性、胎児体重、性比及び形態異常）は認められなかった。
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験				
Crl:CD1 (ICR) マウス 雌 25	静脈内急速 妊娠 6、9、13 及び 17 日（全例）、並びに授乳 1、4、8、12、16 及び 20 日（分娩動物）	0、30、75、150	F_0 母動物：150 F_1 出生児：150	F_0 母動物の生殖機能に対する影響は認められなかった。 F_1 出生児の性成熟、器官重量、学習・記憶、生殖機能及び免疫機能に対する影響は認められなかった。

※無影響量

(6) 局所刺激性試験 [26)]

動物種 例数/群	投与経路 投与回数	投与量	結果
NZW ウサギ 雄 3	皮下又は傍静脈 単回	皮下（0.2mL※） 傍静脈（0.1mL※）	傍静脈投与の投与部位では、1 例で投与後 24 時間に一過性の明瞭な紅斑が認められたが、投与後 48 時間には消失した。

※5mg/mL

(7) その他の特殊毒性 [27)]

試験の種類	試験系	投与量	結果
細胞傷害性	*in vitro* ヒト骨髄腫細胞株 KMS-12-BM	150、450、1500、14640nmol/L （ヒト IFNγ添加：150nmol/L）	抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性、補体依存性細胞傷害（CDC）活性は認められなかった。
組織交差反応性	*in vitro* 35 種類のヒト組織パネル	0.5、1.0、2.0μg/mL （ビオチン標識）	評価対象となったいずれのヒト組織とも交差反応性を示さなかった。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ガミファント®点滴静注液 50mg
　　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：エマパルマブ（遺伝子組換え）

2. 有効期間

有効期間：48 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
20.1　外箱開封後は遮光して保存すること。
20.2　凍結を避けて保存すること。
20.3　本剤を振とうしないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：

- マクロファージ活性化症候群※の治療のためにガミファントによる治療を受けられる患者さんとご家族の方へ
  ※ 全身型若年性特発性関節炎または成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群

「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬：なし

7. 国際誕生年月日

2018 年 11 月 20 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2026 年 9 月 16 日	30800AMX00331000	2026 年 11 月 13 日	2026 年 11 月 16 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

12 年：2026 年 9 月 16 日～2038 年 9 月 15 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ガミファント® 点滴静注液 50mg	3999480A1026	3999480A1026	199422301	629942201

14. 保険給付上の注意

①本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「副腎皮質ステロイド薬等による適切な治療を行っても効果不十分な場合に本剤を使用すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

②本製剤の用法及び用量に関連する注意において、「本剤投与中は患者の状態を慎重に観察し、本剤の投与量は必要最小限となるよう調節すること。最大用量で治療反応が得られない場合は、本剤の投与中止を検討し、漫然と長期にわたり投与しないこと。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

（令和 8 年 11 月 12 日 保医発 1112 第 4 号 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について）

XI. 文献

1. 引用文献

1) Canna SW, et al. Blood. 2020;135(16):1332-1343. (PMID：32107531)
2) Shakoory B, et al. Arthritis Rheumatol. 2023;75(10):1714-1732. (PMID：37486733) (著者にSobi社から研究支援、コンサルタント料又は講演料等を受領している者、及びSobi社の諮問委員会に参加している者が含まれる。)
3) Verweyen EL, et al. Rheumatology (Oxford). 2022;61(3):926-935. (PMID：34459891) (著者にSobi社からコンサルタント料を受領している者が含まれる。)
4) Ravelli A, et al. Genes Immun. 2012;13:289-298. (PMID：22418018)
5) 日本小児血液・がん学会 組織球症委員会 監修. 小児HLH診療ガイドライン2020 Vr.1.0. 2020. p.49.
6) 難病情報センターホームページ 成人発症スチル病（指定難病54）（https://www.nanbyou.or.jp/entry/132）（アクセス日：2026年11月2日）
7) Mitrovic S, et al. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(5):351-365. (PMID：29658384) (著者にSobi社からコンサルタント料を受領している者が含まれる。)
8) Minoia F, et al. J Rheumatol. 2015;42(6):994-1001. (PMID：25877504)
9) Bracaglia C, et al. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):166-172. (PMID：27296321) (著者にSobi社との利益相反を申告している者が含まれる。)
10) Mizuta M, et al. Cytokine. 2019;119:182-187. (PMID：30952065)
11) De Benedetti F, et al. Nat Rev Rheumatol. 2021;17(11):678-691. (PMID：34611329) (著者にSobi社から研究支援を受領している者が含まれる。)
12) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班 編. 成人スチル病診療ガイドライン 2017年版【2023年Update】. 診断と治療社; 2023. p.58.
13) 承認時評価資料（社内資料）：日本人健康成人を対象とした単回投与試験（Sobi.EMAPALUMAB-102試験）（2026年9月16日承認、CTD2.7.6.1）
14) 承認時評価資料（社内資料）：健康成人を対象とした単回投与試験（NI-0501-03試験）（2026年9月16日承認、CTD2.7.6.2）
15) 承認時評価資料（社内資料）：スチル病に伴うMAS患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（NI-0501-06試験）（2026年9月16日承認、CTD2.7.3.2.2、2.7.6.3）
16) 承認時評価資料（社内資料）：スチル病に伴うMAS患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（NI-0501-14試験）（2026年9月16日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.6.4）
17) DeWitt EM, et al. Arthritis Care Res(Hoboken). 2012;64(7):1001-1010. (PMID：22290637)
18) Yamaguchi M, et al. J Rheumatol. 1992;19(3):424-430. (PMID：1578458)
19) 社内資料：スチル病に伴うMAS患者を対象とした統合解析［NI-0501-14試験（コホート1）及びNI-0501-06試験］
20) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：ヒトIFNγに対するエマパルマブの結合動態及び生物活性阻害作用を検討する試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.2.2）
21) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：ヒト及び非ヒト霊長類のIFNγに対するNI-0501の*in vitro*機能解析（2026年9月16日承認、CTD2.6.2.2）
22) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：母集団薬物動態解析（2026年9月16日承認、CTD2.7.2.2）
23) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：生殖発生毒性試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.6.6）
24) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：安全性薬理試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.2.4）
25) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：反復投与毒性試験（2026年9月16日承認、CTD2.6.6.3）

26) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：局所刺激性試験（2026 年 9 月 16 日承認、CTD2.6.6.7）
27) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：その他の毒性試験（2026 年 9 月 16 日承認、CTD2.6.6.8）

2. その他の参考文献

該当資料なし

Ⅻ．参考資料

1．主な外国での発売状況

本剤は米国、アラブ首長国連邦、中国、イスラエル及びクウェートで承認されている（2026 年 8 月時点）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4．効能又は効果 全身型若年性特発性関節炎又は成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群

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

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。（2026 年 10 月時点）

米国（2018 年 11 月承認）
販売名：GAMIFANT®
剤形・規格 **3　DOSAGE FORMS AND STRENGTHS** GAMIFANT is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow preservative-free solution available as: Injection: • 10 mg/2 mL (5 mg/mL) in a single-dose vial • 50 mg/10 mL (5 mg/mL) in a single-dose vial • 100 mg/20 mL (5 mg/mL) in a single-dose vial • 50 mg/2 mL (25 mg/mL) in a single-dose vial • 100 mg/4 mL (25 mg/mL) in a single-dose vial • 250 mg/10 mL (25 mg/mL) in a single-dose vial • 500 mg/20 mL (25 mg/mL) in a single-dose vial
効能又は効果 **1　INDICATIONS AND USAGE** GAMIFANT is indicated for the treatment of: • adult and pediatric patients with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) with refractory, recurrent or progressive disease or intolerance with conventional HLH therapy. • adult and pediatric patients with HLH/macrophage activation syndrome (MAS) in known or suspected Still’s disease, including systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA), with an inadequate response or intolerance to glucocorticoids, or with recurrent MAS.
用法及び用量 **2　DOSAGE AND ADMINISTRATION** **2.1　Recommended Dosage for Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis** The recommended starting dose of GAMIFANT is 1 mg/kg given as a central or peripheral intravenous infusion over 1 hour twice per week (every three to four days). Doses subsequent to the initial dose may be increased based on clinical and laboratory criteria *[see Dosage and Administration (2.5)]*. Administer GAMIFANT until hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is performed or unacceptable toxicity. Discontinue GAMIFANT when a patient no longer requires therapy for the treatment of HLH.

2.2 Recommended Dosage for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome

GAMIFANT is administered as a central or peripheral intravenous infusion over 1 hour according to the dosage schedule in Table 1. Doses may be increased based on clinical and laboratory criteria *[see Dosage and Administration (2.6)]*. Discontinue GAMIFANT when a patient no longer requires therapy for the treatment of HLH/MAS.

Table 1. GAMIFANT Dosage in Patients with HLH/MAS

Treatment Day	GAMIFANT Dosage
Day 1	6 mg/kg
Day 4 to 16	3 mg/kg every 3 days for 5 doses
From Day 19 onward	3 mg/kg twice per week (i.e., every 3 to 4 days)

2.3 Monitoring to Assess Safety

Before Initiating GAMIFANT Treatment

Conduct testing for latent tuberculosis infections using the purified protein derivative (PPD) or IFNγ release assay and evaluate patients for tuberculosis risk factors prior to initiating GAMIFANT. Administer tuberculosis prophylaxis to patients at risk for tuberculosis, or known to have a positive PPD test result, or positive IFNγ release assay.

During GAMIFANT Treatment

Monitor for herpes zoster infection, adenovirus, EBV and CMV as clinically indicated.

2.4 Prophylaxis and Concomitant Medication Information

Prophylaxis

Consider prophylaxis for herpes zoster, *Pneumocystis jirovecii*, and for fungal infections prior to GAMIFANT administration.

Concomitant Medications

For primary HLH patients who are not receiving baseline dexamethasone treatment, begin dexamethasone at a daily dose of at least 5 mg/ m^2 to 10 mg/m^2 the day before GAMIFANT treatment begins. For patients who were receiving baseline dexamethasone, they may continue their regular dose provided the dose is at least 5 mg/m^2. Dexamethasone can be tapered according to the judgment of the treating physician [see Clinical Studies (14)].

2.5 Dose Modification Based on Response for Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

The GAMIFANT dose may be titrated up if disease response is unsatisfactory (see Table 2) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. After the patient's clinical condition is stabilized, decrease the dose to the previous level to maintain clinical response.

Table 2: Dose Titration Criteria

Treatment Day	**GAMIFANT Dose**	**Criteria for Dose Increase**
Day 1	Starting Dose of 1 mg/kg	N/A

From Day 4 onwards	Increase to 3 mg/kg	Unsatisfactory improvement in clinical condition, as assessed by a healthcare provider AND at least one of the following:
		• Fever – persistence or recurrence
		• Platelet count
		  • If baseline < 50,000/mm^3 and no improvement to > 50,000/mm^3
		  • If baseline > 50,000/mm^3 and less than 30% improvement
		  • If baseline > 100,000/mm^3 and decrease to < 100,000/mm^3
		• Neutrophil count
		  • If baseline < 500/mm^3 and no improvement to > 500/mm^3
		  • If baseline > 500/mm^3 to 1,000/mm^3 and decrease to < 500/mm^3
		  • If baseline 1,000/mm^3 to 1,500/mm^3 and decrease to < 1,000/mm^3

From Day 7 onwards	Increase to 6 mg/kg	

		• Ferritin (ng/mL)
		  • If baseline ≥ 3,000 ng/mL and < 20% decrease
		  • If baseline < 3,000 ng/mL and any increase to > 3,000 ng/mL
		• Splenomegaly – any worsening
		• Coagulopathy (both D-Dimer and Fibrinogen must apply)
		  • D-Dimer
		  • If abnormal at baseline and no improvement
		  • Fibrinogen (mg/dL)
		  • If baseline levels ≤ 100 mg/dL and no improvement
		  • If baseline levels > 100 mg/dL and any decrease to < 100 mg/dL

From Day 10 onwards	Increase to 10 mg/kg	Assessment by a healthcare provider that based on initial signs of response, a further increase in GAMIFANT dose can be of benefit

2.6 Dose Modification Based on Response for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome

Table 3: Dosage Adjustment Criteria

Treatment Day	**GAMIFANT Dose**	**Dose Adjustments**
Day 1	Initial dose of 6 mg/kg	If unsatisfactory improvement in clinical condition, as assessed by a healthcare provider, the dose of GAMIFANT may be increased to: • a maximum cumulative dose of 10 mg/kg over 3 days AND the frequency may be increased to: • every 2 days or once daily After the patient's clinical condition has improved, consider decreasing the dose to the previous level and assess whether clinical response is maintained. If the clinical condition is not stabilized while receiving the maximum dosage, consider discontinuing GAMIFANT.
Day 4 to 16	3 mg/kg every 3 days for 5 doses	
From Day 19 onwards	3 mg/kg twice per week (i.e., every 3 to 4 days)	

2.7 Instructions for Preparation and Administration

Preparation

GAMIFANT vials are for single dose only.

Do not mix GAMIFANT 5 mg/mL and 25 mg/mL vials together.

Prepare the solution for infusion as follows:

- Calculate the dose (mg/kg), total volume (mL) of GAMIFANT required and the number of GAMIFANT vials needed based on patient actual body weight *[see Dosage and Administration (2.1)]*.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

  GAMIFANT is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow liquid. Do not administer if discolored or foreign particulate matter is present.
- Withdraw the necessary amount of GAMIFANT solution and dilute with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.
  - ○ For GAMIFANT 5 mg/mL vials:
    - Dilute to a maximum concentration of 2.5 mg/mL. Do not dilute product to less than 0.25 mg/mL.
    - The diluted solution can be placed in either a syringe or an infusion bag, depending on the volume needed.
    - When using a syringe, use a gamma irradiated or ethylene oxide sterilized latex-free, polyvinyl chloride (PVC)-free syringe.
    - When using an infusion bag, use a non-PVC polyolefin infusion bag.

○ For GAMIFANT 25 mg/mL vials:

- Dilute to a maximum concentration of 12.5 mg/mL. Do not dilute product to less than 1.25 mg/mL.
- Use a non-PVC polyolefin infusion bag made from either polyethylene or ethylene/propylene copolymer.

- Discard any unused portion left in the vial(s).

Administration

- Administer GAMIFANT diluted solution intravenously over 1 hour through a central or peripheral intravenous line containing a sterile, non-pyrogenic, low-protein binding 0.2 micron in-line filter.
- Do not infuse GAMIFANT concomitantly with other agents and do not add any other product to the infusion bag or syringe.
- Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Storage of Diluted Solution

This product does not contain a preservative.

If not administered immediately:

- Store the diluted solution of GAMIFANT under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 4 hours from the time of dilution. If refrigerated, allow the diluted solution to come to room temperature, typically 20°C to 25°C (68°F to 77°F), prior to administration.
- Do not freeze. Do not shake.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

1) 本邦電子添文抜粋

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠マウスにIFNγ抗体を投与したところ、抗体の胎盤通過性が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、ヒトIgGはヒト乳汁中に排出されることが知られている。

2) 米国の添付文書（USPI）（2026年3月改訂）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on GAMIFANT use in pregnant women to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In an animal reproduction study, a murine surrogate anti-mouse IFNγ antibody administered to pregnant mice throughout gestation crossed the placental barrier, and no fetal harm was observed *(see Data)*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In a mouse embryo-fetal development study, a murine surrogate anti-mouse IFNγ antibody was administered every 3-4 days throughout organogenesis and late gestation at doses of 0, 30, 75 or 150 mg/kg/occasion. The surrogate antibody was detected in the plasma of all treated pregnant mice and their corresponding fetuses. No maternal toxicity occurred and there was no evidence of teratogenicity or effects on embryo-fetal survival or growth.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of emapalumab-lzsg in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Published data suggest that only limited amounts of therapeutic antibodies are found in breast milk and they do not enter the neonatal and infant circulations in substantial amounts.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for GAMIFANT and any potential adverse effects on the breastfed child from GAMIFANT or from the underlying maternal condition.

(2) 小児等への投与に関する情報

1) 本邦電子添文抜粋

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

6ヵ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

2) 米国の添付文書（USPI）（2026年3月改訂）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of GAMIFANT have been established in pediatric patients with primary HLH

that is reactivated or refractory to conventional therapies and with HLH/MAS in Still's Disease (including sJIA) with an inadequate response to glucocorticoids *[see Clinical Studies (14)]*. Use of GAMIFANT is supported by 3 single-arm trials which included 57 pediatric patients: 27 with primary HLH and 30 with HLH/MAS in Still's disease. These studies included pediatric patients in the following age groups: 5 patients newborn to 6 months, 13 patients 6 months to 2 years, 27 patients from 2 years to <12 years, and 12 patients from 12 years to <17 years.

XIII．備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資材

- マクロファージ活性化症候群※の治療のためにガミファントによる治療を受けられる患者さんとご家族の方へ

  ※ 全身型若年性特発性関節炎または成人発症スチル病に伴うマクロファージ活性化症候群

  https://pro.sobi.com/ja-jp/products/gamifant/d-am

EMA-NP-53678-02
改訂年月 2026年11月