

審議結果報告書

平成 28 年 12 月 2 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] イラリス皮下注用150mg
[一 般 名] カナキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 4 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 11 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承認条件]

1. 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. 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

審査報告書

平成 28 年 11 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] イラリス皮下注用 150 mg
[一般名] カナキヌマブ（遺伝子組換え）
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 4 月 25 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にカナキヌマブ（遺伝子組換え）180 mg を含有する凍結乾燥注射剤¹⁾
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(26 薬) 第 334 号、(26 薬) 第 335 号及び (26 薬) 第 336 号、平成 26 年 5 月 13 日付け薬食審査発 0513 第 1 号）
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群及び高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後調査において更に検討が必要と考える。

[効能又は効果]

1. 以下のクリオピリン関連周期性症候群

- ・ 家族性寒冷自己炎症症候群
- ・ マックル・ウェルズ症候群
- ・ 新生児期発症多臓器系炎症性疾患

2. 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱

3. TNF 受容体関連周期性症候群

¹⁾ 日局注射用水 1.0 mL で用時溶解して注射液を調製した際に、カナキヌマブ（遺伝子組換え）150 mg を含む注射液 1.0 mL を採取できるよう、調製時の損失を見込んで 20%過量充填されている。

4. 高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）

（下線部追加）

[用法及び用量]

クリオピリン関連周期性症候群

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を 8 週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果（皮疹及び炎症症状の寛解）がみられない場合には適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 8 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 600 mg とする。

最高用量まで増量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を 4 週間まで短縮できる。

なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討すること。

家族性地中海熱及び TNF 受容体関連周期性症候群

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を、4 週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 4 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 300 mg とする。

高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を、4 週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 6 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 450 mg とする。

（下線部追加）

[承認条件]

1. 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. 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 10 月 21 日

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

申請品目

- [販売名] イラリス皮下注用 150 mg
[一般名] カナキヌマブ (遺伝子組換え)
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 4 月 25 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にカナキヌマブ (遺伝子組換え) 180.0 mg を含有する凍結乾燥注射剤²⁾

- [申請時の効能又は効果] クリオピリン関連周期性症候群：家族性寒冷自己炎症症候群、マックル・ウェルズ症候群、新生児期発症多臓器系炎症性疾患
家族性地中海熱
TNF 受容体関連周期性症候群
メバロン酸キナーゼ欠損症／高 IgD 症候群

(下線部追加)

- [申請時の用法及び用量] クリオピリン関連周期性症候群
通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ (遺伝子組換え) として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を 8 週毎に皮下投与する。
十分な臨床的効果 (皮疹及び炎症症状の寛解) がみられない場合には適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 8 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 600 mg とする。
最高用量まで増量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を 4 週間まで短縮できる。
なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討すること。

家族性地中海熱及び TNF 受容体関連周期性症候群

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ (遺伝子組換え) として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を、4 週毎に皮下投与

²⁾ 日局注射用水 1.0 mL で用時溶解して注射液を調製した際に、カナキヌマブ (遺伝子組換え) 150 mg を含む注射液 1.0 mL を採取できるよう、調製時の損失を見込んで 20% 過量充填されている。

する。

十分な臨床効果がみられない場合には、投与後7日以降に、体重40kg以下の患者には1回2 mg/kgを、体重40 kgを超える患者には1回150 mgを、必要に応じて追加投与する。また、4週毎の次回投与時より、1回投与量をそれぞれ4 mg/kg、300 mgに原則として増量する。

なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討するが、1回最高用量は体重40 kg以下の患者では4 mg/kg、体重40 kgを超える患者では300 mgを超えないこと。

メバロン酸キナーゼ欠損症/高IgD症候群

通常、体重40 kg以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として1回2 mg/kgを、体重40 kgを超える患者には1回150 mgを、4週毎に皮下投与する。

十分な臨床効果がみられない場合には、投与後7日以降に、体重40kg以下の患者には1回2 mg/kgを、体重40 kgを超える患者には1回150 mgを、必要に応じて追加投与する。また、4週毎の次回投与時より、1回投与量をそれぞれ4 mg/kg、300 mgに原則として増量する。

増量後十分な臨床効果がみられない場合には、増量後7日以降に、体重40kg以下の患者には1回2 mg/kgを、体重40 kgを超える患者には1回150 mgを必要に応じて追加投与する。また、4週毎の次回投与時より、1回投与量をそれぞれ6 mg/kg、450 mgに原則として増量する。

なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討するが、1回最高用量は体重40 kg以下の患者では6 mg/kg、体重40 kgを超える患者では450 mgを超えないこと。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略...	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	26
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	26

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
%CV	Coefficient of variation (in percent)	変動係数 (%表示)
AUC _{last}	area under the drug serum concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血清中薬物濃度—時間曲線下面積 (0~最終定量可能時点)
AUC _{tau}	area under the drug serum concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔における血清中薬物濃度曲線下面積
C _{ave}	average drug serum concentration	平均血清中薬物濃度
C _{max}	Maximal drug serum concentration	最高血清中薬物濃度
C _{min}	Minimal drug serum concentration	最小血清中薬物濃度
CAPS	Cryopyrin-associated periodic syndrome	クリオピリン関連周期性症候群
CI	confidence interval	信頼区間
crFMF	colchicine resistant familial Mediterranean fever	コルヒチン抵抗性家族性地中海熱
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	特異的競合酵素結合免疫測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FMF	Familial mediterranean fever	家族性地中海熱
HIDS	Hyper IgD syndrome	高 IgD 症候群
HPF	Hereditary Periodic Fevers	遺伝性周期性発熱症候群
IL	Interleukin	インターロイキン
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
MKD	Mevalonate kinase deficiency	メバロン酸キナーゼ欠損症
PGA	Physician's global assessment of disease activity	医師による疾患活動性の全般評価
SAA	Serum amyloid A	血清アミロイド A
SJIA	Systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
TRAPS	TNF receptor-associated periodic syndrome	TNF 受容体関連周期性症候群
本剤		イラリス皮下注用 150 mg
本薬		カナキヌマブ (遺伝子組換え)

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「イラリス皮下注用 150 mg」の有効成分であるカナキマブ（遺伝子組換え）は、Novartis 社が創製した抗ヒト IL-1 β ヒト IgG1 モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は CAPS に係る効能・効果で 2011 年 9 月に承認されている。

TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）、高 IgD 症候群／メバロン酸キナーゼ欠損症（HIDS/MKD）及び家族性地中海熱（FMF）は、クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）と同様に周期性発熱症候群に分類される自己炎症疾患である。これらの疾患では共通して、日常生活に支障を来すほどの高熱を伴う全身性炎症発作を繰り返し、炎症性サイトカインの標的となる臓器及び器官に特有の症状が発現する。FMF に対してはコルヒチンが承認されているものの、約 10%の患者はコルヒチン抵抗性又は不耐容であり、これらの患者に対する治療法は確立していない。また、TRAPS 及び HIDS/MKD に対して承認されている薬剤はなく、治療薬の開発が望まれている。

海外においては、本剤の TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF に対する臨床開発は 2010 年 10 月より開始され、米国では 2016 年 9 月に承認され、欧州では 2016 年 10 月現在、審査中である。

本邦においては、本剤の TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF に対する臨床開発は 2014 年 7 月より開始され、今般、日本を含む国際共同治験等の成績に基づき、TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF に係る効能・効果及び用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本薬は 2014 年 5 月 13 日に、「メバロン酸キナーゼ欠乏症」、「TNF 受容体関連周期性症候群」及び「家族性地中海熱」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている〔指定番号：(26 薬) 第 334 号、(26 薬) 第 335 号及び (26 薬) 第 336 号〕。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

評価資料として、健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-1：A2104 試験）が提出された。血清中本薬濃度は ELISA（定量下限：100 ng/mL）により、血清中総 IL-1 β 濃度はサンドウィッチ ELISA（定量下限：0.5 pg/mL）により、抗本薬抗体は電気化学発光法により測定された。

なお、特に記載のない限り、本剤の用量はカナキヌマブ（遺伝子組換え）としての用量を記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 生物学的同等性試験（CTD 5.3.1.2-1：A2104 試験〔2010年9月～2011年7月〕）

健康成人（130例）を対象とした海外非盲検ランダム化並行群間比較試験において、凍結乾燥製剤（国内既承認製剤）及びプレフィルドシリンジ製剤（国内未承認）の生物学的同等性が検討された。凍結乾燥製剤又はプレフィルドシリンジ製剤をそれぞれ150mg単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表1のとおりであり、製剤間で同程度であった。なお、申請者は、プレフィルドシリンジ製剤とバイアル入り液剤（国内未承認、国際共同第Ⅲ相試験〔N2301試験〕使用製剤）の組成は同一であること、凍結乾燥製剤とバイアル入り液剤の品質における同等性／同質性は確認されていることから、国際共同第Ⅲ相試験（N2301試験）を検証的試験とした臨床データパッケージに基づき凍結乾燥製剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と説明している。

表1 凍結乾燥製剤又はプレフィルドシリンジ製剤を単回投与したときの薬物動態パラメータ

	プレフィルドシリンジ製剤 (66例)	凍結乾燥製剤 (63例)	両製剤の幾何平均の比 [90%CI] (プレフィルドシリンジ製剤／凍結乾燥製剤)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	19.66±5.88	20.42±6.66	0.99 [0.90, 1.08]
AUC_{last} ($\text{day}\cdot\mu\text{g/mL}$)	705.81±196.53	726.46 ±174.33	1.01 [0.94, 1.09]
t_{max} (day)	4.96 (1.98, 14.00)	4.00 (2.00, 13.98)	
$t_{1/2}$ (day)	27.54±6.68	27.40±6.15	

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値（範囲）

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1、5.3.3.5-3）

TRAPS、HIDS/MKD 又は crFMF 患者を対象とした国内外の臨床試験（N2301〔二重盲検期データ〕、D2203、D2304、D2306及びD2308試験）から得られた血清中本薬濃度データ（362例、3,318測定点）を用いて、NONMEM ver.7.2により母集団薬物動態解析が実施された。

一次消失を伴う1-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量選択の結果³⁾、クリアランス及び分布容積に対して体重が選択された。選択された共変量を組み込んだ一次吸収及び一次消失を伴う1-コンパートメントモデルが最終モデルとされた。最終モデルにより推定された母集団パラメータ（個体間変動 [%CV]）は、クリアランス：0.14 L/day（30.8%）、分布容積：4.96 L（27.2%）であった。また、N2301試験の投与中断／投与間隔延長期データを加え、再度母集団薬物動態解析を実施したとき、最終モデルにより推定された母集団パラメータ（個体間変動 [%CV]）は、クリアランス：0.14 L/day（30%）、分布容積：5.02 L（27%）であった。

TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF 患者に本剤150mgを4週間隔で皮下投与したときの薬物動態パラメータの推定値（中央値 [5パーセンタイル値、95パーセンタイル値]）は、 C_{min} ：16.4 [8.2, 30.7] $\mu\text{g/mL}$ 、 C_{ave} ：22.7 [12.2, 41.0] $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{tau} ：636.7 [341.6, 1147.2] $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ であった。

³⁾ 共変量として、クリアランスに対する体重、年齢、性別、ベースラインにおけるアルブミン濃度及び疾患、分布容積に対する体重の影響が検討された。

6.2.2 曝露量－反応解析 (CTD 5.3.3.5-2、5.3.3.5-4)

TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF 患者を対象とした N2301 試験の有効性及び安全性データ、並びに母集団薬物動態解析モデルにより推定した血清中本薬濃度を用いて、曝露量－反応解析が実施された。再燃の有無別の推定血清中本薬濃度は表 2 のとおりであり、再燃が認められた来院日における推定血清中本薬濃度は、それ以外の来院日と比較して低い傾向が認められた。

また、再燃⁴⁾の有無を結果変数、推定血清中本薬濃度の E_{max} 関数を説明変数としたロジスティック回帰モデルに基づき、再燃確率と推定血清中本薬濃度の関係がモデル化された。また、構築した曝露量－反応モデルから推定された再燃確率と推定血清中本薬濃度の関係は図 1 のとおりであり、再燃確率の logit (= 再燃確率 / 1 - 再燃確率の対数) を 50%低下させる濃度は、TRAPS 患者及び HIDS/MKD 患者では 10.35 $\mu\text{g/mL}$ 、crFMF 患者では 1.60 $\mu\text{g/mL}$ と推定された。

表 2 再燃の有無別の推定血清中本薬濃度

	再燃が認められた来院日	再燃が認められなかった来院日
TRAPS	8.2 [6.2, 10.8] $\mu\text{g/mL}$	12.2 [10.5, 14.3] $\mu\text{g/mL}$
MKD/HIDS	8.9 [7.4, 10.6] $\mu\text{g/mL}$	11.9 [10.5, 13.4] $\mu\text{g/mL}$
crFMF	4.3 [3.2, 5.8] $\mu\text{g/mL}$	9.8 [8.6, 11.2] $\mu\text{g/mL}$

幾何平均 [95%CI]

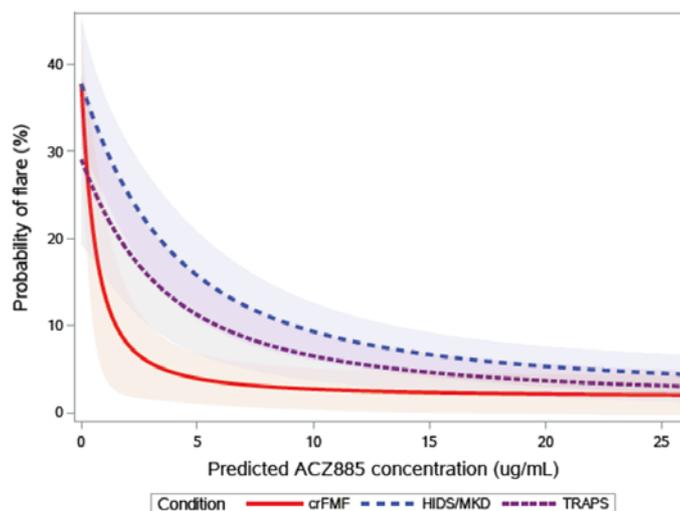


図 1 再燃確率と推定血清中本薬濃度の関係

安全性データについては、既存の適応症に対する本剤使用時に発現が認められた血液学的検査値の異常 (CTC グレード 1 以上の好中球数減少、基準値下限未満のリンパ球数減少、CTC グレード 1 以上の白血球数減少及び CTC グレード 1 以上の血小板数減少) と推定血清中本薬濃度との関係が検討されたが、濃度依存的な発現リスクの上昇は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 臨床薬理学的観点に基づく本剤の初回用法・用量について

申請者は、TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF 患者における本剤の初回用法・用量として、体重 40 kg 以下の患者で 2 mg/kg、体重 40 kg 超の患者で 150 mg を 4 週間隔投与と設定した理由について、以下のよう

⁴⁾ N2301 試験において、PGA が 2 (軽度) 以上かつ CRP が 30 mg/L 以上と定義された。

に説明している。

TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF の国内外における患者数は非常に限られていることから、用量設定試験の実施は困難と考えた。TRAPS 患者又は crFMF 患者を対象に、本剤の有効性を探索した海外試験 (D2203 試験、D2204 試験及び DTR01 試験) における本剤の用法・用量 (150 mg [体重 40 kg 以下の被験者は 2 mg/kg] を 4 週間隔皮下投与) は、TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF に対して IL-1 受容体拮抗薬である anakinra⁵⁾を使用する場合、CAPS に対して使用する場合よりも高用量が必要である等の治験責任医師の使用経験に基づき設定した。

N2301 試験成績に基づき、TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF 患者における血清中本薬濃度と再燃の関係を、ロジスティック回帰モデルを用いて検討したところ (6.3 項参照)、体重 40 kg 以下の患者で 2 mg/kg、体重 40 kg 超の患者で 150 mg を 4 週間隔投与したときの定常状態における C_{min} の推定値は、TRAPS 及び HIDS/MKD 患者の約 76%、crFMF 患者の約 100% で再燃確率の logit を 50% 低下させる濃度を上回ると推定されたことから、申請用法・用量における再燃に対する一定の抑制効果は期待できると考えられる。また、母集団薬物動態解析により、体重 40 kg 以下の患者に本剤 2 mg/kg、体重 40 kg 超の患者に本剤 150 mg を 4 週間隔投与したときの投与 16 週後における本薬の C_{min} (中央値 [最小値、最大値]) を推定したところ、それぞれ 10.1 [2.7, 39.2] 及び 15.5 [3.0, 57.1] µg/mL であり、40 kg 以下の患者と比較して 40 kg 超の患者において曝露量がわずかに増加すると推定された。N2301 試験における体重別の有効性及び安全性を検討したところ、表 3 のとおり、一部の結果に体重及び投与量による差違が認められたものの、被験者間の変動が大きく、また体重 40 kg 以下の部分集団で有効性が低くなる一定の傾向は認められなかったことから、体重による曝露量の差違が有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

以上より、再燃を抑制するための本剤の用法・用量として、体重 40 kg 以下の患者で 2 mg/kg、体重 40 kg 超の患者で 150 mg を 4 週間隔投与と設定することは可能と考える。

表 3 N2301 試験における体重別の有効性及び安全性 (16 週時、ランダム化時に本剤投与に割り付けられた被験者)

有効性及び 安全性評価項目	TRAPS 患者		HIDS/MKD 患者		crFMF 患者	
	体重 40 kg 以下	体重 40 kg 超	体重 40 kg 以下	体重 40 kg 超	体重 40 kg 以下	体重 40 kg 超
初回用量	2 mg/kg	150 mg	2 mg/kg	150 mg	2 mg/kg	150 mg
投与 16 週後における 寛解率 ^{a)}	27 (3/11)	64 (7/11)	28 (5/18)	42 (8/19)	78 (7/9)	5 (12/22)
CRP (mg/L) ^{b)}	9.6±14.6	9.8±14.2	27.9±36.8	10.5±14.7	4.0±3.0	5.4±3.8
SAA (mg/L) ^{b)}	265.2±755.7	24.6±24.8	1,420±3,176	184.8±434.4	59.4±123.0	32.1±34.0
PGA が 2 未満 ^{a)}	73 (8/11)	91 (10/11)	88 (15/17)	95 (18/19)	100 (9/9)	91 (20/22)
血清中総 IL-1β 濃度 (ng/L) ^{b)}	37.8±25.4	14.2±5.0	55.6±50.8	34.9±28.9	39.3±20.8	33.2±17.3
絶対好中球数 (×10 ⁹ /L) ^{b)}	2.7±1.3	3.2±1.3	3.4±1.7	3.3±1.4	3.4±2.0	3.0±1.3
リンパ球数低値 ^{a)}	0 (0/11)	0 (0/11)	0 (0/18)	5 (1/19)	0 (0/9)	9 (2/22)
好中球数低値 ^{a)}	9 (1/11)	9 (1/11)	11 (2/18)	5 (1/19)	11 (1/9)	9 (2/22)
血小板数低値 ^{a)}	0 (0/11)	0 (0/11)	11 (2/18)	21 (4/19)	22 (2/9)	18 (4/22)
白血球数低値 ^{a)}	0 (0/11)	9 (1/11)	16 (3/18)	16 (3/19)	0 (0/9)	5 (1/22)

a) % (例数)、b) 平均値±標準偏差

⁵⁾ 海外において、CAPS、関節リウマチ等の効能・効果で承認されているが、TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF に係る効能・効果は未承認。

機構は、申請者の説明を踏まえると、臨床薬理学的観点から、本剤の初回用量を 150 mg（体重 40 kg 以下の患者には 2 mg/kg）、投与間隔を 4 週間と設定したことについては理解できる。なお、増量を含む申請用法・用量の妥当性については、有効性及び安全性成績等も踏まえて判断したいと考える（7.R.4 項参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（N2301 試験〔CTD 5.3.5.1-1〕）の成績が提出された。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：N2301 試験〔2014 年 6 月～継続中（2016 年 2 月カットオフ）〕）

TRAPS⁶⁾、HIDS/MKD⁷⁾及び crFMF⁸⁾患者（目標例数 180 例〔各コホート 60 例：各群 30 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が日本、イタリア、スペイン、トルコ等の 16 カ国で実施された。

本試験は 3 期（投与 17 週まで：二重盲検期、投与 17 週以降 41 週まで：投与中断／投与間隔延長期、投与 41 週以降 113 週まで：オープンラベル期）から構成され（図 2）、二重盲検期の用法・用量は、本剤 150 mg（体重 40 kg 以下の被験者には 2 mg/kg、以下同様）又はプラセボを 4 週間隔で皮下投与することと設定された。表 4 に従い、Day 8～28 に疾患活動性が持続する場合又は再燃が認められた場合は、盲検下で 1 回のみ本剤 150 mg が追加投与され、以降の規定来院時からは本剤群では本剤 300 mg（体重 40 kg 以下の被験者には 4 mg/kg、以下同様）の 4 週間隔投与、プラセボ群では本剤 150 mg の 4 週間隔投与に盲検下で変更することと設定された。Day 29 以降に医師による全般評価が軽度以上かつ CRP が 30 mg/L 以上の場合は、非盲検下で、本剤群では本剤 300 mg 4 週間隔投与、プラセボ群では本剤 150 mg の 4 週間隔投与に切り替え、その後も改善が認められない場合は本剤 300 mg の 4 週間隔投与を上限としてさらに増量可能と設定された。また、投与中断期／投与間隔延長期には図 2 のとおり本剤又はプラセボを皮下投与することと設定され、非盲検期には投与中断／投与間隔延長期完了時の用法・用量で本剤を継続投与することと設定された。

⁶⁾ スクリーニング時に、①TRAPS と診断されているが、活動性の再燃が認められない、②TNFRSF1A 遺伝子の変異を有する、③反復性の疾患活動性の周期性を有する、かつランダム化時に、④医師による全般評価が軽度以上の TRAPS の臨床的再燃を有する、⑤CRP が 10 mg/L 超、を満たす患者。

⁷⁾ スクリーニング時に、①HIDS と診断されているが、活動性の再燃が認められない、②HIDS の遺伝学的又は酵素的診断がなされている、③HIDS の発熱性の再燃が過去 6 カ月間で 3 回以上認められた、かつランダム化時に、④医師による全般評価が軽度以上の HIDS の臨床的再燃を有する、⑤CRP が 10 mg/L 超、を満たす患者。

⁸⁾ スクリーニング時に、①Tel-Hashomer 基準による Type 1 FMF と診断されているが、活動性の再燃が認められない、②MEFV 遺伝子のエクソン 10 に既知の変異を 1 つ以上有する、③コルヒチン投与（1.5～3.0 mg/日、若しくは小児の年齢又は体重により調整した同等の用法・用量）にもかかわらず活動性疾患が認められる、又は有効量のコルヒチンに不耐容、④月 1 回以上の再燃が認められた、かつランダム化時に、⑤crFMF の急性再燃が約 12～72 時間持続している、⑥医師による全般評価が軽度以上の crFMF の臨床的再燃を有する、⑦CRP が 10 mg/L 超、を満たす患者。

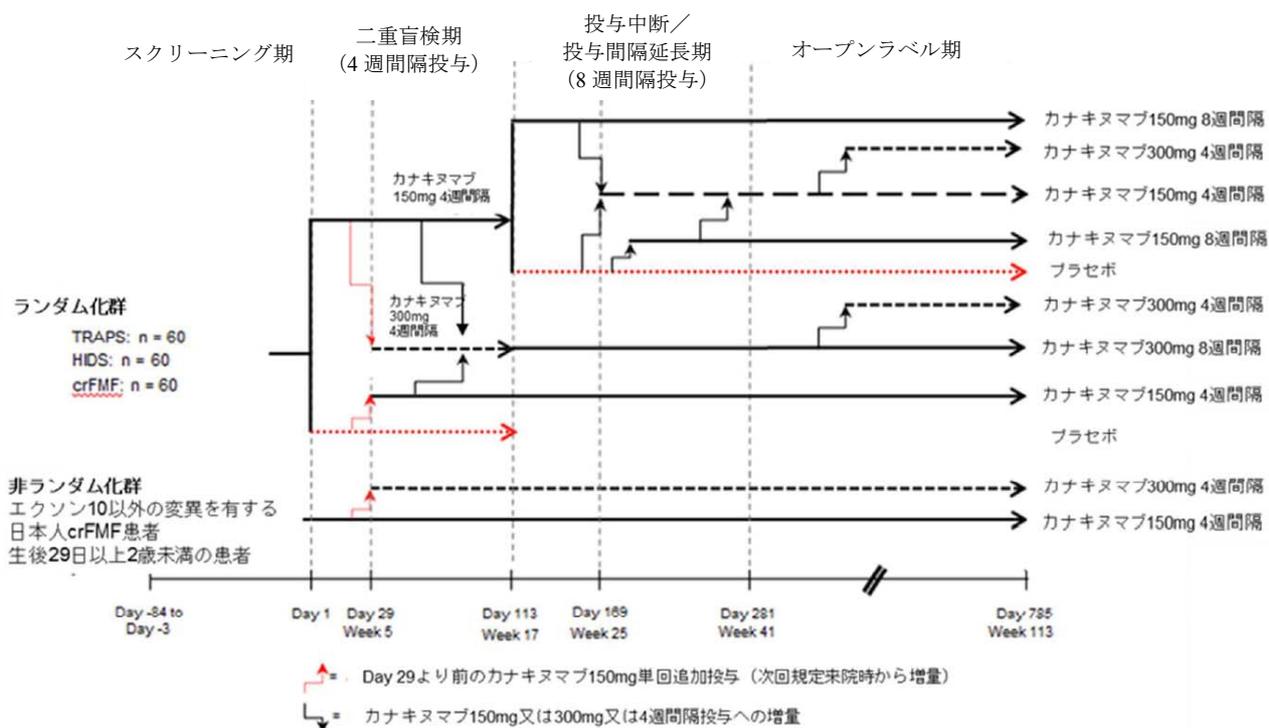


図2 N2301 試験の割付け及び投与計画

表4 二重盲検期で実施する追加投与又は増量の基準 (N2301 試験)

	追加投与又は増量の基準		治験薬の追加投与	規定来院時における増量
	医師による 全般評価	CRP		
Day 8～14	軽度以上	又は CRP 10 mg/L 超かつベースラインから 40%未満の減少	追加投与可能	次の規定来院時 (Day 29) に盲検下で増量
Day 15	軽度以上	又は CRP 10 mg/L 超かつベースラインから 70%未満の減少	追加投与可能 ^{a)}	次の規定来院時 (Day 29) に盲検下で増量
Day 16～28	軽度以上	又は CRP 10 mg/L 超かつベースラインから 70%未満の減少	追加投与可能 ^{a)}	次の規定来院時 (Day 29) に盲検下で増量
Day 29～112	軽度以上	かつ CRP 30 mg/L 以上		次の規定来院時 (Day 29 も含む) に非盲検下で増量

a) これまでに追加投与を受けていない場合

ランダム化された 181 例 (TRAPS 46 例 [本剤群 22 例、プラセボ群 24 例]、HIDS/MKD 72 例 [本剤群 37 例、プラセボ群 35 例]、crFMF 63 例 [本剤群 31 例、プラセボ群 32 例]) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。非ランダム化群として本剤 150 mg が 4 週間隔で皮下投与された *MEFV* 遺伝子のエクソン 10 以外に変異を有する日本人 crFMF 患者 2 例及び生後 29 日以上 2 歳未満の HIDS/MKD 患者 2 例は、安全性解析対象集団に含まれた。二重盲検期における中止例は、TRAPS ではプラセボ群 2 例 (効果不十分、同意撤回各 1 例)、HIDS/MKD では本剤群 1 例 (有害事象) 及びプラセボ群 2 例 (有害事象、効果不十分各 1 例)、crFMF ではプラセボ群 1 例 (同意撤回) に認められた。非ランダム化群における中止例は、2 歳未満の HIDS/MKD 患者 1 例 (有害事象) であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 8 例 (TRAPS 6 例 [本剤群 2 例、プラセボ群 4 例]、HIDS/MKD 1 例 [プ

ラセボ群]、crFMF 1 例 [プラセボ群]) であった。日本人部分集団における中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週後における寛解率 (Day 15 までに index flare の寛解⁹⁾が得られ、かつ 16 週間の投与中に再燃¹⁰⁾しなかった被験者の割合¹¹⁾ は表 5 のとおりであった。主解析では、いずれの疾患においても、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表 5 投与 16 週後における寛解率 (FAS)

	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 、p値 ^{b)}
TRAPS	45 (10/22)	8 (2/24)	37 [8, 61] p=0.0050
HIDS/MKD	35 (13/37)	6 (2/35)	29 [6, 50] p=0.0020
crFMF	61 (19/31)	6 (2/32)	55 [31, 73] p<0.0001

% (例数)

a) 正確な信頼区間

b) Fisher's exact検定

日本人部分集団における成績は、表 6 のとおりであった。初回ランダム化時にプラセボ群に割り付けられた 6 例においても、Day 8~28 に再燃が認められたため盲検下で本剤が投与された。

⁹⁾ ランダム化時に認められた最初の再燃を index flare とし、①医師による全般評価が軽微以下、②CRP が 10 mg/L 以下又はベースラインと比べて 70%以上の減少、を満たした場合と定義された。

¹⁰⁾ 臨床的再燃 (医師による全般評価が軽度以上) と血清学的再燃 (CRP が 30 mg/L 以上) が同時に認められた場合と定義された。

¹¹⁾ 本剤群で増量した被験者、プラセボ群で本剤へ切り替えた被験者及び Week 16 までに試験を中止した被験者は非寛解例とされた。また、Day 15 までに盲検下で追加投与を受けた被験者は、Day 15 に index flare の寛解が得られなかったこととされた。

表 6 投与 16 週時までの医師による全般評価及び炎症マーカーの推移（日本人部分集団）

病型	投与群	追加投与・増量	評価時点	医師による全般評価 ¹²⁾	CRP (mg/L)	SAA (mg/L)
TRAPS	本剤群	なし	ベースライン	軽度	192.50	8977
			Day 13	症状なし	1.50	5
			Day 29	症状なし	0.50	6
			Week 17	症状なし	2.00	26
	本剤群	Day 8 に追加投与 Day 29 より 300 mg 投与	ベースライン	中等度	855.00	> 600
			Day 15	症状なし	65.00	8
			Day 29	症状なし	0.00	4
			Week 17	症状なし	0.00	< 4
	プラセボ群	Day 10 に追加投与 Day 22 より 150 mg 投与	ベースライン	軽度	73.50	97
			Day 10	軽度	5.50	4
			Day 22	軽度	2.00	6
			Week 17	軽微	2.00	< 4
	プラセボ群	Day 15 に追加投与 Day 29 より 150 mg 投与	ベースライン	軽度	14.00	< 4
			Day 15	軽度	18.50	< 4
			Day 29	軽度	2.00	< 4
			Week 17	軽微	1.50	< 4
	プラセボ群	Day 13 に追加投与 Day 29 より 150 mg 投与	ベースライン	軽度	380.50	> 12000
			Day 13	軽度	500.00	> 12000
			Day 29	症状なし	13.50	26
			Week 17	症状なし	22.50	89
	プラセボ群	Day 15 に追加投与 Day 29 より 150 mg 投与	ベースライン	軽度	14.00	10
			Day 15	軽度	9.00	13
			Day 29	軽微	28.00	32
			Week 17	症状なし	1.00	< 4
HIDS/ MKD	プラセボ群	Day 8 に追加投与 Day 33 より 150 mg 投与	ベースライン	軽度	385.00	> 600
			Day 17	症状なし	5.00	7
			Day 33	症状なし	40.00	92
			Week 17	症状なし	5.00	10
crFMF	プラセボ群	Day 15 に追加投与 Day 29 より 150 mg 投与	ベースライン	軽度	20.00	6
			Day 15	中等度	160.00	144
			Day 29	症状なし	3.00	< 4
			Week 17	症状なし	2.00	< 4

二重盲検期における有害事象は、TRAPS では本剤投与への切替えも含む本剤投与例 77% (33/43 例) 及びプラセボ継続投与例 100% (3/3 例)、HIDS/MKD では本剤投与例 87% (59/68 例) 及びプラセボ継続投与例 100% (4/4 例)、crFMF では本剤投与例 81% (47/58 例) 及びプラセボ継続投与例 80% (4/5 例) に認められ、主な事象は表 7 から表 9 のとおりであった。死亡は認められなかった。

¹²⁾ 治験担当医師により、CRP の結果判明前に、疾患活動性の全般評価が 5 段階（症状なし、軽微、軽度、中等度、重度）で評価された。

表 7 本剤投与例で 5%以上の発現が認められた有害事象 (TRAPS、安全性解析対象集団、二重盲検期)

事象名	本剤投与例 (43 例)	プラセボ継続投与例 (3 例)
発熱	6 (14)	0
腹痛	5 (12)	0
注射部位反応	5 (12)	0
鼻咽頭炎	5 (12)	0
上腹部痛	4 (9)	0
鼻炎	4 (9)	0
上気道感染	4 (9)	0
嘔吐	4 (9)	0
咳嗽	3 (7)	0
頭痛	3 (7)	1 (33)
発疹	3 (7)	0
腫瘍壊死因子受容体 関連周期性症候群	3 (7)	0

例数 (%)

表 8 本剤投与例で 5%以上の発現が認められた有害事象 (HIDS/MKD、安全性解析対象集団、二重盲検期)

事象名	本剤投与例 (68 例)	プラセボ継続投与例 (4 例)
発熱	16 (24)	1 (25)
頭痛	12 (18)	0
下痢	8 (12)	0
口腔咽頭痛	8 (12)	0
腹痛	7 (10)	2 (50)
関節痛	7 (10)	0
咳嗽	7 (10)	0
鼻咽頭炎	7 (10)	1 (25)
上気道感染	6 (9)	0
胃腸炎	5 (7)	0
高 IgD 症候群	5 (7)	0
注射部位反応	5 (7)	0
リンパ節症	5 (7)	0
鼻炎	5 (7)	0
上腹部痛	4 (6)	0
気道感染	4 (6)	0

例数 (%)

表 9 本剤投与例で 5%以上の発現が認められた有害事象 (crFMF、安全性解析対象集団、二重盲検期)

事象名	本剤投与例 (58 例)	プラセボ継続投与例 (5 例)
家族性地中海熱	13 (22)	2 (40)
注射部位反応	8 (14)	0
下痢	7 (12)	0
腹痛	6 (10)	1 (20)
頭痛	6 (10)	1 (20)
鼻咽頭炎	6 (10)	0
上気道感染	5 (9)	0
インフルエンザ様疾患	4 (7)	1 (20)
紅斑	3 (5)	0
発熱	3 (5)	1 (20)
扁桃炎	3 (5)	0

例数 (%)

重篤な有害事象は、TRAPS では本剤投与例 2 例 (嚥下障害/喉頭狭窄/口腔咽頭痛/嘔吐、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群各 1 例)、HIDS/MKD では本剤投与例 8 例 (肺炎 2 例、自殺企図/自傷行動、メバロン酸キナーゼ欠損症、多発性漿膜炎/心膜炎、痙攣発作、家族性地中海熱/高 IgD 症候群/咽

頭炎／結膜炎、腹痛各 1 例) 及びプラセボ継続投与例 2 例 (感染性下痢、好中球減少症各 1 例)、crFMF では本剤投与例 5 例 (胆管結石／肝硬変／腹水／肉芽腫性肝疾患、臍ヘルニア、家族性地中海熱、咽頭扁桃炎、肥満各 1 例) 及びプラセボ継続投与例 1 例 (咳嗽／異型肺炎) に認められた。このうち、HIDS/MKD のプラセボ継続投与例 1 例 (好中球減少症)、crFMF の本剤投与例 2 例 (肉芽腫性肝疾患、咽頭扁桃炎各 1 例) 及びプラセボ継続投与例 1 例 (異型肺炎) について、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、HIDS/MKD では本剤投与例 2 例 (心膜炎、高 IgD 症候群各 1 例) 及びプラセボ継続投与例 1 例 (好中球減少症) に認められた。このうち、プラセボ継続投与例の好中球減少症については、治験薬との因果関係は否定されなかった。TRAPS 及び crFMF では、中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、TRAPS では本剤投与例 14 例及びプラセボ継続投与例 1 例、HIDS/MKD の本剤投与例 21 例及びプラセボ継続投与例 1 例、crFMF の本剤投与例 19 例及びプラセボ継続投与例 1 例に認められた。

非ランダム化群において、有害事象は 4 例全例に認められた。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、HIDS/MKD 患者 1 例 (肝不全／汎血球減少症) に認められ、中止に至った有害事象は、同一の HIDS/MKD 患者 1 例 (肝不全／汎血球減少症／低リン酸血症／低カルシウム血症) に認められた。同患者で発現した重篤な事象である肝不全及び汎血球減少症について、いずれも治験薬との因果関係は否定されず、肝不全については投与 36 週後までに、汎血球減少症については投与 16 週後までに回復が認められた。

日本人部分集団における有害事象は、8 例全例に認められ、2 例以上認められた事象は、鼻咽頭炎、口腔咽頭痛及び蕁麻疹 (各 2 例) であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は 4 例に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 第Ⅲ相試験の試験計画について

申請者は、TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF 患者を対象とした N2301 試験の試験計画について、以下のよう説明している。

[国際共同治験の実施について]

TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF はいずれも非常に希な疾患であり、複数の臨床試験を実施すること及び検証的試験を一地域でのみ実施することは困難であるため、国際共同第Ⅲ相試験を実施し、臨床データパッケージを構築する計画とした。また以下の理由から、国際共同第Ⅲ相試験に日本人患者を組み入れる計画とした。

- ・ TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF の診断及び治療体系に、国内外で大きな違いはないこと
- ・ 本剤を健康被験者又は CAPS 患者に投与したときの薬物動態及び薬力学に、日本人と外国人で明らかかな民族差は認められなかったこと (2011 年 8 月 9 日付けイラリス皮下注用 150 mg 審査報告書参照)

また、FMF について、日本人患者では *MEFV* 遺伝子のエクソン 10 以外に変異を有する患者が 40%程度存在することから、日本では当該遺伝子のエクソン 10 以外に変異を有する FMF 患者も N2301 試験に

組み入れる計画とした。なお、変異部位の差違が本剤の有効性に与える影響は不明であったことから、当該遺伝子のエクソン 10 以外に変異を有する日本人 FMF 患者は、非ランダム化群に組み入れる計画とした。

〔主要評価項目及び副次評価項目について〕

周期性発熱症候群は近年その存在が確認された希少疾患であり、薬効評価のための指標は確立していない。したがって、N2301 試験では、CAPS 患者を対象とした国内外の臨床試験と同様に、臨床的に意義のある疾患活動性の低下を評価するため、医師による疾患活動性の全般評価と炎症マーカーである CRP を組み合わせた投与 16 週後における寛解率を主要評価項目に設定した。

また、疾患の再燃時にはほとんどの患者で非特異的な炎症マーカーが高値となるため、副次的評価項目として、臨床的寛解（医師による全般評価が軽微以下）、血清学的寛解（CRP が正常範囲内〔10 mg/L 以下〕と定義）及び SAA の正常化（SAA が 10 mg/L 以下と定義）を設定した。

〔用法・用量の設定根拠について〕

TRAPS 患者、HIDS/MKD 患者又は crFMF 患者を対象に、本剤の有効性を探索した海外試験（D2203 試験、D2402 試験、D2204 試験及び DTR01 試験）の用法・用量は、TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF に対して IL-1 受容体拮抗薬である anakinra⁵⁾を使用する場合、CAPS に対して使用する場合よりも高用量が必要である等の治験責任医師の使用経験に基づき、CAPS 患者における本剤の承認用法・用量よりも高用量となるよう、以下のとおり設定した。

- ・ TRAPS 患者又は crFMF 患者を対象とした D2203 試験、D2204 試験及び DTR01 試験における用法・用量

本剤 150 mg（体重 40 kg 以下の場合は、2 mg/kg）を 4 週間隔で皮下投与。

効果不十分な場合は 300 mg（体重 40 kg 以下の場合は、4 mg/kg）を 4 週間隔で皮下投与。

- ・ HIDS/MKD 患者を対象とした D2402 試験における用法・用量

本剤 300 mg（体重 40 kg 以下の場合は、4 mg/kg）を 6 週間隔で皮下投与。

効果不十分な場合は 450 mg（体重 40 kg 以下の場合は、6 mg/kg）を 6 週間隔で皮下投与。

これらの海外試験において臨床症状及び炎症マーカーの改善や再燃回数の減少が示唆されことから、N2301 試験では、患者による疾患活動性の差違に対応できるよう、3 疾患とも 150 mg の 4 週間隔投与から開始し、必要に応じて 1 回投与量を 300 mg に増量する用法・用量を設定した。

機構は、以下のように考える。

TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF に対する本剤の臨床開発に当たり、国内の患者数は極めて少数であるため、用量設定試験を実施せず、日本から国際共同第Ⅲ相試験に参加する計画としたこと、海外試験成績を参考に本剤の開始用法・用量を 3 疾患とも 150 mg の 4 週間隔投与と設定し、効果不十分な場合は 1 回 300 mg に増量可能な計画としたことは許容可能と考える。また、発作及び炎症の長期にわたる持続は、生命予後に関わるアミロイドーシスの発症につながることを示唆されており（*Nat Rev Rheumatol.* 2009; 5: 249-56、*Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 644-51）、医師による疾患活動性の全般評価と炎症マーカーの複合評価

を主要評価項目とすることには、臨床的意義があると考えられる。なお、N2301 試験について、本剤群又はプラセボ群に組み入れられた日本人被験者は 8 例、非ランダム化群に組み入れられた日本人被験者は 3 例と極めて限られていることから、日本人被験者の有効性については個別症例毎に検討することとした。

7.R.1.2 初回用法・用量における有効性について

申請者は、初回用法・用量における本剤の有効性について、以下のように説明している。

有効性の主要評価項目である投与 16 週後における寛解率について、TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF のいずれの疾患においても、プラセボに対する本剤 150 mg の優越性が検証された (7.1 項参照)。副次評価項目である投与 16 週後における臨床的寛解 (医師による全般評価が軽微以下)、血清学的寛解 (CRP が 10 mg/L 以下) 及び SAA の正常化 (10 mg/L 以下) が認められた被験者の割合は表 10 のとおりであり、主要評価項目の結果と同様に、いずれの疾患においても、本剤 150 mg 群の有効性はプラセボ群を上回っていた。

表 10 投与 16 週後における臨床的寛解、血清学的寛解及び SAA の正常化が認められた被験者の割合 (FAS)

	TRAPS			HIDS/MKD			crFMF		
	本剤群	プラセボ群	リスク差 [95%CI]	本剤群	プラセボ群	リスク差 [95%CI]	本剤群	プラセボ群	リスク差 [95%CI]
臨床的 寛解	45 (10/22)	4 (1/24)	41 [13, 65]	46 (17/37)	6 (2/35)	40 [18, 60]	65 (20/31)	9 (3/32)	55 [31, 73]
血清学的 寛解	37 (8/22)	8 (2/24)	28 [-1, 54]	41 (15/37)	6 (2/35)	35 [12, 55]	68 (21/31)	6 (2/32)	61 [38, 78]
SAA の 正常化	27 (6/22)	0 (0/24)	27 [-1, 54]	14 (5/37)	3 (1/35)	11 [-13, 33]	26 (8/31)	0 (0/32)	26 [1, 48]

上段：%、下段：例数

また、N2301 試験の主要評価項目について、年齢別 (18 歳未満、18 歳以上)、生物製剤の前治療の有無、コルヒチン併用の有無別の部分集団解析を実施したところ、表 11 のとおり、各部分集団間で明らかな相違は認められなかった。

表 11 投与 16 週後における寛解率の部分集団解析結果 (FAS)

		TRAPS		HIDS/MKD		crFMF	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
年齢	18 歳以上	63 (5/8)	9 (1/11)	44 (4/9)	0	53 (9/17)	6 (1/17)
	18 歳未満	36 (5/14)	8 (1/13)	32 (9/28)	8 (2/26)	71 (10/14)	7 (1/15)
生物製剤	前治療あり	50 (4/8)	13 (1/8)	11 (1/9)	0	57 (4/7)	0
	前治療なし	43 (6/14)	6 (1/16)	43 (12/28)	6 (2/31)	63 (15/24)	8 (2/24)
コルヒチン併用	あり					62 (18/29)	0
	なし					50 (1/2)	33 (2/6)

% (例数)

二重盲検期における日本人被験者の結果は表 6 のとおりであり、初回ランダム化時にプラセボ群に割り付けられた 6 例すべてで、index flare の寛解が得られず、Day 15 までに本剤が投与されたため、日本人被験者全例に本剤が投与された。いずれの被験者においても、本剤 150 mg の 4 週間隔投与又は本剤 300 mg への増量により、医師による全般評価は軽微又は症状なしとなり、炎症マーカーの改善も認められた。

非ランダム化群の 3 例は日本人被験者であり (表 12)、MEFV 遺伝子のエクソン 10 以外に変異を有する crFMF 患者 2 例では寛解が得られ、2 歳未満の HIDS/MKD 患者 1 例では、Day 15 に index flare が寛解

したものの、Day 45 に有害事象（肝不全、低カルシウム血症、低リン酸血症及び汎血球減少症）により試験を中止した（7.R.2.3 項参照）。

表 12 投与 16 週時までの医師による全般評価及び炎症マーカーの推移（非ランダム化群・日本人被験者）

病型・投与群	用法・用量	評価時点	医師による全般評価 ¹³⁾	CRP (mg/L)	SAA (mg/L)
HIDS/MKD (2歳未満) 非ランダム化群	150 mg 4週間隔投与 (増量なし)	ベースライン	中等度	117.00	823
		Day 16	軽微	19.00	153
		Day 30	軽微	25.00	242
		Day 45 ^{a)}	軽微	21.00	61
crFMF (エクソン 10 以外) 非ランダム化群	150 mg 4週間隔投与 (増量なし)	ベースライン	軽度	159.00	5195
		Day 17	軽微	0.50	6
		Day 38	軽微	0.50	< 4
		Week 17	軽微	0.50	4
crFMF (エクソン 10 以外) 非ランダム化群	150 mg 4週間隔投与 (増量なし)	ベースライン	中等度	45.00	290
		Day 19	軽微	0.00	< 4
		Day 28	軽微	0.00	< 4
		Week 17	軽微	0.00	< 4

a) 最終評価時点（Day 45 に試験中止）

機構は、以下のように考える。

N2301 試験において、TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF のいずれにおいても、主要評価項目である投与 16 週後の寛解率について、プラセボに対する本剤の優越性が検証されたこと、副次評価項目である臨床的寛解、血清学的寛解及び SAA の正常化についても主要評価項目の結果と同様の傾向が認められたことから、いずれの疾患においても本剤の有効性は示されていると判断した。また、少数例での検討ではあるが、日本人被験者においても本剤投与による症状及び炎症マーカーの改善傾向は認められていることから、本剤 150 mg の 4 週間隔投与を初回用法・用量とすることにより、日本人 TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF 患者における有効性は期待できると考える。

7.R.1.3 増量時の有効性について

申請者は、本剤の増量時の有効性について、以下のように説明している。

初回用法・用量（150 mg の 4 週間隔投与）による投与 16 週後の寛解率は、TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF でそれぞれ 45%（10/22 例）、35%（13/37 例）及び 61%（19/31 例）であり、約半数の被験者では本剤 150 mg により症状がコントロールできないことが示唆された。周期性発熱症候群では、発作頻度を最小限とし、アミロイドーシスの進行を抑制することが重要な治療目標の一つであることから、寛解率に関する探索的解析の結果（主解析で定義した寛解例に加えて、本剤群に割り付けられ、Day 8～28 における 150 mg の追加投与又は 300 mg への増量により Day 29 に index flare の寛解が得られ、かつ Day 29 以降も再燃しなかった被験者の割合）を、寛解率に関する主解析の結果と比較することにより、増量による有効性を評価した。また、本剤群に割り付けられ、Day 8～28 に 150 mg を追加投与又は 300 mg へ増量した被験者のうち、Day 15 に index flare の寛解が得られず、Day 29 に index flare の寛解が得られた被験者の割合を算出し、追加投与の有効性を評価した。

¹³⁾ 治験担当医師により、CRP の結果が出る前に、疾患活動性の全般評価が 5 段階（症状なし、軽微、軽度、中等度、重度）で評価された。

初回ランダム化時に本剤群に割り付けられた被験者のうち、二重盲検期に 300 mg へ増量した被験者、増量例のうち Day 8~28 に盲検下で追加投与を受けた被験者は表 13 のとおりであった。二重盲検期を通して、TRAPS 及び HIDS/MKD では本剤群の半数の被験者が増量したが、crFMF で増量した被験者は約 3 割であった。

表 13 本剤群に割り付けられた被験者の二重盲検期における増量及び追加投与の有無

	増量なし	増量あり	増量例のうち、Day 8~28 に盲検下で追加投与あり
TRAPS	50 (11/22)	50 (11/22)	36 (8/22)
HIDS/MKD	49 (18/37)	51 (19/37)	32 (12/37)
crFMF	68 (21/31)	32 (10/31)	16 (5/31)

% (例数)

初回ランダム化時に本剤群に割り付けられた被験者における主解析及び探索的解析による寛解率、並びに Day 8~28 に追加投与を受けた被験者における追加投与後の index flare の寛解率は、表 14 のとおりであった。また、血清学的寛解が得られた被験者の割合及び SAA が正常化した被験者の割合の推移は表 15 のとおりであった。

表 14 本剤群における主解析及び探索的解析による寛解率、並びに追加投与後の index flare の寛解率

	寛解率		追加投与後の index flare の寛解率 ^{a)}
	主解析	探索的解析	
TRAPS	45 (10/22)	73 (16/22)	63 (5/8)
HIDS/MKD	35 (13/37)	57 (21/37)	27 (4/15)
crFMF	61 (19/31)	71 (22/31)	60 (3/5)

% (例数)

a) 本剤群で Day 8~28 に追加投与された被験者のうち、Day 15 に index flare の寛解が得られず、Day 29 に index flare が寛解した被験者の割合

表 15 本剤群における血清学的寛解が得られた被験者及び SAA が正常化した被験者の割合の推移

	評価時点	血清学的寛解が得られた被験者の割合			SAA が正常化した被験者の割合		
		本剤群	本剤群 (増量なし)	本剤群 (増量あり)	本剤群	本剤群 (増量なし)	本剤群 (増量あり)
TRAPS	ベースライン	0	0	0	5 (1/22)	9 (1/11)	0
	Day 15	59 (13/22)	73 (8/11)	46 (5/11)	41 (9/22)	36 (4/11)	46 (5/11)
	Day 29	82 (18/22)	91 (10/11)	73 (8/11)	41 (9/22)	64 (7/11)	18 (2/11)
	投与 16 週後	77 (17/22)	73 (8/11)	82 (9/11)	36 (8/22)	55 (6/11)	18 (2/11)
HIDS/MKD	ベースライン	0	0	0	0	0	0
	Day 15	73 (27/37)	72 (13/18)	74 (14/19)	27 (10/37)	22 (4/18)	32 (6/19)
	Day 29	76 (28/37)	89 (16/18)	63 (12/19)	19 (7/37)	11 (2/18)	26 (5/19)
	投与 16 週後	62 (23/37)	83 (15/18)	42 (8/19)	22 (8/37)	22 (4/18)	21 (4/19)
crFMF	ベースライン	0	0	0	0	0	0
	Day 15	87 (27/31)	91 (19/21)	80 (8/10)	42 (13/31)	52 (11/21)	20 (2/10)
	Day 29	84 (26/31)	86 (18/21)	80 (8/10)	29 (9/31)	38 (8/21)	10 (1/10)
	投与 16 週後	94 (29/31)	100 (21/21)	80 (8/10)	26 (8/31)	38 (8/21)	0

% (例数)

いずれの疾患においても、探索的解析による寛解率は主解析による寛解率と比べて高くなったこと、また HIDS/MKD を除き、追加投与例の半数以上で index flare の寛解が得られたことから、300 mg への増量及び 4 週間以内の 150 mg の追加投与が必要であり、当該治療により寛解する患者の存在が示唆された。一方、本剤 150 mg から 300 mg に増量した被験者のうち、投与 16 週後に血清学的寛解が得られた被験者は TRAPS 及び crFMF と比較して HIDS/MKD では少ないこと、寛解率に関する探索的解析において、

HIDS/MKD の寛解率 (57%) は TRAPS (73%) 及び crFMF (71%) より低いことから、本剤の十分な効果を得るために、さらに高用量の投与を必要とする HIDS/MKD 患者が存在すると考えた。

機構は、以下のように考える。

N2301 試験では、TRAPS 及び HIDS/MKD 患者の約半数、並びに crFMF 患者の約 3 割において、投与 16 週間までに本剤が増量されている。表 14 のとおり、本剤 150 mg が 4 週間隔で投与された被験者の寛解率 (主解析) と比較して、本剤 300 mg への増量による寛解例を含めた寛解率 (探索的解析) は、TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF のいずれにおいても高かったこと等を踏まえると、本剤 150 mg の 4 週間隔投与で寛解に至らなかった患者は、300 mg への増量により、有効性が得られる可能性があると考え。一方、以下の点から、HIDS/MKD 患者における本剤 300 mg への増量効果は限定的であり、さらなる高用量を必要とする可能性も示唆されている (7.R.5 項参照)。

- 本剤群の被験者のうち、HIDS/MKD 患者における探索的解析による寛解率は、TRAPS 及び crFMF 患者と比較して相対的に低かったこと
- 本剤 150 mg 投与により index flare の寛解を達成しなかった HIDS/MKD 患者のうち、300 mg への増量により index flare の寛解が得られた被験者の割合は、TRAPS 及び crFMF と比較して相対的に低かったこと

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 安全性の概要

申請者は、N2301 試験の疾患別データ及び併合データ、並びに CAPS 患者を対象とした国内外の臨床試験 5 試験 (D2308 試験、D2304 試験、A2102 試験、D2306 試験及び D2201 試験) の併合データに基づき、本剤の安全性について、以下のように説明している。

N2301 試験及び CAPS 対象 5 試験における本剤の安全性の概要は表 16 のとおりであり、疾患間で明らかな違いは認められなかった。

表 16 N2301 試験及び CAPS 対象 5 試験における本剤の安全性の概要

	N2301 試験								CAPS 併合 (194 例)
	二重盲検期							HPF 併合 本剤投与 時 ^{b)} (193 例)	
	TRAPS ^{a)} (46 例)		MKD/HIDS ^{a)} (72 例)		crFMF ^{a)} (63 例)				
	本剤投与 時	プラセボ 投与時	本剤投与 時	プラセボ 投与時	本剤投与 時	プラセボ 投与時			
総曝露期間 (人年)	12.10	2.00	19.11	2.95	16.41	3.08	47.61	135.81	289.33
治験薬投与 期間 ^{c)} (日)	102.8 [28, 127]	30.5 [7, 116]	102.6 [11, 128]	30.8 [7, 119]	103.3 [37, 129]	35.2 [7, 116]	102.9 [11, 129]	257.0 [45, 391]	544.7 [29, 1884]
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	3 24.8	1 50.0	11 57.6	4 135.5	7 42.7	3 97.4	21 44.1	42 30.9	46 15.9
中止に至った 有害事象	0	0	2 10.5	1 33.9	0	0	2 4.2	8 5.9	7 2.4
副作用	25 206.6	2 99.9	42 219.8	12 406.6	37 225.5	7 227.3	104 218.4	218 160.5	245 84.7
有害事象	112 925.7	28 1399.0	251 1313.6	56 1897.4	134 816.7	52 1688.3	497 1043.8	1210 890.9	1985 686.1
感染症	26 214.9	3 149.9	72 376.8	7 237.2	28 170.6	9 292.2	126 264.6	297 218.7	563 194.6
日和見感染症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	2 16.5	0	1 5.2	3 101.6	0	0	3 6.3	6 4.4	3 1.0

上段：件数、下段：総曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率

a) 有害事象発現時に投与されていた治験薬別に集計

b) 二重盲検期 (投与 16 週まで) 及び投与中断/投与間隔延長期 (投与 40 週まで) の成績

c) 平均値 [最小値、最大値]

二重盲検期における本剤投与時とプラセボ投与時の比較では、本剤投与により重篤な有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。二重盲検期において、本剤投与により 2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎 (2 例) のみであり、いずれも因果関係は否定され、転帰は回復であった。なお、投与中断/投与間隔延長期に新たに 2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。また、本剤の薬理作用、CAPS 患者における発現率等に基づき注目すべきリスクと考えられた日和見感染症等の感染症及び好中球減少症の発現リスクについて、HPF 併合データと CAPS 併合データを比較したところ、総曝露期間の差異を勘案すると、疾患間で大きな違いはないと考えられた。

以上より、TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF の 3 疾患における有害事象の発現傾向に大きな相違はなく、TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF 患者に本剤を投与した場合の安全性プロファイルは既承認の効能・効果と比較して大きな相違は示唆されていないと考える。

更に申請者は、N2301 試験において本剤が投与された日本人被験者は 8 例と極めて限られていることから、CAPS 患者全例を対象とした製造販売後調査における安全性情報に基づき、日本人における本剤の安全性について、以下のように説明している。

製造販売後調査において、2015 年 12 月 31 日までに 84 例が登録され、投与 24 週目までのデータが固定された 58 例から適応外使用の 1 例を除いた 57 例を安全性解析対象症例とした。

有害事象及び副作用は、それぞれ 83% (47/57 例) 及び 26% (15/57 例) に認められた。2 例以上に認められた副作用は、鼻咽頭炎及び上気道感染 (各 3 例)、皮膚感染及び上気道の炎症 (各 2 例) であった。重篤な有害事象は 11% (6/57 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は気管支炎 (2 例) のみであった。重篤な有害事象はいずれも軽快又は回復し、投与中止に至った有害事象は認められなかった。安全性解析

対象症例に含まれる 1 回 450 mg（体重 40 kg 以下の患者では 6 mg/kg）以上の用量で本剤が投与された患者に、安全性上の問題は認められていない。

以上より、周期性発熱症候群に対して使用される可能性のある薬剤はステロイド、非ステロイド性抗炎症薬、コルヒチン、免疫抑制剤等であり、CAPS 患者と TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF 患者間で同様であることも勘案すると、日本人 TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF 患者に本剤を投与したときに、新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF における本剤の安全性について、既承認の効能・効果における有害事象の発現率及び安全性プロファイルと比較して特段の違いは示唆されていないと判断した。しかし、日本人 TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF 患者における本剤の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後調査等において情報を集積した上で、重篤な感染症をはじめとする有害事象の発現状況等について、引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2.2 年齢別の安全性について

申請者は、N2301 試験の HPF 併合データ及び非ランダム化群として組み入れられた 2 歳未満の HIDS/MKD 患者 2 例の安全性情報、並びに生後 28 日以上 4 歳以下の CAPS 患者を対象とした海外 D2307 試験成績等に基づき、年齢別の本剤の安全性について、以下のように説明している。

N2301 試験の HPF 併合データにおける年齢別の主な有害事象は表 17 のとおりであり、被験者数が比較的多い 6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満又は 18 歳以上 65 歳未満の部分集団における発現率が全体集団と比べて 5%以上高い事象は、発熱及び腹痛（いずれも 6 歳以上 12 歳未満）、上気道感染（12 歳以上 18 歳未満）、注射部位反応（18 歳以上 65 歳未満）であった。当該事象以外については、全体集団と各部分集団の発現率は同様であった。CAPS 併合データを用いて同様の検討を行ったところ、全体集団と比べて 5%以上高い事象は、下痢（6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満）、発熱、頭痛、口腔咽頭痛及び上気道感染（いずれも 6 歳以上 12 歳未満）、鼻咽頭炎及び関節痛（いずれも 12 歳以上 18 歳未満）であり、HPF 併合データ及び CAPS 併合データにおける年齢別の安全性プロファイルは概ね同様であった。

表 17 N2301 試験の HPF 併合本剤群で 10%以上に認められた有害事象の年齢別の発現状況（16 週データカットオフ^{a)}）

	2 歳以上 4 歳未満 (9 例)	4 歳以上 6 歳未満 (17 例)	6 歳以上 12 歳未満 (36 例)	12 歳以上 18 歳未満 (40 例)	18 歳以上 65 歳未満 (65 例)	65 歳以上 (2 例)	合計 (169 例)
全有害事象	8 (89)	15 (88)	31 (86)	31 (78)	54 (83)	2 (100)	141 (83)
発熱	2 (22)	5 (29)	17 (47)	5 (13)	7 (11)	0	36 (21)
頭痛	0	4 (24)	6 (17)	9 (23)	10 (15)	1 (50)	30 (18)
下痢	1 (11)	4 (24)	4 (11)	5 (13)	7 (11)	1 (50)	22 (13)
腹痛	0	1 (6)	7 (19)	4 (10)	9 (14)	0	21 (12)
注射部位反応	1 (11)	1 (6)	3 (8)	3 (8)	13 (20)	0	21 (12)
鼻咽頭炎	2 (22)	0	4 (11)	5 (13)	7 (11)	0	18 (11)
口腔咽頭痛	0	1 (6)	5 (14)	4 (10)	8 (12)	0	18 (11)
上気道感染	2 (22)	1 (6)	2 (6)	7 (18)	5 (8)	0	17 (10)
関節痛	0	3 (18)	4 (11)	2 (5)	8 (12)	0	17 (10)

例数 (%)

a) 16 週中間集計のデータカットオフまでに得られた投与中断/投与間隔延長期以降のデータを含む

N2301 試験の非ランダム化群として組み入れられた 2 歳未満の HIDS/MKD 患者 2 例のうち、1 例で重篤な肝不全及び汎血球減少症が認められた (7.R.2.3 項参照)。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されず、治験薬の投与が中止された。なお、本被験者は治験開始前から肝機能異常及び鉄欠乏性貧血を合併しており、免疫性血小板減少性紫斑病の既往を有することが確認されている。

CAPS 併合データに含まれない生後 28 日以上 4 歳以下の CAPS 患者を対象とした海外 D2307 試験¹⁴⁾では、1~23 カ月齢の 6 例及び 2~4 歳の 11 例の計 17 例に本剤が投与された。有害事象は全例に発現したが、感染症に関連した事象が多く、これまでに実施された本剤の臨床試験における安全性プロファイルと同様であった。重篤な有害事象は 4 例 (インフルエンザ/肺感染/クリオピリン関連周期性症候群、下痢/嘔吐、停留精巣/ブドウ球菌性創感染、大腿骨骨折各 1 例) に認められたが、いずれの被験者も本剤の休薬又は減量、あるいは対症療法により回復し、本剤の安全性及び忍容性に問題は認められなかった。

以上より、低年齢小児における本剤の安全性はその他の年齢層と大きく異なるものではなく、低年齢小児特有の安全性上の問題は示唆されていないと考える。

機構は、低年齢小児に対する本剤の投与経験は限られており、当該患者集団における本剤の安全性を評価することは限界があると考え、提出されたデータからは、特定の年齢区分で本剤のリスクが顕著に高くなる傾向は示唆されていないと考える。ただし、日本人低年齢小児への本剤の投与経験は TRAPS 1 例、HIDS/MKD 1 例及び CAPS 4 例と極めて限られていることから、低年齢小児等の特定の患者集団における本剤投与の安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2.3 肝障害について

申請者は、1 歳の日本人 HIDS/MKD 患者 1 例において治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な肝不全が認められたことから、本剤の肝障害リスクについて、以下のように説明している。

N2301 試験の二重盲検期及び投与中断/投与間隔延長期における肝障害関連事象の発現率は、HPF 併合本剤群で 2.6% (5/193 例) であり、被験者の内訳は TRAPS 1 例、HIDS/MKD 3 例、crFMF 1 例、有害事象の内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (3 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (2 例)、腹水、肝硬変、肉芽腫性肝疾患、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝不全 (各 1 例) であった。これらの事象のうち、肉芽腫性肝疾患及び肝不全を除き治験薬との因果関係は否定されたこと、肝不全以外の事象発現時に治験薬の投与中止又は休薬あるいは減量は行われず、投与中断/投与間隔延長期終了時の転帰は肝硬変及び肉芽腫性肝疾患を除き回復であったことから、本剤による薬剤誘発性肝障害のリスクは低いと考えられた。

機構は、N2301 試験の非ランダム化群として組み入れられた 1 歳の日本人 HIDS/MKD 患者に発現した肝不全について、臨床経過とその要因について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

¹⁴⁾ マックル・ウェルズ症候群 12 例、新生児期発症多臓器系炎症性疾患 4 例、家族性寒冷自己炎症症候群 1 例が組み入れられた非盲検非対照試験。本剤の開始用法・用量は 2 mg/kg (新生児期発症多臓器系炎症性疾患患者のみ 4 mg/kg) 8 週間隔投与と設定され、効果不十分な場合は 8 mg/kg 4 週間隔投与を上限として増量可能と設定された。

当該被験者では、B型肝炎ウイルス他肝炎の原因となる主要なウイルスに関するスクリーニング検査結果は陰性であり、ウイルス感染が原因である可能性は低いと考えた。併用薬については、一部の薬剤で副作用として肝障害が報告されているが、併用薬の投与開始日、併用期間及び当該期間における肝機能検査値の推移を勘案すると、併用薬が原因である可能性は低いと考えた。本剤については、頻度は低いものの、本剤投与による薬剤誘発性肝障害の発現が認められていること、本剤初回投与16日後に発症している時間的経過から、原因となった可能性は排除できないと考えた。

また、当該被験者は、治験薬投与開始前より肝機能検査値異常や血小板数減少が認められたことから、それぞれ肝機能障害の合併症及び免疫性血小板減少性紫斑病の既往歴を有すると診断されている。HIDS/MKDと肝障害の合併に関する公表文献において、疑い例を含む肝炎との合併例、肝移植が必要なより高度な肝障害との合併例、更に血小板減少が報告されており、N2301試験の被験者と類似する症例も認められた (*Am J Transplant.* 2012; 12: 1627-31、*Am J Med Genet.* 1998; 78: 408-12 等)。上記の公表文献から示唆されているとおり、原疾患であるHIDS/MKDの再燃により合併していた肝障害が悪化し、肝不全に進展した可能性も考えられた。

以上より、当該被験者で認められた肝不全について、本剤が原因となった可能性は排除できないものの、被験者の原疾患／既往・合併症を原因とする可能性が考えられた。

機構は、以下のように考える。

N2301試験の日本人HIDS/MKD患者において発現した重篤な肝不全について、本剤投与開始後に発現した臨床経過を踏まえると、本剤投与に起因して肝不全が発現した可能性は否定できない。一方、当該被験者では、本剤開始前から肝機能検査値異常及び血小板数減少が認められており、公表文献において当該被験者の臨床経過と類似した重篤な肝不全及び血小板数減少の合併例が報告されていること等を踏まえると、本剤が当該被験者で肝不全を引き起こした原因薬剤であると断定することは困難であると考えられる。また、N2301試験のHPF併合データにおける肝障害関連の有害事象の発現率は低く、国内外の製造販売後安全性情報における総曝露期間で調整した100人年当たりの薬剤誘発性肝障害の発現率は0.65と低いものの、重篤な事象であり、本剤の投与中止後に血漿交換療法及び肝移植が必要となったことを踏まえると、製造販売後調査において、本剤投与と肝障害発現との関連について更に検討する必要があると考えられる。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能又は効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

TRAPS、HIDS及びFMFは、38℃以上の発熱を周期的に繰り返し、発熱に伴い、漿膜炎、好中球性皮疹、粘膜潰瘍、関節痛・関節炎、無菌性髄膜炎・頭痛等を呈する遺伝性自己炎症疾患である。高熱を伴う全身性炎症発作は日常生活に支障を来し、その治療に入院を要する等、患者のQOLが著しく低下する疾患であるが、TRAPS及びHIDS/MKDに対して国内外で承認された薬剤はない。FMFに対しては、コルヒチンが標準的治療薬として位置付けられている。コルヒチンは、本邦においてもFMFに係る効能・効果で承認されているものの、高用量のコルヒチン投与を必要とする患者では、下痢、腹痛、嘔吐等の副作用が問題とされており、また約10%の患者はコルヒチン抵抗性又は不耐容である等、これらの患者に対する治療法は確立していない。TRAPS、HIDS/MKD及びFMFの解熱や発熱を伴う症状の軽減を目的とし

て、非ステロイド性抗炎症薬、アセトアミノフェン等の経口抗炎症薬や副腎皮質ステロイドが使用されているが、再燃の予防や発作の持続時間の短縮に対する効果は限定的である。

TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF に対する臨床上的重要な課題は、発作のコントロールと全身性炎症を改善し長期予後に影響するアミロイドーシスを予防することである。以上を踏まえると、本剤により得られる発作の再燃抑制、CRP、SAA 等の炎症マーカーの正常化は、TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF 患者における重要なベネフィットであると考えられる。本剤は、TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF に対する有効性が検証され、安全性が確認された薬剤であり、新たな治療を必要とする患者にとって有効な治療法となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明のとおり、提出された資料、7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討を踏まえると、有効性が確立された治療法がない TRAPS 及び HIDS/MKD に対しては、本剤は新たな治療法となり得ると考える。一方、FMF においては、以下の理由から、コルヒチン効果不十分又は不耐容の患者に対する治療選択肢と位置付けることが適切であると考えられる。

- 国内外の臨床ガイドラインにおいて、コルヒチンが標準的治療薬として位置付けられており、コルヒチンの予防内服による発作の消失又は軽減が FMF の診断基準に含まれていること (*Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 644–51、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立」平成 23～24 年度 総合研究報告書 15-21, 2013)
- 本剤は、IL-1 β を阻害することにより免疫反応に影響を及ぼす可能性があり、感染症等のリスクを有する薬剤であること
- N2301 試験の対象患者はコルヒチン効果不十分又は不耐容の FMF 患者であり、当該患者において本剤の有効性が検証されたこと

また、HIDS/MKD において IgD の上昇が認められない患者が一部存在すること、本疾患の本態はメバロン酸キナーゼ活性の低下であると考えられていることから、臨床現場では「高 IgD 症候群」、「メバロン酸キナーゼ欠損症」のいずれの疾患名も使用されている。このような状況及び指定難病の病名等も勘案して、本剤の効能・効果は、「TNF 受容体関連周期性症候群、高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)、既存治療で効果不十分な家族性地中海熱」と設定することが適切と考える。

7.R.4 用法及び用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

N2301 試験において、プラセボに対する本剤 150 mg 4 週間隔投与の優越性が検証されたこと (7.R.1.2 項参照)、本剤 150 mg で十分な効果が認められなかった被験者において、本剤 300 mg の 4 週間隔投与への増量により寛解が得られたことから (7.R.1.3 項参照)、本剤の初回用法・用量を 150 mg の 4 週間隔投与と設定し、本剤 150 mg で十分な効果が認められない場合には本剤 300 mg の 4 週間隔投与に増量可能と設定することが適切であると考えた。一方、HIDS/MKD においては、300 mg へ増量しても十分に症状をコントロールできない患者が TRAPS 及び crFMF より多く存在することが示唆されたため、HIDS/MKD 患者に本剤 450 mg が投与された海外 D2402 試験成績及び本剤 6 mg/kg が投与された日本人 HIDS/MKD

患者 1 例に関する臨床研究の結果に基づき、450 mg 投与時の有効性を評価した。

D2402 試験は、本剤 300 mg を 6 週間隔で皮下投与し、効果不十分な場合に 450 mg（体重 40 kg 以下の被験者には 6 mg/kg）へ増量したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験であり、組み入れられた 9 例のうち 2 例に本剤 450 mg が投与された。当該患者の臨床経過は表 18 のとおりであり、450 mg 投与による一定の効果が認められた。

表 18 D2402 試験で本剤 450 mg 又は 6 mg/kg が投与された被験者の再燃回数、CRP 濃度及び SAA 濃度

	増量	再燃 ^{a)} 回数		CRP 及び SAA 濃度		
				CRP (mg/L)	SAA (mg/L)	
7 歳・女性	6 mg/kg (Day 45)	投与開始前 6 カ月 ^{b)}	9	Day 1	86.3	627
		投与開始後 6 カ月	2 ^{c)}	Day 45	12.1	
		投与開始後 7~18 カ月	3	Week 24	0.9	2.8
		投与開始後 19~30 カ月	1	Week 48	0.8	3.3
20 歳・男性	450 mg (Day 45)	投与開始前 6 カ月 ^{b)}	4	Day 1	112	
		投与開始後 6 カ月	1 ^{d)}	Day 45	0	
		投与開始後 7~18 カ月	0	Week 24	0	
		投与開始後 19~30 カ月	0	Week 48	1	

a) 医師による全般評価が軽度以上かつ CRP が 10 mg/L 超の場合と定義された

b) 対症療法を目的とした副腎皮質ステロイド又は非ステロイド性抗炎症薬以外の薬剤を服用していない直近 6 カ月

c) 再燃時の医師による全般評価、CRP 濃度及び SAA 濃度は、1 回目〔中等度、72.4 mg/L、1500 mg/L〕、2 回目〔軽度、8.6 mg/L、58.2 mg/L〕であった

d) 再燃時の医師による全般評価及び CRP 濃度は、軽度及び 2 mg/L であった

臨床研究における anakinra 効果不十分な重症 HIDS/MKD 患者の臨床経過は、以下のとおりであった。

- ・ 初回に本剤 2 mg/kg が投与され、CRP の改善が認められなかったため投与 7 日後に 2 mg/kg が追加投与された。追加投与後に患者による全般評価及び CRP の改善が認められたため、4 mg/kg の 4 週間隔投与が継続された。投与開始約 1 年後に 1 回目の再燃が認められ、入院に至った。本剤投与開始から 2 年以上が経過した後、6 mg/kg に増量し、増量後 1 年間症状の改善が維持されている。

機構は、HIDS/MKD のみで本剤 450 mg 4 週間隔投与への増量が必要と判断した根拠について、TRAPS 及び FMF との病態、疾患活動性、IL-1β 産生量等の差異等の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

疾患によって原因となる遺伝子は異なるが、周期性発熱症候群に分類される TRAPS、HIDS/MKD、FMF 及び CAPS は、IL-1β の産生異常によって引き起こされる遺伝性自己炎症疾患である。HIDS/MKD を除きその発症年齢は 20 歳未満と報告されているが、HIDS/MKD は 1 歳未満で発症すること、重症型であるメバロン酸尿症では進行性の小脳失調や発達障害が認められることから、長期予後が問題となる疾患である。

N2301 試験成績に基づき疾患毎の IL-1β 産生量の差異について検討したところ、TRAPS 患者及び crFMF 患者と比べて、HIDS/MKD 患者のベースラインにおける血清中 IL-1β 濃度は高く（図 3）、HIDS/MKD ではこの IL-1β を中和するために、より高用量の投与が必要となると考えた。N2301 試験において、TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF 患者のそれぞれ 28%（13/46 例）、43%（31/72 例）及び 24%（15/63 例）が 300 mg に増量したが、そのうち、6/46 例、20/72 例及び 5/63 例が再燃した。

以上より、いずれの疾患においても、一部の患者では本剤 300 mg により十分な効果が得られず、再燃を来す可能性が示唆されたが、HIDS/MKD ではその傾向がより強いことから、HIDS/MKD 患者に対して

は、1回用量の上限を450 mgと設定することが適切であると判断した。

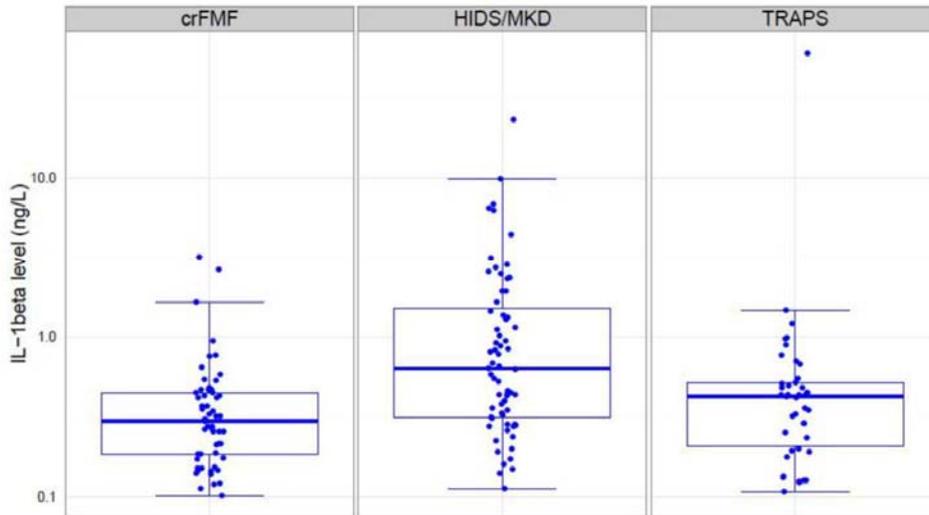


図3 N2301試験におけるベースラインの血清中IL-1β濃度

機構は、以下のように考える。

「7.R.1 有効性について」における検討を踏まえ、TRAPS、HIDS/MKD及びcrFMFに対する本剤の用法・用量を申請のとおり、体重40 kg以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として1回2 mg/kg、体重40 kgを超える患者には1回150 mgを4週毎に皮下投与し、十分な臨床効果が認められない場合には1回投与量をそれぞれ4 mg/kg及び300 mgに増量すると設定することは可能と判断した。また、HIDS/MKD患者における血清中IL-1β濃度は、TRAPS及びcrFMF患者より高く、N2301試験において300 mgに増量した被験者及び増量後に再燃を来した被験者の割合はHIDS/MKD患者で高かったことから、HIDS/MKDではより高用量が必要となる場合もあるとの申請者の説明は理解できる。少数例での検討ではあるが、海外臨床試験及び国内臨床研究において、本剤450 mgの4週間隔投与への増量により疾患活動性が抑制できたHIDS/MKD患者が認められていること、本邦ではCAPS患者に対して最大600 mgを4週間隔で投与することが可能であり、CAPS患者における製造販売後安全性情報等から、450 mg以上の投与による安全性上の懸念は示唆されていないことから、低年齢で発症するHIDS/MKDにおいては患児には発達障害が発現し、さらに重症型では乳児期に死亡する症例もある等、長期予後が問題となる可能性等も考慮し、1回用量の上限を450 mgと設定することは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論することとしたい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、TRAPS、HIDS/MKD及びcrFMF患者において、CAPS患者と比較して明らかな安全性プロファイルの差異は認められていないと考えるものの、本剤の臨床試験における日本人TRAPS、HIDS/MKD及びcrFMF患者の評価例数及びHIDS/MKD患者に対する本剤450 mgの投与経験は極めて限られていることから、製造販売後には投与症例全例を対象とした製造販売後調査を実施し、使用実態下におけるTRAPS、HIDS/MKD及びcrFMF患者に対する本剤の安全性及び有効性について引き続き慎重に検討する必要があると考える。また、本剤の投与に際しては、TRAPS、HIDS/MKD又はcrFMFの診断及び治療に

精通した医師によりベネフィット・リスクが慎重に判断され、適正使用が遵守されることが重要と考えるため、既承認の効能・効果と同様の安全対策を実施することが適切と考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。FMF に対するコルヒチン以外は、本邦において有効な治療法がない現状において、本剤は新たな治療法を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。安全性については、本剤の臨床試験における日本人 TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF 患者の評価例数及び HIDS/MKD 患者に対する本剤 450 mg の投与経験は極めて限られていること、作用機序等を踏まえると重篤な感染症等の重篤な有害事象が発現する可能性があることから、製造販売後には投与症例全例を対象とした製造販売後調査を実施し、使用実態下における TRAPS、HIDS/MKD 及び crFMF 患者に対する本剤の安全性及び有効性について引き続き慎重に検討する必要があると考える。

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

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 11 月 15 日

申請品目

[販 売 名] イラリス皮下注用 150 mg
[一 般 名] カナキヌマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 4 月 25 日

1. 審査内容

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

1.1. 有効性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載したイラリス皮下注用 150 mg (以下、「本剤」) の有効性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2. 安全性及び医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関して、専門委員から以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- 現時点では、2 歳未満の高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 患者で発現が認められた重篤な肝不全及び汎血球減少症に関して、被験者の原疾患に起因する可能性もあるとする申請者の説明は受入れ可能であるものの、製造販売後においても情報収集を行い、必要に応じて注意喚起する必要があると考える。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 19 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 20 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・感染症（日和見感染を含む） ・好中球減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ショック、アナフィラキシー ・悪性腫瘍 ・肝機能障害 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群、高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）での有効性 		

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査^{a)}（全例調査） ・使用成績調査^{b)}（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・医療関係者向け資料の作成と配布 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

a) クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした調査

b) 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群、高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）患者を対象とした調査

また、機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、以下のとおり使用成績調査を実施すると説明した（表 21）。

- ・ 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群、高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）患者を対象に、観察期間を 2 年間、目標例数を本剤が投与された全症例とする。
- ・ 重点調査項目は、感染症（日和見感染を含む）、好中球減少、ショック・アナフィラキシー、悪性腫瘍及び肝機能障害とし、使用実態下での安全性及び有効性を検討する。
- ・ 観察期間終了後は、投与継続患者を対象に投与開始 5 年後まで患者の身体機能及び生命予後に大きな影響を及ぼすと考えられる症状、重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況を追跡調査し、長期投与時の安全性を更に検討する。

表 21 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の長期安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群、高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）患者
観察期間	2 年間（観察期間終了後、本剤投与を継続している患者を対象に投与開始 5 年後まで追跡調査を実施）
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重点調査項目：感染症（日和見感染を含む）、好中球減少、ショック・アナフィラキシー、悪性腫瘍及び肝機能障害 ・ 患者背景（身長・体重、原疾患の症状及び罹病期間、原疾患の診断情報、合併症、既往歴等） ・ 前治療歴 ・ 本剤の投与状況 ・ 併用薬剤／併用療法 ・ 臨床検査 ・ 有害事象 ・ 有効性評価

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は本申請に係る効能又は効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能又は効果並びにその用法及び用量の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

1. 以下のクリオピリン関連周期性症候群→

- 家族性寒冷自己炎症症候群←
- マックル・ウェルズ症候群←
- 新生児期発症多臓器系炎症性疾患

2. 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱

3. TNF 受容体関連周期性症候群

4. メバロン酸キナーゼ欠損症／高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)

(取消し線部削除、下線部追加)

[用法及び用量]

クリオピリン関連周期性症候群

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を 8 週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果（皮疹及び炎症症状の寛解）がみられない場合には適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 8 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 600 mg とする。

最高用量まで増量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を 4 週間まで短縮できる。

なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討すること。

家族性地中海熱及び TNF 受容体関連周期性症候群

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を、4 週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、投与後 7 日以降に、~~体重 40 kg 以下の患者には 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を、必要に応じて追加投与する。~~また、4 週毎の次回投与時より、1 回投与量をそれぞれ 4 mg/kg、300 mg に原則として増量する。

なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 4 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 300 mg を超えないこととする。

メバロン酸キナーゼ欠損症／高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)

通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を、4 週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、投与後 7 日以降に、~~体重 40 kg 以下の患者には 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を、必要に応じて追加投与する。~~また、4 週毎の次回投与時より、1 回投与量をそれぞれ 4 mg/kg、300 mg に原則として増量する。

~~増量後十分な臨床効果がみられない場合には、増量後 7 日以降に、体重 40 kg 以下の患者には 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を必要に応じて追加投与する。また、4 週毎の次回投与時より、1 回投与量をそれぞれ 6 mg/kg、450 mg に原則として増量する。~~

なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 6 mg/kg、

体重 40 kg を超える患者では 450 mg を超えないこととする。

(取消し線部削除、下線部追加)

[承認条件]

1. 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. 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

以上