2.5 臨床に関する概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧 7
臨床試験一覧表 9
1 製品開発の根拠 11
1.1 目標適応症及び開発の根拠 11
1.1.1 目標適応症の臨床的特性 11
1.1.2 既存治療の未解決の問題点 13
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 14
1.2 臨床開発計画 14
1.2.1 臨床開発計画の概略 14
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 16
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 17
2 生物薬剤学に関する概括評価 18
2.1 臨床試験で用いた製剤の生物学的同等性 18
3 臨床薬理に関する概括評価 20
3.1 薬物動態 20
3.2 薬力学 21
3.3 曝露量-反応関係 21
3.4 免疫原性 22
4 有効性の概括評価 23
4.1 有効性評価の計画 23
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 23
4.1.2 対象集団の特性 25
4.1.3 有効性の評価方法 26
4.2 用法・用量設定の根拠 31
4.3 目標適応症に対する有効性 32
4.3.1 被験者の内訳 32
4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性 34
4.3.3 TRAPS に対する有効性 36
4.3.4 HIDS に対する有効性 42
4.3.5 crFMF に対する有効性 48
4.4 特別な患者集団での有効性 55

4.4.1 部分集団での検討 55
4.4.2 特別な患者集団での検討 58
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 59
4.5.1 比較対照試験 59
4.5.2 非対照試験 59
4.6 有効性と用法・用量の関係 60
4.6.1 有効性と用量 60
4.6.2 有効性と用法 65
4.7 有効性の結論 70
5 安全性の概括評価 76
5.1 安全性評価の計画 76
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 76
5.1.2 安全性の評価方法 77
5.2 曝露状況 80
5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 81
5.4 有害事象 82
5.4.1 比較的よくみられる有害事象 82
5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 87
5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 92
5.5 臨床検査及びその他の検査 99
5.6 バイタルサイン及び心電図 100
5.7 特別な患者集団での安全性 100
5.7.1 部分集団での検討 100
5.7.2 特別な患者集団での検討 101
5.8 長期投与時の安全性データ（N2301 試験） 102
5.8.1 曝露状況 102
5.8.2 有害事象 103
5.8.3 日本人被験者 112
5.9 中止した試験及び実施中の試験 113
5.10 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 113
5.10.1 市販後の使用経験 113
5.10.2 公表データ 114
5.11 安全性に関するその他の事項 114
5.11.1 過量投与 114
5.11.2 乱用を誘発する可能性 114
5.11.3 離脱症状及び反跳現象 114
5.11.4 妊娠，出産，及び授乳 114

5.12 安全性の結論 114
6 ベネフィットとリスクに関する結論 117
6.1 ベネフィットの要約 117
6.2 リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点 120
6.3 推奨する使用法 122
6.4 総合的なベネフィットとリスク 124
7 参考文献 125

表 一 覧

Table 1-1 臨床データパッケージ 16
Table 4-1 PoC 試験の試験期間，用法用量，及び主要評価項目（D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験） 25
Table 4-2 TRAPS の臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化（N2301 試験：Week 16，FAS） 37
Table 4-3 TRAPS の 150 mg q4w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 16，FAS） 38
Table 4-4 TRAPS の 150 mg q8w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 40，FAS） 38
Table 4-5 TRAPS の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコア（N2301 試験：FAS） 41
Table 4-6 TRAPS の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコア（N2301 試験：FAS） 42
Table 4-7 HIDS の臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化（N2301 試験：Week 16，FAS） 43
Table 4-8 HIDS の 150 mg q4w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 16，FAS） 44
Table 4-9 HIDS の 150 mg q8w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 40，FAS） 44
Table 4-10 HIDS の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコア（N2301 試験：FAS） 47
Table 4-11 HIDS の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコア（N2301 試験：FAS） 48
Table 4-12 crFMF の臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化（N2301 試験：Week 16，FAS） 49
Table 4-13 crFMF の 150 mg q4w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 16，FAS） 50
Table 4-14 crFMF の 150 mg q8w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 40，FAS） 50

Table 4-15 crFMF の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコア（N2301 試験：FAS） 53
Table 4-16 crFMF の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコア（N2301 試験：FAS） 54
Table 4-17 年齢別の寛解率（N2301 試験：Week 16，FAS） 56
Table 4-18 生物学的製剤による前治療有無別の寛解率（N2301 試験：Week 16，FAS） 56
Table 5-1 TRAPS の PT 別の有害事象発現率（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）（N2301 試験：Week 16，SAF） 82
Table 5-2 HIDS の PT 別の有害事象発現率（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）（N2301 試験：Week 16，SAF） 84
Table 5-3 crFMF の PT 別の有害事象発現率（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）（N2301 試験：Week 16，SAF） 85
Table 5-4 有害事象の概要（N2301 試験：Week 16，SAF） 88
Table 5-5 PT 別の重篤な有害事象の発現率（HPF 併合：Week 16）（HPF 併合カナキヌマブ投与で 1 名以上） 90
Table 5-6 注目すべきリスクの要約（N2301 試験，HPF 併合：Week 16，SAF） 93
Table 5-7 TRAPS の PT 別の有害事象発現率（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）（N2301 試験：Week 40，SAF） 103
Table 5-8 HIDS の PT 別の有害事象発現率（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）（N2301 試験：Week 40，SAF） 105
Table 5-9 crFMF の PT 別の有害事象発現率（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）（N2301 試験：Week 40，SAF） 106
Table 5-10 有害事象の概要（N2301 試験：Week 40，SAF） 107
Table 5-11 注目すべきリスクの要約（HPF 併合：Week 40） 109

図 一 覧

Figure 1-1 試験デザイン（N2301 試験） 17
Figure 2-1 臨床試験で使用した製剤間の関係 18
Figure 4-1 投与中断・投与頻度低減期終了時の用法用量（N2301 試験：Week 40，SAF） 69
Figure 6-1 TRAPS の主要評価項目及び副次評価項目の結果（N2301 試験：Week 16，FAS） 118
Figure 6-2 HIDS の主要評価項目及び副次評価項目の結果（N2301 試験：Week 16，FAS） 119
Figure 6-3 crFMF の主要評価項目及び副次評価項目の結果（N2301 試験：Week 16，FAS） 120

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AIDAI	Auto-Inflammatory Disease Activity Index	—
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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 drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
CAPS	cryopyrin-associated periodic syndrome	クリオピリン関連周期性症候群
CHQ-PF50	Child Health Questionnaire - Parent Form 50	—
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
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
CTC	common toxicity criteria	共通毒性規準
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FCAS	familial cold autoinflammatory syndrome	家族性寒冷自己炎症症候群
FMF	familial Mediterranean fever	家族性地中海熱
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP（GGT）	gamma-glutamyl-transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HIDS	hyper IgD syndrome	高 IgD 症候群（別名：メバロン酸キナーゼ欠損症，MKD）
HPF	hereditary periodic fevers	遺伝性周期性発熱症候群
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IL	interleukin	インターロイキン
ITT	intention-to-treat	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MKD	mevalonate kinase deficiency	メバロン酸キナーゼ欠損症
MWS	Muckle-Wells syndrome	マックル・ウェルズ症候群
NOMID	neonatal onset multi-system inflammatory disease	新生児期発症多臓器系炎症性疾患
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
PD	pharmacodynamics	薬力学
PGA	physician's global assessment of disease activity	医師による疾患活動性の全般的評価
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PoC	proof of concept	プルーフ・オブ・コンセプト
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
q4w	every 4 weeks	4 週間隔
q8w	every 8 weeks	8 週間隔
QOL	quality of life	生活の質
Re-RAN	re-randomized population	再ランダム化された対象集団
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SAA	serum amyloid A	血清アミロイド A
SAF	safety analysis population，safety set	安全性解析対象集団
SF-12	Medical Outcome Short Form (12) Health Survey	SF 健康調査票
SOC	system organ class	器官別大分類
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TRAPS	TNF receptor-associated periodic syndrome	TNF 受容体関連周期性症候群

用語の定義一覧

用語	定義
	N2301 試験
Index flare	ランダム化時に認められた最初の再燃であり，本試験の有効性評価の指標となる再燃
Index flare の寛解	以下の 2 つの条件を満たした場合，index flare の寛解とした。 • 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）又はベースラインと比べ 70%以上の減少
再燃	再燃は，臨床的再燃と血清学的再燃が同時に認められた場合と定義した。 • 臨床的再燃：医師による全般評価が軽度以上 • 血清学的再燃：CRP 30 mg/L 以上 Day 15 に index flare の寛解が得られた被験者は，Day 15 以降にこの定義を適応した。
追加投与	被験者の臨床症状に基づき，ランダム化された投与群の盲検は解除せずに，Day 8～28 にカナキヌマブを 1 回に限り追加投与［150 mg（40 kg 以下の被験者では 2 mg/kg）］すること。
増量	被験者の臨床症状に基づき，治験薬の増量が必要と判断された場合，Day 29 以降の規定来院時に増量することができる。増量はカナキヌマブ 300 mg 4 週間隔投与を上限として段階的に実施した。
カナキヌマブ寛解例	二重盲検期にカナキヌマブ群に割り付けられ，Day 15 に index flare の寛解が得られ，Week 16 まで再燃しなかった被験者
プラセボ寛解例	二重盲検期にプラセボ群に割り付けられ，再燃なく二重盲検期を完了した被験者

用語	定義
投与の表記	**有効性**

［二重盲検期］

図表の表記	初回ランダム化時の投与群		再燃なし		再燃あり		
	150 mg q4w	Placebo	150 mg q4w	Placebo	150 mg q4w to 300 mg q4w	Pbo to 150 mg q4w	Pbo to 150 mg q4w to 300 mg q4w
本文の表記	150 mg q4w 群	プラセボ群	150 mg q4w 継続	プラセボ継続	150-300 mg q4w 増量	プラセボ-150 mg q4w 増量	プラセボ-150-300 mg q4w 増量

再燃なし：追加投与又は増量せず，初回ランダム化時の投与群を継続した被験者

再燃あり：追加投与又は増量し，初回ランダム化時の投与群を継続しなかった被験者

［投与中断・投与頻度低減期］

図表の表記	再ランダム化時の投与群		増量なし		Week 17-40 の累積投与量		
	150 mg q8w	Placebo	150 mg q8w	Placebo	< 600 mg	600 mg- < 1200 mg	≥ 1200 mg
本文の表記	150 mg q8w 群	プラセボ群	150 mg q8w 継続	プラセボ継続	600 mg 未満	600 mg 以上 1200 mg 未満	1200 mg 以上

増量なし：投与中断・投与頻度低減期開始時に再ランダム化された後，増量せず，再ランダム化時の投与群を継続した被験者

Week 17-40 の累積投与量：投与中断・投与頻度低減期にカナキヌマブを非盲検下で投与した被験者 すなわち，二重盲検期に非盲検投与へ切り替えた被験者，又は投与中断・投与頻度低減期に再ランダム化され，再燃後に非盲検投与へ切り替えた被験者

安全性

［N2301 試験（疾患別）の解析］

N2301 試験の二重盲検期，ランダム化群，及び投与中断・投与頻度低減期，ランダム化群の結果を，疾患（TRAPS，HIDS，crFMF）ごとに，以下のとおり集計した。

- カナキヌマブ投与：二重盲検期に少なくとも 1 回カナキヌマブを投与された被験者を分母（N）として，二重盲検期に発現した有害事象の頻度（n）及び割合（%）を集計した。
- プラセボ継続：二重盲検期にプラセボのみを投与された被験者を分母（N）として，二重盲検期に発現した有害事象の頻度（n）及び割合（%）を集計した。

［HPF 併合データ］

- カナキヌマブ投与：二重盲検期に少なくとも 1 回カナキヌマブを投与された被験者を分母（N）として，カナキヌマブ投与期間中に発現した有害事象の頻度（n）及び割合（%）を集計した。
- プラセボ投与：二重盲検期にプラセボの投与を継続した被験者を分母（N）として，プラセボ投与期間中に発現した有害事象の頻度（n）及び割合（%）を集計した。

16 週中間集計には，投与中断・投与頻度低減期，非盲検期のデータも含まれるが，本承認申請時点で投与中断・投与頻度低減期の割り付け情報は盲検化されているため，投与薬剤の情報は二重盲検期に実際に投与された薬剤に基づき集計した。

ランダム化時にプラセボに割り付けられた被験者のうち，再燃後にカナキヌマブの投与を受けた被験者は，プラセボ投与とカナキヌマブ投与の両方でそれぞれ被験者数 1 名とカウントした。このため，カナキヌマブ投与又はプラセボ投与の評価可能な被験者数の合計は，N2301 試

用語	定義
	験の組入れ患者数を上回る。 40 週中間集計には投与中断・投与頻度低減期までのデータを含め，非盲検期のデータは含めなかった。また，プラセボ投与は集計しなかった。 ［CAPS 併合データ］ カナキヌマブ投与のみを集計対象としたため，すべてカナキヌマブ投与

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/	被験者数(組み入れ)	対象	試験期間	資料区分	添付資料番号
生物薬剤学試験										
比較 BA 試験及び生物学的同等性試験	A2104	外国	プレフィルドシリンジ製剤と凍結乾燥製剤の生物学的同等性	多施設共同, ランダム化, 非盲検, 並行群間, 単回投与	150 mg, プレフィルドシリンジ製剤又は凍結乾燥製剤を単回投与	130	健康成人	単回	評価	5.3.1.2-1
有効性及び安全性試験										
申請する適応症に関する比較対照試験	N2301	国際共同	有効性, 安全性, PK/PD	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	二重盲検期: ACZ885/ 体重 40 kg 超 (40 kg 以下): 150 mg (2 mg/kg) q4w プラセボ 投与中断・投与頻度低減期: ACZ885/ 体重 40 kg 超 (40 kg 以下): 150 mg (2 mg/kg) q8w プラセボ 非盲検期: 投与中断・投与頻度低減期の完了時に同じ	**全体** TRAPS: 46(22) HIDS: 72(37) crFMF: 63(31) **日本人** TRAPS: 6(2) HIDS: 1(0) crFMF: 1(0) 非ランダム化群, HIDS: 1, crFMF: 2 括弧内は ACZ885 群	小児又は成人の TRAPS HIDS crFMF	最長 124 週	評価	5.3.5.1-1 5.3.5.1-2
非対照試験	D2203	外国	有効性, 安全性, PK/PD	多施設共同, 非盲検, 非対照	ACZ885/ 体重 40 kg 超 (40 kg 以下): 150 mg (2 mg/kg) q4w	20	小児又は成人の TRAPS	最長 34 ヵ月	参考	5.3.5.2-1
	D2402	外国	有効性, 安全性, PK/PD	多施設共同, 非盲検, 非対照	ACZ885/ 体重 40 kg 超 (40 kg 以下): 300 mg (4 mg/kg) q6w 450 mg (6 mg/kg) q6w への増量可	9	小児又は成人の HIDS	最長 37.5 ヵ月	参考	5.3.5.2-3
	D2204	外国	安全性, 有効性, PK/PD	多施設共同, 非盲検, 非対照	ACZ885/ 体重 40 kg 以上 (40 kg 未満): 150 mg (2 mg/kg) q4w	7	小児の crFMF	最長約 7 ヵ月	参考	5.3.5.2-2
	DTR01	外国	安全性, 有効性, PK/PD	単施設, 非盲検, 非対照	ACZ885/ 体重 40 kg 以上 (40 kg 未満): 150 mg (2 mg/kg) q4w	9	小児又は成人の crFMF	最長約 7 ヵ月	参考	5.3.5.2-4

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/	被験者数(組み入れ)	対象	試験期間	資料区分	添付資料番号
その他の試験	D2308	国内	有効性, 安全性, 忍容性, PK/PD	多施設共同, 非盲検, 非対照	ACZ885/ 初回用量 - 体重 40 kg 超 (40 kg 以下): 150 mg (2 mg/kg) q8w 漸増 - 体重 40 kg 超 (40 kg 以下): 300, 450, 600 mg (4, 6, 8 mg/kg) q8w	19	小児又は成人の FCAS, MWS, NOMID	コア期: 24 週 継続投与期: 承認・販売又は試験中止するまで	参考	5.3.5.4-1
	D2201	外国	有効性, 安全性, 忍容性, PK/PD	非盲検, 非対照 ステージ 1 単施設 ステージ 2 多施設共同	ACZ885/ 初回用量 - 体重 40 kg 超 (40 kg 以下): 300 mg (4 mg/kg) q8w 漸増 - 体重 40 kg 超 (40 kg 以下): 450, 600 mg (6, 8 mg/kg) q8w	7	小児又は成人の NOMID	24 ヵ月	参考	5.3.5.4-2
	D2304	外国	有効性, 安全性, 忍容性, PK/PD	パート 1, 3 多施設共同, 非盲検, 非対照 パート 2 多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間	パート 1, 3 ACZ885/ - 体重 40 kg 超 (40 kg 以下): 150 mg (2 mg/kg) q8w パート 2 ACZ885/ - 体重 40 kg 超 (15～40 kg): 150 mg (2 mg/kg) q8w プラセボ/ q8w	パート 1 ACZ885: 35 パート 2 ACZ885: 15 プラセボ: 16 パート 3 ACZ885: 31	小児又は成人の MWS	48 週	参考	1.13.1-1-5.3.5.1-1
	A2102	外国	有効性, 安全性, 忍容性, PK/PD	多施設共同, 非盲検, 非対照	ステージ 1 ACZ885/ - 初回: 10 mg/kg - 2 回目: 1 mg/kg - 3 回目: 150 mg ステージ 2 ACZ885/ - 16 歳超: 150 mg - 4～16 歳: 2 mg/kg	34	小児又は成人の FCAS, MWS, MWS/NOMID	治験の中止又は他の試験に移行するまで	参考	1.13.1-1-5.3.5.2-2
	D2306	外国	有効性, 安全性, 忍容性, PK/PD	多施設共同, 非盲検, 非対照	ACZ885/ 初回用量 - 体重 40 kg 超 (40 kg 以下): 150 mg (2 mg/kg) q8w 漸増 - 体重 40 kg 超 (40 kg 以下): 300, 600 mg (4, 8 mg/kg) q8w	166	小児又は成人の FCAS, MWS, NOMID	6 ヵ月～2 年	参考	1.13.1-1-5.3.5.2-3
	臨床研究	国内	有効性, 安全性	単施設, 非盲検, 非対照	ACZ885/ 2 mg/kg q4w (8 mg/kg q4w まで増量可)	1	アナキンラで効果不十分な重症高 IgD	カナキヌマブの承認取得時まで	参考	5.3.5.4-3 5.3.5.4-4

ACZ885: カナキヌマブ

1 製品開発の根拠

本書では，カナキヌマブ（開発コード：ACZ885）の TNF 受容体関連周期性症候群（TNF receptor-associated periodic syndrome，TRAPS），メバロン酸キナーゼ欠損症（mevalonate kinase deficiency，MKD）［別名，高 IgD 症候群（hyper IgD syndrome，HIDS），以下，本書では HIDS と記載する］，家族性地中海熱（familial Mediterranean fever，FMF）に対する適応症取得を目的とした開発計画で得られた，すべての臨床試験成績を概括する。

カナキヌマブは，ヒト IL-1β（インターロイキン IL-1β）に対するヒト型モノクローナル抗体であり，国内で 2011 年 9 月にクリオピン関連周期性症候群（cryopyrin-associated periodic syndrome，CAPS）に対する治療薬として承認を取得している。

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 目標適応症の臨床的特性

周期性発熱症候群は，間欠的に発熱を繰り返す遺伝性自己炎症疾患のグループであり，TRAPS，HIDS，FMF，並びに CAPS はこれに含まれる。共通する主な特徴は，いずれも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徴候及び症状，すなわち，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，頭痛等を伴うことである。病態形成には共通して IL-1β が重要な役割を果たしており，IL-1β の過剰産生が慢性的な炎症反応や進行性の組織障害を引き起こす（増本 2011）。また，発熱に c-reactive protein（CRP），血清アミロイド A 等の炎症マーカーの増加を伴う（楠原 2010a，Piram et al. 2011，ter Haar et al. 2013）ことも 3 つ疾患に共通である。TRAPS，HIDS，FMF の患者は，発熱発作のたびに学校や仕事を休まざるを得ないために社会的 QOL が著しく障害されている。また，炎症が長期に持続するとアミロイドーシスを発症し生命を脅かす（Hoffman and Simon 2009）。3 疾患の中でも，HIDS の多くは乳児期に発症し，発育早期から持続する炎症と長期治療に伴う副作用のためにさまざまな身体・精神障害を伴う。

カナキヌマブは，CAPS に対する治療薬として既に市販されており，今回新たに TRAPS，HIDS，FMF に対する臨床開発を行った。

TRAPS の臨床的特徴

TRAPS は，I 型 TNF 受容体をコードする TNFRSF1A 遺伝子の異常によって引き起こされる。38 度を超える発熱が数週間持続する発作を平均 5～6 週間の間隔で繰り返す。随伴症状として，多くの患者で関節痛，筋肉痛，及び皮疹がみられる。その他に，眼症状（結膜炎，眼窩周囲浮腫）や，腹痛等の消化器症状を伴う場合がある。発症年齢は乳児期から成人まで幅広いが，20 歳未満で発症する患者が多い（楠原 2010b，厚生労働省 2015a）。患者数は極めて少なく，最も多く患

者が報告されている欧州でもおよそ 150～230 名（Aganna et al. 2003，Toplak et al. 2012，Lachmann et al. 2014），国内では 10～30 名程度である（楠原 2010b，難病情報センター 2012a）。

診断には，Hull らが提唱した診断基準が国際的に参照されており（Hull et al. 2002），厚生労働省研究班が示した診断基準（厚生労働省 2015a）も概ね同じである。すなわち，臨床症状，家族歴，及び発症年齢に基づき TRAPS が疑われる患者を特定し，さらに確定診断のために遺伝子検査を行う。

HIDS の臨床的特徴

HIDS は，メバロン酸キナーゼ遺伝子の変異によって，メバロン酸キナーゼ活性が欠乏することで引き起こされる（van der Hilst et al. 2005）。本疾患は，血清 IgD が高値を示す患者が多いことから，当初，高 IgD 症候群と命名された。しかし，IgD の上昇を認めないことがあり（難病情報センター 2012b），近年は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。しかし，厚生労働省の指定難病名称は高 IgD 症候群であり，現在も臨床現場では HIDS と MKD の両方の名称が使用されている。

乳児期に発症し，繰り返す発熱と，腹痛（しばしば激痛），下痢，嘔吐等の消化器症状，関節症，皮疹等を伴う。ほとんどの患者で頸部リンパ節腫脹がみられ，約半数の患者でアフタ性口内炎，ときに肝肥大や脾腫を伴う（van der Hilst et al. 2005，酒井, 平家 2012a）。また，脾腫，溶血性貧血，血小板減少等の血液疾患，炎症性腸疾患，ブドウ膜炎等の炎症疾患，糸球体腎炎，糖尿病等，さまざまな慢性疾患の合併が報告されている（厚生科学審議会 2015）。患者数は，欧州では約 100 名（Toplak et al. 2012），国内で生存する患者は 4 家系 6 名（酒井, 平家 2012a）が報告されている。症状の多くが他の炎症性疾患と共通することから診断が困難であり，潜在的な患者が他に存在する可能性があるが（酒井, 平家 2011），患者数は極めて少ない。

診断の手順は国内外で概ね共通である。まず，臨床症状に基づき HIDS が疑われる患者を特定し，次に，確定診断のために発熱発作時の尿中メバロン酸値の測定，メバロン酸キナーゼ遺伝子解析を行い，国内では MK 酵素活性を測定する（Hoffman and Simon 2009，厚生労働省 2015b）。

FMF の臨床的特徴

FMF の臨床的特徴は，突然 38 度以上の高熱を発し，短期間の発熱を周期的に繰り返すことである。発熱は自然に寛解し，発熱の間隔は 1 ヵ月ごとが典型的であるが，患者によってさまざまである。発熱に伴って多様な漿膜炎症状（腹膜炎，胸膜炎，髄膜炎，関節滑膜炎等）があらわれる。腹膜炎，胸膜炎は激しい痛みを伴うことがあり，胸水貯留を認めることもある。滑膜炎は，膝関節，足関節等の下肢の単関節で発症することが多く，関節水腫を伴うことがある。また，頻度は少ないが，丹毒様紅斑（発熱を伴い，発赤，圧痛を伴う境界の明瞭な膨隆した皮疹），心外膜炎，無菌性髄膜炎等の随伴症状がみられることもある（右田, 上松 2011，難病情報センター 2012c，厚生労働省 2015c）。好発年齢は 5～20 歳であるが，幼児期に徴候がみられることがあり，

成人でも発症する。FMF は周期性発熱症候群の中で最も発症頻度が高い疾患であり，患者数は全世界で約 10 万人（Onen 2006），国内では約 300 人である（右田, 上松 2011）。

病態形成には，MEFV 遺伝子産物である pyrin 蛋白の変異が関与するが，pyrin 蛋白の欠損又は異常により，なぜ FMF が発症するかの詳細はわかっていない。典型的な症状を示す患者の多くは，遺伝子のコード領域のうちエクソン 10 に遺伝子変異を有する。しかし，エクソン 10 変異やエクソン 2 変異の頻度は地域（民族）によって著しく異なる（酒井, 平家 2012b，右田, 上松 2011）。

診断には，外国では Tel-hashomer criteria（Livneh et al. 1997）が用いられ，国内では，厚生労働省研究班による Tel-hashomer criteria を改変した診断基準が用いられる。国内の診断基準では，38 度以上の発熱に加えて，随伴症状の存在，コルヒチンによる発作の消失又は軽減を組み合わせて，臨床的に FMF 典型例を診断する。一方，診断基準の一部の項目にしか該当しない場合には MEFV 遺伝子解析を行い，変異の有無を確認する（厚生労働省 2015c）。これらの点は Tel-hashomer criteria と異なるが，診断上の本質的な違いはない。

1.1.2 既存治療の未解決の問題点

TRAPS，HIDS，FMF に共通する高熱を伴う全身性炎症の発作は，これらの患者の生活の質に著しい影響を及ぼす。したがって，治療の目標は，速やかに発作をコントロールすることで，炎症に伴う標的組織の障害を予防し，QOL を改善することである（ter Haar et al. 2015）。

自己炎症性疾患の治療では経口抗炎症薬［非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug，NSAID）やアセトアミノフェン等の解熱薬］や副腎皮質ステロイド（以下，ステロイド）が多く使用されており，解熱や発熱を伴う症状の軽減にある程度の効果を示す。しかし，再燃の予防や発作の持続期間を短縮することはできない（Hoffman and Simon 2009）。また，ステロイドに対しては，反応しない患者や，再燃を繰り返すごとに効果が減弱して増量が必要となる患者，ステロイド依存性となり減量・中止ができない患者も報告されている。ステロイドの高用量や長期投与では感染症，骨粗鬆症，骨折，ムーンフェイス，肥満，糖尿病，動脈硬化性病変（心筋梗塞，脳梗塞），また，小児では成長障害等の副作用が問題となる。

FMF に対してはコルヒチンの有効性が確立しており，FMF の再燃を抑制するとともに生命を脅かすアミロイドーシスの発症リスクを低減できることが知られている。厚生労働省難治事業研究班報告では，FMF の診断が確定した場合コルヒチンを投与すべきであるとされており，コルヒチンの日本人 FMF に対する有効率は 90%前後である（厚生労働省 2015c）。このことから，ほとんどの日本人 FMF に，薬事承認上は適応外ではあるがコルヒチンが投与されていると考えられる。なお，コルヒチンの FMF に対する使用は，薬事・食品衛生審議会で公知申請の事前評価が終了し，2016 年 2 月に保険適用の対象となった。しかし，コルヒチン抵抗性あるいは不耐容の FMF（以下，crFMF）患者も 10%程度存在し，これらの患者は有効な他の治療を必要としている。

また，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なる。

さらに近年，TRAPS，HIDS，FMF に対して，生物学的製剤である TNF-α 阻害剤，IL-1 阻害剤であるカナキヌマブ，anakinra（国内未承認）による治療が試みられ，臨床症状や炎症が改善したとの報告がある（ter Haar et al. 2013）。しかし，現在までのところ，TRAPS，HIDS，FMF いずれに対しても国内で有効性が検証され承認された生物学的製剤はない。

以上のとおり，TRAPS，HIDS，crFMF に対する有効な治療選択肢は極めて限られている。再発性の発熱を伴う全身性炎症を良好にコントロールでき，長期に安全に使用できる治療法の確立が望まれている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

カナキヌマブは，ヒト IL-1β に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり，IL-1β に結合し IL-1β の IL-1β 受容体への結合を阻害することにより，その生物活性を中和する。TRAPS，HIDS，FMF 及び CAPS の原因遺伝子はそれぞれ異なるものの，それらの遺伝子変異は間接的にインフラマソームを活性化し，IL-1β の分泌を促進すると推察されている。IL-1β は炎症誘発物質であり，ヒト及びラットにおいて炎症及び発熱反応を惹起する（Elkordy et al. 1997，Dascombe et al. 1989）。

これまでに実施された非臨床試験の結果，カナキヌマブはヒト及びマーモセットの IL-1β に特異的に結合し，IL-1β 以外のヒト IL-1 ファミリー（IL-1α，IL-1Ra，IL-1F4，IL-1F5，IL-1F6，IL-1F7，IL-1F8，IL-1F9 及び IL-1F11）との交差反応性がないこと，さらにヒト IL-1β 誘発性のマウスモデルで炎症の発現を抑制し，ラットにおいてヒト IL-1β の注射による発熱も抑制することが確認されている。

1.2 臨床開発計画

カナキヌマブは，イラリス（Ilaris）という製品名で 2009 年 6 月に CAPS の治療薬として米国で最初に承認され，2011 年 9 月には，国内でも承認された。2015 年 6 月時点で日本を含む世界 70 ヵ国以上で承認を得ている。

1.2.1 臨床開発計画の概略

前述のとおり，カナキヌマブは CAPS に対する有効性及び安全性が確認されている。CAPS と同じく周期性発熱症候群に属し，病態形成に IL-1β が関与する TRAPS，HIDS，crFMF に対しても効果が期待できると考え，これらの疾患に対する開発を計画した。

まず，TRAPS，HIDS，crFMF に対する効果を探索する 4 つの proof of concept（PoC）試験を計画した。これらの試験で，TRAPS，HIDS，crFMF に対するカナキヌマブの効果が示されたことから，更なる臨床試験を計画した。TRAPS，HIDS，crFMF はいずれも非常に稀な疾患であるため，複数の臨床試験を実施することは困難である。そのため，用量設定試験は実施せず，1 つの

第 III 相試験（N2301 試験）を計画した。N2301 試験では，プラセボとの比較でカナキヌマブの有効性を確認する治療期（ランダム化，二重盲検），効果の持続を評価する投与中断・投与低減期（再ランダム化，二重盲検），長期投与期（非盲検）を設け，カナキヌマブの有効性及び安全性を検証する。また，得られたすべての臨床試験データを総合的に評価し，臨床推奨用法用量を検討する計画とした。

国内での開発計画は，以下の理由から，日本人患者を N2301 試験に組み入れ国際共同試験として実施する計画とした。

- 国内外の診断・治療体系に大きな違いはない（1.1.1 項）。
- カナキヌマブを日本人健康被験者（A1101 試験）又は CAPS 患者に投与した時の薬物動態及び薬力学は，日本人と非日本人で明らかな人種差は認められなかった[1.13.1-1-2.7.2-3.4 項]。
- TRAPS，HIDS，FMF は極めてまれな疾患であることから，日本単独での臨床試験の実施は困難である。

N2301 試験の計画は，国内外の規制当局との相談に諮り検討した。国内では，医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と医薬品第 II 相試験終了後相談（以下，機構相談）を実施した。

機構は，[redacted]との見解を示した[1.13.2-1-医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）]。

機構からの助言を踏まえて試験実施計画を策定した主な点は 1.2.2 項に示す。

臨床データパッケージを Table 1-1 に示す。

外国人健康被験者を対象として生物学的同等性を評価した第 I 相試験（A2104 試験），N2301 試験，4 つの PoC 試験，並びに CAPS の臨床試験を臨床データパッケージに含めた。

N2301 試験は本承認申請時点で実施中であるため，主要評価時点である 16 週をデータカットオフとした中間集計報告書（各被験者の二重盲検期までの有効性データを含む），及び最新の安全性集計（データカットオフ：2015 年 8 月 25 日）の結果を本承認申請に用いた。

CAPS や TRAPS，HIDS，FMF はそれぞれ原因遺伝子が異なるものの，周期性発熱症候群に属する疾患であり IL-1β の過剰産生が慢性的な炎症反応や進行性の組織障害を引き起こす点で類似した疾患である。また，CAPS を対象とした臨床試験では，カナキヌマブを 150 mg～600 mg（体重 40 kg 以下では 2～8 mg/kg）の用量範囲で 4～8 週間隔で投与しており，TRAPS，HIDS，

crFMF に対して検討した用法用量［150～450 mg（体重 40 kg 以下では 2～6 mg/kg）］はこの範囲に含まれることから，CAPS を対象に実施した臨床試験のデータを安全評価の参考とした。

その他に，国内で HIDS（1 名）を対象にカナキヌマブを投与する臨床研究（最高用量 8 mg/kg まで）が実施されており，その中間報告書を参考資料に含めた。

Table 1-1　臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	実施地域	説明	資料区分
第 I 相試験	A2104		生物学的同等性試験（凍結乾燥製剤，プレフィルドシリンジ製剤）	評価
PoC 試験	D2203	外国	TRAPS（小児及び成人）を対象とした PoC 試験	参考
	D2402	外国	HIDS（小児及び成人）を対象とした PoC 試験	参考
	D2204，DTR01	外国	crFMF（小児）を対象とした PoC 試験 crFMF（小児及び成人）を対象とした PoC 試験	参考
第 III 相試験	N2301	国際共同	TRAPS，HIDS，crFMF（小児及び成人）を対象とした比較対照試験	評価
その他の臨床試験	D2308	国内	CAPS 患者を対象とした試験	参考
	D2304，A2102，D2306，D2201	外国		
その他の情報	—	国内	HIDS を対象とした臨床研究	参考

PoC：poor of concept

1.2.2　治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

N2301 試験の試験デザインの概要を Figure 1-1 に示す。周期性発熱症候群に対する臨床試験の実施に関して，一般的に認められているガイドラインは存在しない。1.2.1 項に示した機構との合意に基づく N2301 試験のデザインの主な点を以下に示す。その他の試験デザインの特徴及び設定根拠は 4.1 項又は「2.7.3 臨床的有効性の概要」に示す。

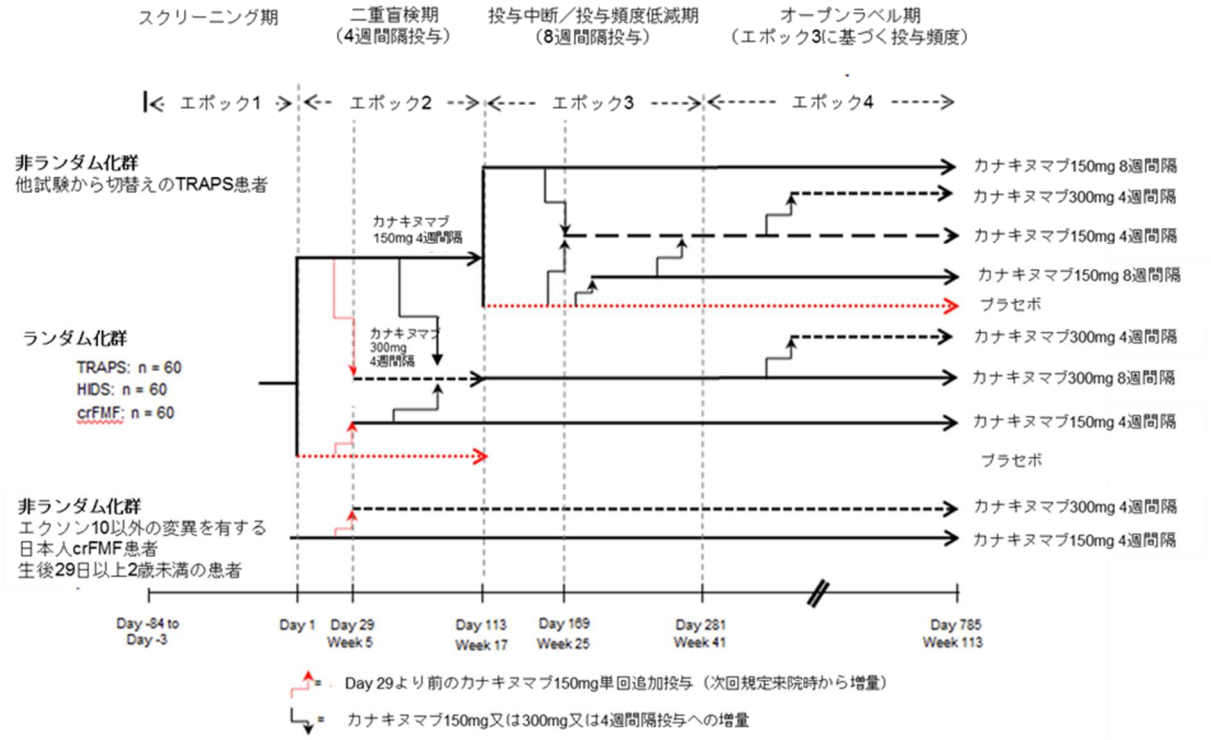
試験対象集団について，機構からの助言を踏まえ，FMF はランダム化群で対象とする MEFV 遺伝子のエクソン 10 に変異を有する患者に加えて，日本人ではエクソン 10 以外に変異を有する FMF も本試験に組み入れる計画とした。なお，エクソン 10 変異を有する FMF と同様の反応が得られるか否か不明であるため，ランダム化群とは別に非ランダム化群に組み入れる計画とした。

主要評価項目について，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るため，薬効評価指標が確立していない。本試験では，医師による疾患活動性の全般評価と炎症マーカーを組み合わせ，臨床的に意義のある疾患活動性の低下（指標となる再燃が消失）を主要評価項目とした。医師による疾患活動性の全般評価は，CAPS を対象とした第 III 相試験で使用した評価項目であり，PoC 試験でも評価指標とした。また，医師による疾患活動性の全般評価と炎症マーカーを組み合わせた再燃の定義も，CAPS を対象とした臨床試験で評価指標として用いた。

増量判定基準に用いる血清学的検査値について，機構相談時の計画では CRP 及び血清アミロイド A の両方としていたが，2 つの指標間で判定結果が一致しない可能性があるとの機構見解を受けて，CRP のみを用いる計画とした。

2 歳未満の患者は，欧州医薬品庁の小児用医薬品委員会とノバルティス社の小児調査計画に関する協議を受け，非ランダム化群に組み入れることとした。

Figure 1-1　　試験デザイン（N2301 試験）



Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Figure 9-1

エポック 1：スクリーニング期，エポック 2：二重盲検期，エポック 3：投与中断・投与頻度低減期，
エポック 4：非盲検期

1.2.3　　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

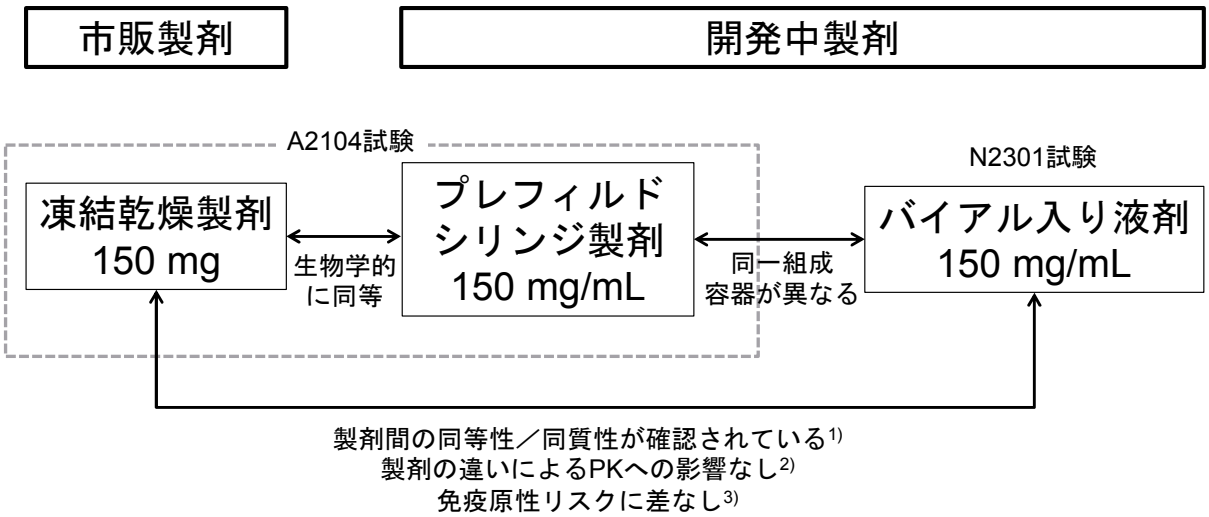
2.1 臨床試験で用いた製剤の生物学的同等性

現在，国内ではカナキヌマブの凍結乾燥製剤が市販されている。さらに，カナキヌマブの注射液を開発中であり，同一製剤処方の注射液をバイアルに充填した製剤（以下，バイアル入り液剤）及びシリンジに充填した製剤（以下，プレフィルドシリンジ製剤）がある。

本申請では，TRAPS，HIDS，又はコルヒチン抵抗性あるいは不耐容の FMF（以下，crFMF）患者を対象とした PoC 試験（D2203，D2204，D2402 及び DTR01 試験）では凍結乾燥製剤を，TRAPS，HIDS，及び crFMF 患者を対象とした第 III 相試験（N2301 試験）ではバイアル入り液剤を使用した。また，健康被験者を対象とした A2104 試験では，プレフィルドシリンジ製剤と凍結乾燥製剤を単回投与したときの生物学的同等性を検証した。これらの試験では国内市販製剤と同一処方の凍結乾燥製剤を用いた。

凍結乾燥製剤，プレフィルドシリンジ製剤，及びバイアル入り液剤の関係について Figure 2-1 に示す。

Figure 2-1 臨床試験で使用した製剤間の関係



1) 2.7.1-3.1 項，5.3.1.3-1-CMC-report

2) 2.7.1-2.2.1 項，5.3.3.5-1-PPK report-Table 5-10

3) 2.7.2-4.1 項

外国人健康被験者を対象として，プレフィルドシリンジ製剤と市販の凍結乾燥製剤を単回投与したときの生物学的同等性を検討した（2.7.1-2.1.1 項，A2104 試験）。カナキヌマブの Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比（プレフィルドシリンジ製剤／凍結乾燥製剤）の 90%信頼区間は後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（2012 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）の

生物学的同等性の基準（幾何平均値の比の 90%信頼区間：0.8～1.25）を満たしたことから，プレフィルドシリンジ製剤は市販の凍結乾燥製剤と生物学的に同等と判断した。また，プレフィルドシリンジ製剤とバイアル入り液剤の組成は同一であり，凍結乾燥製剤とバイアル入り液剤については，同等／同質であることが確認されている（2.7.1-3.1 項）。さらに，N2301 試験において TRAPS，HIDS，及び crFMF 患者にバイアル入り液剤を投与したときの血漿中カナキヌマブ濃度を，過去の臨床試験で得られた凍結乾燥製剤を投与したときの血漿中カナキヌマブ濃度と併合して母集団 PK 解析を行った結果，製剤の違いによる PK への影響はみられなかった。また，N2301 試験ではいずれの患者においても薬剤特異性が確認されず，免疫原性は陰性と判定された。バイアル入り液剤における免疫原性のリスクは，凍結乾燥製剤と比較して高くないと考えられる[2.7.2-4.1 項]。したがって，臨床試験で用いた凍結乾燥製剤，プレフィルドシリンジ製剤，及びバイアル入り液剤の 3 製剤は生物学的に同等であると考える。

3 臨床薬理に関する概括評価

本申請においては生物学的同等性を評価した第 I 相試験（A2104 試験）を実施した。本試験については 2 項及び 2.7.1 に記載した。本申請において新たな臨床薬理試験は実施していない。TRAPS，HIDS，crFMF 患者を対象として 5 つの臨床試験（D2203，D2204，D2402，DTR01 及び N2301 試験）が実施され，すべての試験で血清中カナキヌマブ濃度，総 IL-1β 濃度，及び抗カナキヌマブ抗体濃度を測定した。これらの試験のうち，D2203 試験及び N2301 試験の 16 週中間集計（各被験者の二重盲検期まで）のデータを用いてコンパートメント法による母集団 PK 解析を実施し（2.7.2-2.4 項，5.3.3.5-1-PPK report），N2301 試験のデータを用いて曝露量-有効性関係，曝露量-安全性関係，並びにカナキヌマブの投与が総 IL-1β 濃度に与える影響を検討した（2.7.2-3.2.3 項，5.3.3.5-2-PKPD report）。母集団 PK 解析では CAPS 患者を対象とした第 III 相試験（D2304 試験，D2306 試験，D2308 試験）のデータも併合して解析した。本項にはこれらの結果の概要を示す。なお，申請後に得られた N2301 試験の 40 週中間集計（各被験者の投与中断・投与頻度低減期まで）のデータを追加して母集団 PK 解析を実施し，並びに曝露量-有効性関係，曝露量-安全性関係，カナキヌマブの投与が総 IL-1β 濃度に与える影響を検討した結果，16 週中間集計結果による検討結果との違いはみられなかった（5.3.3.5-3-PPK report，5.3.3.5-4-PKPD report）。

3.1 薬物動態

TRAPS，HIDS，crFMF 患者を対象とした N2301 試験及び D2203 試験，並びに CAPS 患者での第 III 相試験（D2304 試験，D2306 試験，D2308 試験）を対象とし，計 362 名の患者（日本人 27 名を含む）から得られた 3318 測定時点の血清中カナキヌマブ濃度を用いて，1-コンパートメントモデルに基づく母集団 PK 解析を行い，PK パラメータを推定した。結果の概要を以下に示す。

- 血清中カナキヌマブのクリアランス（以下，クリアランス）及び分布容積は体重の影響により変動した。体重 55 kg での標準値を算出すると，クリアランスは 0.14 L/日，定常状態における分布容積は 4.96 L であった。半減期（T1/2）は 25.7 日であった。
- カナキヌマブの反復皮下投与時にクリアランスの経時的な増加は認められなかった。
- 体重で補正したクリアランスは，TRAPS，HIDS，crFMF，及び CAPS の疾患によらず類似していた。
- 体重で補正したクリアランス及び分布容積は，年齢（2 歳以上），性別，ベースラインのアルブミン濃度，人種（日本人 vs. 非日本人），及び製剤（バイアル入り液剤 vs. 凍結乾燥製剤）の影響を受けなかった。

3.2 薬力学

N2301 試験における TRAPS，HIDS，crFMF 患者での薬力学の検討結果を以下に示す。カナキヌマブは IL-1β に直接結合して IL-1β の IL-1 受容体への結合を阻害することにより，その活性を中和する。カナキヌマブと IL-1β の複合体は，遊離 IL-1β に比べて消失が遅いため，カナキヌマブが IL-1β に結合することにより，総 IL-1β 濃度（遊離 IL-1β とカナキヌマブに結合した IL-1β の和）は上昇する。血清中遊離 IL-1β 濃度は定量下限未満で評価できないため，カナキヌマブによる IL-1β の捕捉を表す PD マーカーとして総 IL-1β 濃度を測定した。

- TRAPS，HIDS，crFMF 患者のいずれにおいても，カナキヌマブ投与により血清中総 IL-1β 濃度が上昇した。150 mg（又は 2 mg/kg）投与時と比較して 300 mg（又は 4 mg/kg）投与時の総 L-1β 濃度は高く，高用量投与時に結合するだけの IL-1β が存在することが示 された。増量を要した被験者では組織中の遊離 IL-1β 濃度が高く，その中和が必要であったことが示唆される。用量による総 IL-1β 濃度の差が最も顕著にみられたのは HIDS 患者であった。

3.3 曝露量-反応関係

N2301 試験において，曝露量-有効性関係及び曝露量-安全性関係を検討した。検討に用いた指標はいずれもベースライン時，投与 15 日目，各投与の投与前，並びに最終投与の 4 週間後に評価されたが，規定外の来院によるデータが存在する場合はそれらも含めて解析した。各時点における個々の被験者の血清中カナキヌマブ濃度を，前述の母集団 PK 解析で構築したモデルにより推定し，曝露量パラメータとして使用した。結果の概要を以下に示す。

曝露量-有効性

- HIDS 及び TRAPS 患者において，再燃が認められた来院日の血清中カナキヌマブ濃度推定値の幾何平均値は，それ以外の来院日の濃度推定値の幾何平均値に比べて 30%低く，この差は統計学的に有意であった。
- HIDS 患者で 300 mg（又は 4 mg/kg）へと増量した被験者において，再燃発現時点の血清中カナキヌマブ濃度推定値は再燃のない時点より低かった。300 mg（又は 4 mg/kg）でコントロールできない HIDS 患者については，さらに増量することで効果が得られ，新たな再燃の発現が抑制される可能性が示唆された。
- TRAPS，HIDS，crFMF 患者のいずれにおいても，血清中カナキヌマブ濃度の上昇に伴い医師による全般評価（Physician Global Assessment of Disease Activity，PGA），及び炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A）の値が低下した。

曝露量-安全性

- N2301 試験で発現率の高かった血液学的検査の異常（好中球数低値，リンパ球数低値，白血球数低値，血小板数低値）を安全性の指標として，血清中カナキヌマブ濃度との関係を検討

した。血清中カナキヌマブ濃度とこれらの血液学的検査の異常［共通毒性規準（common toxicity criteria，CTC）グレード 1 以上］の発現率の間に関連はみられなかった。

3.4 免疫原性

TRAPS，HIDS，crFMF 患者にカナキヌマブを投与した試験（D2203，D2204，D2402，DTR01，及び N2301 試験）において，抗カナキヌマブ抗体陽性反応を示し，さらに本薬への特異性が確認された検体の発現率は 1%未満であった。中和抗体と判断された検体はなかった。抗カナキヌマブ抗体が発現した場合に予想されるカナキヌマブの安全性，有効性，及び薬物動態への影響も認められなかった。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

有効性評価に用いた全試験の一覧を臨床試験一覧表に，各試験の試験方法及び結果の要約を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。有効性の結果の概要は「2.7.3 臨床的有効性の概要」に示す。

TRAPS，HIDS，crFMF に対するカナキヌマブの有効性は，主に N2301 試験の成績に基づいて評価した。N2301 試験は，TRAPS，HIDS，crFMF を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較であり，日本を含む国際共同試験として実施した。試験期間は，プラセボとの比較でカナキヌマブの有効性を確認する二重盲検期（ランダム化，16 週間），効果の持続を評価する投与中断・投与頻度低減期（再ランダム化，二重盲検，24 週間），長期安全性を評価する非盲検期（72 週間）を設け，カナキヌマブの有効性を検証する計画とした。N2301 試験は本承認申請時点で継続中であり，本項には 40 週の中間集計（各被験者の投与中断・投与頻度低減期までの有効性データを含む）の結果を示す。

また，TRAPS，HIDS，crFMF に対する有効性を探索的に評価した PoC 試験（D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験）の結果も参考に示す。

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

有効性の評価又は参考資料とした N2301 試験，D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験の概要を示す。

比較対照試験：N2301 試験

N2301 試験は，TRAPS，HIDS，crFMF の患者を対象に，カナキヌマブの有効性及び安全性を評価した第 III 相国際共同試験である。多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較の試験デザインで実施した。主要目的は，寛解率（定義は 4.1.3.1 項に示す）を指標とし，カナキヌマブのプラセボに対する優越性を検証することとした。

試験期間は，スクリーニング期（最長 12 週間），二重盲検期（16 週間），投与中断・投与頻度低減期（24 週間），非盲検期（72 週間）からなる。TRAPS，HIDS，crFMF の患者（それぞれ 60 名）を各疾患コホートとしてランダム化群に組み入れ，二重盲検期から治験薬を投与した。また，ランダム化群とは別途，非ランダム化群を設定し，MEFV 遺伝子のエクソン 10 以外に変異を有する日本人 crFMF，生後 29 日以上 2 歳未満の TRAPS，HIDS，crFMF，並びに，他試験から切替えの TRAPS を本試験に組み入れた。エクソン 10 以外に変異を有する日本人 crFMF 及び生後 29 日以上 2 歳未満の患者は二重盲検期から，他試験から切替えの TRAPS は投与中断・投与頻度低減期から本試験に組み入れ，非盲検下でカナキヌマブを投与した。

二重盲検期

二重盲検期は，主に，カナキヌマブ 150 mg，4 週間隔投与のプラセボに対する有効性及び安全性を検証する期間として設定した。

ランダム化群では，被験者をカナキヌマブ 150 mg（体重 40 kg 以下の被験者には 2 mg/kg），4 週間隔，皮下投与（以下，150 mg q4w 群）又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で割り付けた。初回投与後，Day 8～28 に被験者の状態が改善しない場合，盲検下でカナキヌマブ 150 mg を 1 回に限り追加投与した。Day 29 以降も寛解が得られない又は再燃を認めた場合は，非盲検下で，150 mg q4w 群は 300 mg，4 週間隔に増量，プラセボ群は 150 mg，4 週間隔に切り替えた。追加投与又は増量は[2.7.3-Table 1-3]に示す基準に従い実施した。

非ランダム化群（MEFV 遺伝子のエクソン 10 以外に変異を有する日本人 crFMF 及び生後 29 日以上 2 歳未満の患者）では，非盲検下でカナキヌマブ 150 mg を 4 週間隔で投与した。Day 8～28 に被験者の状態が改善しない場合はカナキヌマブ 150 mg を 1 回に限り追加投与した。Day 29 以降も被験者の状態が改善しない場合は，カナキヌマブ 300 mg の 4 週間隔に増量した。

投与中断・投与頻度低減期

投与中断・投与頻度低減期では，二重盲検期を完了した被験者を対象に，投与頻度を低減又は投与中断した場合の効果の持続を評価した。

二重盲検期に 150 mg q4w 群（150 mg，4 週間隔）で index flare が寛解し，再燃を認めることなく二重盲検期を終了した被験者（以下，カナキヌマブ寛解例）は，カナキヌマブ（150 mg，8 週間隔）又はプラセボに 1：1 の比で再ランダム化し，盲検下で治験薬を投与した。Day 113 以降に再燃を認めた場合，150 mg q8w に再割付けされた群は 150 mg の 4 週間隔に，プラセボに再割付けされた群は 150 mg の 4 週間隔（Day 169 より前）又は 8 週間隔（Day 169 以降）増量した。プラセボ群で index flare が寛解し，再燃を認めることなく二重盲検期を終了した被験者（以下，プラセボ寛解例）は，カナキヌマブの不必要な投与を避けるため，治験薬の投与を中止した。

ランダム化群のその他の被験者及び非ランダム化群の被験者は，各被験者が二重盲検期終了時又は N2301 試験に移行する前の試験で投与されていた用量（150 mg 又は 300 mg）を，8 週間隔で非盲検下で投与した。再燃を認めた場合は，4 週間隔への増量を許容した。

非盲検期

非盲検期では，投与中断・投与頻度低減期を完了時の用法用量で，72 週間治験薬を投与し，有効性及び安全性を評価した。なお，投与中断・投与頻度低減期にプラセボのみを投与された被験者（すなわち投与中断・投与頻度低減期にプラセボ群に再割り付けされ，かつ再燃を認めることなく終了した被験者）には，治験薬を投与しなかった。

ただし，再燃を認めた場合は，投与中断・投与頻度低減期にカナキヌマブ投与された被験者は 300 mg，4 週間隔投与までの段階的な増量を可とした。

試験期間中は，[2.7.3-1.1.1.1 項]に示す生物学的製剤，免疫抑制剤，生ワクチン等の使用を禁止した。レスキュー薬として，試験開始から使用しているステロイドの維持用量での投与又は間欠

投与を，被験者の状態が改善しない場合は，Day 15 以降，Day 29 に治験薬が投与されるまでの間に，治験担当医師の判断で標準量を投与することを許容した。さらに，crFMF では，試験期間中，コルヒチンを一定用量で継続することを許容した。

D2203 試験（TRAPS），D2402 試験（HIDS），D2204 試験及び DTR01 試験（crFMF）

D2203 試験は TRAPS（20 名），D2402 試験は HIDS（9 名），D2204 試験及び DTR01 試験は crFMF（それぞれ小児 7 名，小児及び成人 9 名）を対象に，カナキヌマブの有効性及び安全性を評価した，非盲検，非対照試験である。スクリーニング期又は導入期間中に再燃した被験者を治療期に組み入れ，Table 4-1 に示す用法用量でカナキヌマブを投与した。治療期を終了した被験者は，投与中断期又は投与中止期に移行し再燃を認めるか規定の期間が経過するまで試験を継続した。再燃した被験者は，再燃から 2 週後に投与中断期又は投与中止期の最終評価を行い，D2203 試験及び D2402 試験では長期投与期に移行，D2204 試験及び DTR01 試験では試験を終了した。

Table 4-1 PoC 試験の試験期間，用法用量，及び主要評価項目（D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験）

試験番号 (対象)	試験期間	用法用量	主要評価項目
D2203 (TRAPS)	スクリーニング期最長 30 日 治療期 4 ヵ月 投与中断期最長 5 ヵ月 長期投与期（最長 24 ヵ月） ［試験期間：最長 34 ヵ月］	治療期：150 mg（体重 40 kg 以下は 2 mg/kg），4 週間隔投与。初回投与で効果不十分の場合，300 mg（体重 40 kg 以下では 4 mg/kg）に増量 投与中断期：再燃した場合のみ，治療期の最終投与と同じ用量を投与 長期投与期：治療期の最終投与と同じ用量を 4 週間隔投与 a)	Day 15 に完全寛解又はほぼ寛解した被験者の割合
D2402 (HIDS)	スクリーニング期 最長 45 日 治療期 6 ヵ月 投与中断期最長 6 ヵ月 長期投与期（最長 24 ヵ月） ［試験期間：最長 37.5 ヵ月］	治療期：300 mg（体重 40 kg 以下は 4 mg/kg），6 週間隔投与。初回投与で効果不十分（投与開始から 4 週間に再燃した場合）な場合は初回と同じ用量で 1 回追加投与し，5 週目以降に再燃した場合は 450 mg（又は 6 mg/kg）に増量 投与中断期：再燃した場合のみ，治療期の最終投与と同じ用量を投与 長期投与期：治療期の最終投与と同じ用量を 6 週間隔投与 a)	治療期 6 ヵ月間の再燃回数
D2204 DTR01 (crFMF)	スクリーニング期最長 14 日 導入期 最長 2 ヵ月 治療期 3 ヵ月 投与中止期 最長 2 ヵ月 ［試験期間：最長約 7 ヵ月］	治療期：150 mg（体重 40 kg 未満は 2 mg/kg），4 週間隔投与（Day 1，29，57）。初回投与で効果不十分の場合，300 mg（体重 40 kg 未満では 4 mg/kg）に増量 投与中止期：投与なし	治療期 3 ヵ月間の再燃頻度が投与開始前と比べ 50%以上減少した被験者の割合

a) 被験者の症状及び維持用量に応じて用法用量の変更を認め，実際には全被験者が長期投与期に 8 週間隔に変更した。

4.1.2 対象集団の特性

N2301 試験の主な選択基準・除外基準を[2.7.3-Table 3-1]に示す。ランダム化群では，3 疾患ともに，スクリーニング時点で，2 歳以上の男女を対象とした。国内外の標準的な診断方法に基づき TRAPS，HIDS，又は crFMF と診断された患者を対象とし，TRAPS では TNFRSF1A 遺伝子の変異を有する患者，HIDS では遺伝学的又は酵素的診断がなされた患者，crFMF では Tel-

Hashomer 基準（Livneh et al. 1997）に基づき診断され，MEFV 遺伝子のエクソン 10 に既知の変異を 1 つ以上有し，かつ，コルヒチン投与によっても疾患活動性が認められる又は不耐容の患者を対象とした。活動性の発作を認めない患者をスクリーニング期に組み入れ，被験者の適格性を評価した。発作の再燃を認めた時点でランダム化し，二重盲検期に組み入れた。エクソン 10 以外に変異を有する日本人 crFMF，スクリーニング時点で生後 29 日以上 2 歳未満，かつ体重 3.75 kg 以上の男女は非ランダム化群に組み入れた。

生物学的製剤及び他の併用禁止薬（2.7.3-1.1.1.1 項）を使用している患者，過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者，臓器移植を受けた患者，重篤な肝障害，慢性腎臓病，甲状腺疾患，活動性の消化性潰瘍，血液凝固障害，中枢神経系の重大な障害，感染症の既往・合併並びに好中球又は血小板減少等のために免疫調節療法に伴うリスクが許容できない患者，生ワクチンの接種を受けた患者，妊婦又は授乳婦等は除外した。

4.1.3 有効性の評価方法

4.1.3.1 評価項目

N2301 試験の主な有効性評価項目［寛解，炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A），医師による全般評価，患者報告アウトカム］の定義を以下に示す。

寛解

- 寛解（二重盲検期）

Day 15 に index flare の寛解を認め，かつ Week 16 までに再燃を認めなかった場合を寛解と定義した。

- index flare の寛解

ランダム化時に認められた最初の再燃を index flare とし，Day 15 に以下の 2 つの条件を満たした場合，index flare の寛解とした。

  - 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）又はベースラインと比べ 70%以上の減少
  - 寛解（投与中断・投与頻度低減期）
    二重盲検期のカナキヌマブ寛解例（カナキヌマブ 4 週間隔投与での寛解例）が，投与中断・投与頻度低減期でカナキヌマブ 8 週間隔投与に変更後，Week 40 まで再燃が認められなかった場合を寛解と定義した。

- 再燃

再燃とは，臨床的再燃と血清学的再燃が同時に認められた場合と定義した。

  - 臨床的再燃：医師による全般評価が軽度以上
  - 血清学的再燃：CRP 30 mg/L 以上

Day 15 に index flare の寛解を認めた被験者は，Day 15 以降にこの定義を適用した。なお，CRP は，実施医療機関での測定結果を 0～10 mg/L の正常範囲に標準化した値を用いた。

1.2.2 項に示したとおり，周期性発熱症候群に対する治療薬の薬効評価指標として確立したものは存在しない。機構相談での助言を踏まえ，本試験では，医師による疾患活動性の全般評価と炎症マーカーを組み合わせ，臨床的に意義のある疾患活動性の低下（index flare の寛解と寛解の維持）を評価した。本評価項目は，CAPS を対象とした臨床試験で用いた評価指標［臨床的評価（医師による全般評価，医師による皮膚疾患の評価）と血清学的評価（炎症マーカー）の組み合わせ］と同様である。

炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A）

TRAPS，HIDS，crFMF で特徴的な検査所見はなく，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。炎症状態の指標として，炎症マーカーである CRP 及び血清アミロイド A を測定し，以下に定義する血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化を副次評価項目とした。

- 血清学的寛解：CRP が正常範囲内（10 mg/L 以下）
- 血清アミロイド A の正常化：10 mg/L 以下

医師による全般評価（physician's global assessment of disease activity，PGA）

治験担当医師が疾患活動性の全般評価を 5 段階（0. 症状なし，1. 軽微，2. 軽度，3. 中等度，4. 重度）で評価した。軽微以下（症状なし又は軽微）を臨床的寛解と定義し，副次評価項目とした。

評価間に一貫性を持たせるため，各被験者の評価は治験を通して同じ医師が実施することとした。評価にバイアスが混入するのを避けるため，実施医療機関で測定する CRP の結果が出る前に実施した。また，機構相談での助言を踏まえ，試験開始前に予定されている研究会及び説明会で可能な限り評価の統一が図れるよう対策を講じた。

医師による疾患活動性の全般評価は，PoC 試験，並びに CAPS を対象とした臨床試験（D2308 試験，D2304 試験，D2306 試験）でも評価指標とした。

患者報告アウトカム

健康関連 QOL の評価指標である Child Health Questionnaire - Parent Form 50（CHQ-PF50）及び Medical Outcome Short Form (12) Health Survey（SF-12），患者による疾患活動性の評価指標である Auto-inflammatory disease activity index（AIDAI）を探索的評価項目とした。

- CHQ-PF50

CHQ-PF50 は，小児の健康関連 QOL を保護者の観点から評価する指標である。14 の項目（身体的機能，日常の心理，日常の行動，日常の身体，身体的痛み，一般的行動，精神的健康，自己

尊重，一般的健康認識，健康面の変化，親への心理的影響，親への時間的影響，家族との活動，及び家族との団結）からなり，身体的健康及び心理社会的健康のそれぞれの合計スコア（0～100）を評価した。スコアが高いほど，健康関連 QOL が良好である。

ベースライン時に 5 歳超，18 歳未満の被験者の保護者を対象に実施した。被験者の保護者が，過去 4 週間を振り返り，ベースライン，Day 29，Week 17（二重盲検期最終評価時），Week 29，及び Week 41（投与中断・投与頻度低減期最終評価時）に各設問に回答した。

- SF-12

SF-12 は身体的及び精神的機能を評価する指標である。8 つの尺度［身体機能，痛み，全身の健康状態，心の健康，活力，社会的生活機能，日常役割機能（身体），日常役割機能（精神）］からなり，これらの尺度から身体的健康と精神的健康のそれぞれの合計スコア（1～100）を評価した。合計スコアが高いほど，健康関連 QOL が良好であることを示す。

ベースライン時に 18 歳以上の被験者を対象に実施した。被験者が，過去 1 週間を振り返り，ベースライン，Day 29，及び Week 17（二重盲検期最終評価時），Week 29，及び Week 41（投与中断・投与頻度低減期最終評価時）に各設問に回答した。

- AIDAI

AIDAI は疾患活動性を評価する指標である。12 の項目（発熱 38 度以上，全般的症状，腹痛，悪心又は嘔吐，下痢，頭痛，胸痛，リンパ節の疼痛，関節痛又は筋肉痛，関節腫脹，眼症状，皮疹）について，被験者自身（小児の場合，必要に応じ保護者が補助）が，毎日患者日誌に，はい又はいいえのいずれかで回答した。はい＝1 点，いいえ＝0 点として，毎日の合計スコアを算出し，二重盲検期では各週の平均合計スコアを算出した。投与中断・投与頻度低減期の評価期間は，ベースラインを Month 5，終了時点を Month 9 とし，各月の平均合計スコアを算出した。

平均合計スコア（0～12）が低いほど，疾患活動性が低い。なお，鎮痛薬の服用は上記項目に含めなかった。

上記の他に，index flare の寛解，再燃（再燃した被験者の割合，回数），発熱（体温 38 度以上）等を探索的評価項目とした。

なお，index flare の寛解及び増量可否を判断する際は，実施医療機関で測定した CRP を用いたが，治験担当医師は CRP の結果を確認する前に医師による全般評価を実施した。

4.1.3.2 解析対象

N2301 試験では，二重盲検期，投与中断・投与頻度低減期のそれぞれで，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者を最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）と定義し，有効性の主解析対象集団とした。Intention-to-treat（ITT）の原則に従い，ランダム化された群に基づき解析した。また，二重盲検期の FAS から，以下の被験者を除いた集団を Per Protocol 集団（per protocol set，PPS）と定義し，補助的解析に用いた。

- 有効性評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がある被験者
- Day 8～14 に追加投与の基準を満たしていないにもかかわらず，Day 15 以前に追加投与を行った被験者
- 他の生物学的製剤を投与したにもかかわらず治験薬の投与を中止しなかった被験者

ランダム化されていない以下の被験者は，上記集団に含めず別途解析した。

- MEFV 遺伝子のエクソン 10 以外に遺伝子変異を有する日本人 crFMF（non-exon10 crFMF）又は生後 29 日以上 2 歳未満の患者
- 他試験から切替えの TRAPS 被験者

さらに，投与中断・投与頻度低減期の FAS のうち，二重盲検期のカナキヌマブ寛解例で，投与中断・投与頻度低減期で再ランダム化されたすべての被験者を再ランダム化された対象集団（re-randomized set，Re-RAN）と定義した。なお，誤って再ランダム化された被験者は Re-RAN から除いた。

投与中断・投与頻度低減期の副次評価項目には Re-RAN を用い，その他のすべての有効性評価項目の解析には FAS を用いた（詳細な定義は 2.7.3-1.2.2 項参照）。

4.1.3.3 解析方法

N2301 試験の二重盲検期の有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析手法，並びに投与中断・投与頻度低減期の副次評価項目の解析手法を示す。有効性の結果は，TRAPS，HIDS，crFMF の疾患別，ランダム化した投与群（150 mg q4w 群，プラセボ群）別に解析した。探索的評価項目の解析手法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

主要評価

N2301 試験の主要評価項目は二重盲検期に評価した。

- 主解析

主要評価変数は，Day 15 に index flare の寛解を認め，かつ Week 16 までに再燃を認めなかった被験者の割合（寛解率）とした。主要評価変数に対する群間比較には Fisher's exact 検定を用い，TRAPS，HIDS，crFMF のそれぞれで有意水準は片側 2.5%とした。

また，150 mg q4w 群の寛解率のプラセボ群に対するオッズ比，及びリスク差と，それぞれ 95%信頼区間を算出した。

- 補助的解析

血清アミロイド A は CRP と相関して変動すると考えられたことから，index flare の寛解及び再燃の定義に，CRP の代わりに血清アミロイド A を用い，FAS 及び PPS を対象として主解析と同様に解析した。

- データの取り扱い

二重盲検期に，150 mg q4w 群で追加投与又は増量した被験者，プラセボ群からカナキヌマブへ切り替えた（増量）被験者，及び Week 16 より前に何らかの理由により試験を中止した被験者は，

非寛解例として取り扱った。また，Day 15 より前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し，主解析では非寛解例（ノンレスポンダー）として取り扱った。

Index flare の寛解を判定する上で，実施医療機関で測定した CRP が欠測の場合は，中央測定結果の CRP を用いて補完した。その他の評価項目の欠測値は補完しなかった。

- 寛解率に対する探索的解析

300 mg への増量効果を評価する目的で実施した。寛解率に対する探索的解析はデータベース固定前に計画した。

寛解率に対する探索的解析では，初回ランダム化時の投与群が 150 mg q4w 群で，Day 8～28 に 300 mg に増量し，Day 29 に index flare の寛解が得られ，Day 29 以降も再燃しなかった被験者を主解析の寛解例の定義に追加した上で，FAS を対象に解析し，主解析の寛解率と比較した。

副次評価

副次評価変数を以下のとおり定義し，二重盲検期の副次変数である 1. 2. 3 には，ロジスティック回帰モデルを用いて，疾患別に 150 mg q4w 群とプラセボ群を比較した。ロジスティック回帰モデルには，投与群とベースライン値を説明変数として含めた。投与中断・投与頻度低減期の副次評価変数には，Fisher's exact 検定を用いコホート別にカナキヌマブ群とプラセボ群を比較した。

1. Week 16 に医師による全般評価が軽度未満の被験者の割合
2. Week 16 に血清学的寛解（CRP10 mg/L 以下と定義）が認められた被験者の割合
3. Week 16 に血清アミロイド A の正常化が認められた被験者の割合
4. Week 40 に寛解が得られた被験者の割合（Week 40 の寛解率）

二重盲検期に，150 mg q4w 群で追加投与又は増量した被験者，プラセボ群からカナキヌマブへ切り替えた（増量）被験者，及び Week 16 より前に何らかの理由により試験を中止した被験者は，1～3 に含めずノンレスポンダーとして取り扱った。

投与中断・投与頻度低減期で何らかの理由により治験を中止した被験者，増量を要した被験者，又はプラセボ群からカナキヌマブに切り替えた被験者は 4 に含めずノンレスポンダー（再燃）として取り扱った。

- 多重性の調整方法

主要評価項目に対する主解析及び副次評価項目の解析には，階層的な検定手順を用いて，全体の第 1 種の過誤率を片側 0.025 以下に維持した。主要評価項目に対する主解析で，カナキヌマブのプラセボに対する優越性が示された場合に，二重盲検期の副次評価項目の検定手順に進んだ。二重盲検期のすべての副次解析（臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化）で，カナキヌマブのプラセボに対する優越性が示された場合に，投与中断・投与頻度低減期の副次評価項目の検定手順に進んだ。副次評価項目は 1，2，3，4 の順に階層的に検定した。

部分集団解析

3 疾患に対して年齢（18 歳未満，18 歳以上）及び生物学的製剤による前治療（有，無）別，crFMF に対してコルヒチンの併用（有，無）別に，二重盲検期の主要及び副次評価項目の部分集団解析を実施した。解析手法は全体集団と同様の解析手法を用いた。

データベース固定後の事後解析

投与中断・投与頻度低減期では，用法用量（8 週間隔投与）と再燃との関連を評価する目的で，「150 mg の q8w」，「150 mg 又は 300 mg の q8w（以下，カナキヌマブ投与）」の用法用量別に再燃回数を，それぞれプラセボ群と比較した。同様の目的で，150 mg q8w 投与から増量した被験者の割合及び投与中断・投与頻度低減期終了時（又は中止時）の用法用量に対する被験者の割合も解析した。なお，これらの解析には，二重盲検期のランダム化群（すなわち，投与中断・投与頻度低減期に再ランダム化又は非盲検投与）及び非ランダム化群の他試験から切替えの TRAPS（非盲検投与）を含めた。

4.2 用法・用量設定の根拠

N2301 試験の二重盲検期に検討した用法用量は，PoC 試験の結果に基づき設定した。また，CAPS に対する使用経験から得られた安全性のデータも参考とした。

150 mg（40 kg 以下の被験者では 2 mg/kg）の 4 週間隔投与は，TRAPS 及び crFMF を対象とした PoC 試験（D2203 試験，D2204 試験，DTR01 試験）で，また，300 mg（又は 4 mg/kg）の 6 週間隔投与は，HIDS を対象とした PoC 試験（D2402 試験）で有効性が示された。

TRAPS，HIDS，crFMF は，各疾患内でも個々の患者により疾患活動性が異なるため，低用量から投与を開始し，治療効果を得るために必要な場合は増量できる用法用量が望ましいと考えた。そこで，開始用法用量は 3 疾患とも同じとし，PoC 試験で検討した用量のうち，低い用量である 150 mg の 4 週間隔投与を選択した。必要な場合は 1 回投与量を 300 mg（又は 4 mg/kg）に増量する用法用量とした。

CAPS を対象とした臨床試験及び市販後の使用経験から，CAPS に対する承認用法用量である 150 mg（40 kg 以下の被験者では 2 mg/kg）の 4 週間隔投与で投与を開始し，300 mg（40 kg 以下の被験者では 4 mg/kg）又は 600 mg（40 kg 以下の被験者では 8 mg/kg）に 1 回投与量を増量し 8 週間隔で投与する用法用量で，安全性の問題は認められていない。さらに，外国では全身型若年性特発性関節炎に対する臨床試験（4 mg/kg，4 週間隔投与）でもカナキヌマブの安全性が確認されている。

以上から，N2301 試験で検討する 150 mg の 4 週間隔投与で，必要な場合は 1 回投与量を 300 mg（又は 4 mg/kg）に増量する用法用量は，有効性が期待でき安全に投与できると考えた。

4.3 目標適応症に対する有効性

本項では，TRAPS，HIDS，crFMF の別に，主に N2301 試験のランダム化群の結果を，被験者の内訳，人口統計学的特性及び疾患特性，有効性評価項目の結果［主要評価項目である寛解率，副次評価項目である臨床的寛解（PGA ＜2），血清学的寛解（CRP ≤10 mg/L），及び血清アミロイド A の正常化（≤10 mg/L），Week 40 の寛解率，探索的評価項目である，医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A の推移，発熱，患者報告アウトカム］の順に示す。なお，Day 15 以降の結果を初回ランダム化時の投与群（150 mg q4w 群又はプラセボ群）で比較するのは難しい。そのため，本項では，二重盲検期は，主にカナキヌマブを投与した，初回ランダム化時の 150 mg q4w 群，並びに 150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量，及びプラセボ-150 mg q4w 増量の増量有無別に結果を示し，プラセボ群の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。また，投与中断・投与頻度低減期の結果はプラセボ群からカナキヌマブの非盲検投与へ切り替えた被験者も含まれるため再ランダム化時の投与群（150 mg q8w 群又はプラセボ群）で比較するのは難しい。そのため，投与中断・投与頻度低減期は，主に，カナキヌマブが投与された被験者の有効性を評価することを主たる目的とし，再ランダム化時のカナキヌマブ 150 mg q8w 群，並びに Week 17～40 の累積投与量別（600 mg 未満，600 mg 以上 1200 mg 未満，1200 mg 以上）の結果を示す。

本項では，特に記載のない限り，FAS での結果を示した。

非ランダム化群の 2 歳未満，non-exon10 crFMF の有効性の結果は，日本人被験者の有効性の結果は 4.4.1 項に示した。

4.3.1 被験者の内訳

N2301 試験のランダム化群には，TRAPS が 46 名，HIDS が 72 名，crFMF に 63 名が組み入れられた。全員が治験薬を投与され，FAS に含まれた。二重盲検期での中止の割合はいずれの疾患でも 5%未満と低く，150 mg q4w 群と比べてプラセボ群での中止が多かった。

N2301 試験のランダム化群の TRAPS 42 名，HIDS 66 名，crFMF 59 名が二重盲検期から投与中断・投与頻度低減期に移行した。このうち，二重盲検期のカナキヌマブ寛解例（150 mg q4w）の TRAPS 9 名，HIDS 13 名，crFMF 19 名が 150 mg q8w 群又はプラセボ群のいずれかに再ランダム化された。

投与中断・投与頻度低減期に移行した全員が治験薬を投与され，FAS に含まれた。また，再ランダム化された全員が Re-RAN に含まれた。投与中断・投与頻度低減期で中止した被験者数はいずれの疾患でも 5 名未満と少なかった。

TRAPS

- 二重盲検期

TRAPS の 46 名（150 mg q4w 群 22 名，プラセボ群 24 名，以下同順）のうち，二重盲検期に中止した被験者はプラセボ群 2 名（効果不十分，被験者又は代諾者の申し出による中止が各 1 名）であった。二重盲検期を完了した 44 名のうち 42 名が投与中断・投与頻度低減期に移行し，プラセボ継続の 2 名は移行しなかった（2.7.4-Table 1-16）。

- 投与中断・投与頻度低減期

二重盲検期から投与中断・投与頻度低減期に移行した 42 名のうち，カナキヌマブ寛解例の 9 名が再ランダム化された（150 mg q8w 群 4 名，プラセボ群 5 名）。

投与中断・投与頻度低減期に中止した被験者は 4 名であり，このうち 1 名が再ランダム化群（150 mg q8w 群）であった。4 名の中止理由は，効果不十分 2 名，有害事象 1 名，治験担当医師の判断 1 名（再ランダム化群）であった。

投与中断・投与頻度低減期を完了した 38 名のうち 37 名が非盲検期に移行し，1 名は移行しなかった（2.7.3-Table 3-3）。

HIDS

- 二重盲検期

HIDS の 72 名（150 mg q4w 群 37 名，プラセボ群 35 名）のうち，二重盲検期に中止した被験者は 150 mg q4w 群 1 名（有害事象による中止），プラセボ群 2 名（有害事象，効果不十分による中止が各 1 名）であった。二重盲検期を完了した 69 名のうち 66 名が投与中断・投与頻度低減期に移行し，3 名（150-300 mg q4w 増量 1 名，プラセボ継続 2 名）は移行しなかった（2.7.4-Table 1-17）。

- 投与中断・投与頻度低減期

二重盲検期から投与中断・投与頻度低減期に移行した 66 名のうち，カナキヌマブ寛解例の 13 名が再ランダム化された（150 mg q8w 群 6 名，プラセボ群 7 名）。

投与中断・投与頻度低減期に中止した被験者は 1 名（効果不十分）であり，再ランダム化群で中止した被験者はいなかった。

投与中断・投与頻度低減期を完了した 65 名全員が非盲検期に移行した（2.7.3-Table 3-5）。

crFMF

- 二重盲検期

crFMF の 63 名（150 mg q4w 群 31 名，プラセボ群 32 名）のうち，二重盲検期に中止した被験者はプラセボ群 1 名（被験者又は代諾者の申し出による中止）であった。二重盲検期を完了した 62 名のうち 59 名が投与中断・投与頻度低減期に移行し，プラセボ継続の 3 名は移行しなかった（2.7.4-Table 1-18）。

- 投与中断・投与頻度低減期

二重盲検期から投与中断・投与頻度低減期に移行した 59 名のうち，カナキヌマブ寛解例の 19 名が再ランダム化された（150 mg q8w 群 9 名，プラセボ群 10 名）。

投与中断・投与頻度低減期に中止した被験者は 2 名（治験担当医師の判断，被験者又は代諾者の申し出による中止が各 1 名）であり，再ランダム化群で中止した被験者はいなかった。

投与中断・投与頻度低減期を完了した 57 名全員が非盲検期に移行した（2.7.3-Table 3-7）。

4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性

TRAPS

- 二重盲検期

TRAPS（N = 46）の年齢［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，15.5（2～76）歳であり，小児（18 歳未満）が 27 名，高齢者（65 歳以上）が 1 名であった。男女が半数ずつであり，8 割が白人であった。体重の中央値は 45.8（12.9～91.4） kg であり，体重 40 kg 以下が 20 名であった。

全員が TNFRSF1A 遺伝子変異を有しており，TRAPS 罹病期間は 8.2（1～70）年であった。医師による全般評価は，半数以上の被験者が中等度又は重度であった。1 年あたりの再燃回数は 9.0（3～30）回であった。標準化した CRP は 150 mg q4w 群 135.1（13～855）mg/L，プラセボ群 84.6（1～532）mg/L，血清アミロイド A はそれぞれ 1155.5（4～8977）mg/L，773.5（4～12000） mg/L であり，基準値上限と比べて高かった。

主な背景因子や疾患特性について，投与群間で大きな違いはなかった。

- 投与中断・投与頻度低減期

TRAPS（N = 42）の年齢［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，16.0（2～76）歳であり，小児（18 歳未満）が 24 名，高齢者（65 歳以上）が 1 名であった。男女が約半数ずつであり，8 割が白人であった。体重は 48.8（12.9～91.4） kg であった。

全員が TNFRSF1A 遺伝子変異を有しており，TRAPS 罹病期間は 7.4（1～70）年であった。医師による全般評価は，半数以上の被験者が中等度又は重度であった。1 年あたりの再燃回数は 9.0（3～30）回であった。ベースラインの CRP は 127.1（1～855） mg/L，血清アミロイド A は 1155.5（4～12000） mg/L であり，基準値上限と比べて高かった。

主な背景因子や疾患特性について，投与中断・投与頻度低減期と二重盲検期で大きな違いはみられなかった（2.7.3-3.1.3.1 項）。

HIDS

- 二重盲検期

HIDS（N = 72）の年齢［中央値（最小値～最大値），以下同様］は 11.0（2～47）歳であり，小児（18 歳未満）が 54 名であり，高齢者（65 歳以上）はいなかった。女性の割合がやや高く

（59.7%），9 割が白人であった。体重の中央値は 37.2（11.3～130.9） kg であり，体重 40 kg 以下は 40 名であった。

全員がメバロン酸キナーゼ遺伝子変異を有しており，HIDS 罹病期間は，9.8（2～45）年であった。医師による全般評価は，8 割が中等度又は重度であった。1 年あたりの再燃回数は 12.0（4～26）回であった。標準化した CRP は 150 mg q4w 群 98.0（16～562）mg/L，プラセボ群 121.6（10～614）mg/L，血清アミロイド A はそれぞれ 2393.0（6～12000）mg/L，2731.0（24～9929）mg/L であり，基準値上限と比べて高かった。

主な背景因子や疾患特性について，投与群間で大きな違いはなかった。

- 投与中断・投与頻度低減期

HIDS（N = 66）の年齢［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，11.5（2～47）歳であり，小児（18 歳未満）が 48 名であり，高齢者（65 歳以上）はいなかった。女性の割合がやや高く（59.1%），9 割が白人であった。体重は 38.4（11.3～130.9） kg であった。

全員が MVK 遺伝子変異を有しており，HIDS 罹病期間は，9.8（2～45）年であった。医師による全般評価は，8 割が中等度又は重度であった。1 年あたりの再燃回数は 12.0（4～25）回であった。ベースラインの CRP は 111.0（10～614） mg/L，血清アミロイド A は 1797.0（6～12000） mg/L であり，基準値上限と比べて高かった。

主な背景因子や疾患特性について，投与中断・投与頻度低減期と二重盲検期で大きな違いはみられなかった（2.7.3-3.1.3.1 項）。

crFMF

- 二重盲検期

crFMF（N = 63）の年齢［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，18.0（2～69）歳であり，小児（18 歳未満）が 29 名，高齢者（65 歳以上）が 1 名であった。体重の中央値は 53.0（16.3～125.5） kg であり，体重 40 kg 以下は 15 名であった。男女は約半数ずつあり，9 割が白人であった。

全員が MEFV 遺伝子変異を有しており，FMF 罹病期間は 14.7（1～46）年であった。医師による全般評価は，9 割が中等度又は重度であった。1 年あたりの再燃回数は 18.0（3～156）回であった。全員が，コルヒチン治療（1.5 mg/日～3.0 mg/日）をしているにもかかわらず再燃するか，又はコルヒチンに不耐容の患者であった。55 名（87.3%）が試験開始後もコルヒチン投与を継続した。

標準化した CRP は 150 mg q4w 群 120.0（20～503）mg/L，プラセボ群 79.7（10～480）mg/L，血清アミロイド A はそれぞれ 746.0（77～10856）mg/L，600.0（6～3791）mg/L であり，基準値上限と比べて高かった。

主な背景因子や疾患特性について，投与群間で大きな違いはなかった。

- 投与中断・投与頻度低減期

crFMF（N = 59）の年齢［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，18.0（2～69）歳であり，小児（18 歳未満）が 27 名，高齢者（65 歳以上）が 1 名であった。男女が約半数ずつであり，8 割が白人であった。体重は 54.2（16.3～125.5） kg であった。

全員が MEFV 遺伝子変異を有しており，FMF 罹病期間は，14.0（1～46）年であった。医師による全般評価は，8 割が中等度又は重度であった。1 年あたりの再燃回数は 18.0（3～156）回であった。ベースラインの CRP は 110.0（10～503） mg/L，血清アミロイド A は 636.0（6～10856） mg/L であり，基準値上限と比べて高かった。

主な背景因子や疾患特性について，投与中断・投与頻度低減期と二重盲検期で大きな違いはみられなかった（2.7.3-3.1.3.1 項）。

非ランダム化群には，non-exon10 の crFMF が 2 名（いずれも日本人），2 歳未満の HIDS が 2 名（このうち 1 名が日本人）組み入れられた。このうち 1 名（2 歳未満の HIDS）は Day 45 に有害事象により試験を中止した。

non-exon10 crFMF 患者 2 名及び 2 歳未満 1 名が二重盲検期から投与中断・投与頻度低減期に移行し，投与中断・投与頻度低減期を完了した。この結果は 4.4.1 項に示す。

以上に示すとおり，N2301 試験には，TRAPS，HIDS，crFMF のいずれでも幅広い体重及び年齢の患者が含まれ，65 歳以上の高齢者もわずかながら含まれた。

4.3.3 TRAPS に対する有効性

4.3.3.1 主要評価項目：寛解率

FAS について，Week 16 の寛解率は 150 mg q4w 群 45.45%（10 名），プラセボ群 8.33%（2 名）であり，寛解率の投与群間差（150 mg q4w 群 − プラセボ群）は 37%であった。プラセボ群に対する 150 mg q4w 群のオッズ比（95%信頼区間）は 9.17（1.51，94.61）であり，プラセボ群に対する 150 mg q4w 群の優越性が示された（p = 0.0050，Fisher's exact 検定）（2.7.3-3.2.1.1.1 項）。

なお，Day 15 に index flare の寛解が得られた被験者の割合は 150 mg q4w 群で 63.64%（14/22 名），プラセボ群で 20.83%（5/24 名）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で高かった。なお，盲検下で追加投与した被験者は，Day 15 に index flare の寛解が得られなかったこととし，非寛解として取り扱った。また，二重盲検期を通じて，Day 15 に index flare の寛解が得られた後に再燃した被験者数は，150 mg q4w 群で 5 名（22.7%）と少なかった。再燃回数はほとんどの被験者が 1 回であり，その内訳は，1 回が 4 名，2 回が 1 名であった。なお，これらの被験者は主解析で非寛解例として扱った（2.7.3-3.2.1.1.1 項）。

4.3.3.2 副次評価項目：臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化

FAS について，副次評価項目である臨床的寛解（PGA < 2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L），血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）の結果を Table 4-2 に示す。

Week 16 に臨床的寛解を示した被験者の割合は，150 mg q4w 群 45.45%，プラセボ群 4.17%，血清学的寛解はそれぞれ 36.36%，8.33%，血清アミロイド A の正常化はそれぞれ 27.27%，0%であり，いずれもプラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で有意に高かった（2.7.3-3.2.1.1.2 項）。

Table 4-2 TRAPS の臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化（N2301 試験：Week 16，FAS）

	150 mg q4w 群 n/M (%)	プラセボ群 n/M (%)	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
臨床的寛解（PGA < 2）	10/22 (45.45)	1/24 (4.17)	23.79 (2.52, 224.86)	0.0028*
血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L）	8/22 (36.36)	2/24 (8.33)	6.64 (1.20, 36.57)	0.0149*
血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）	6/22 (27.27)	0/24 (0.00)	16.69 (1.04, 268.50)	0.0235*

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-2.2.1，Table 14.2-2.4.1，Table 14.2-2.6.1

n：反応基準に合致した被験者数，M：評価可能被験者数

CI：信頼区間

* 階層的検定手順に基づき，疾患別に投与群とベースライン値を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果，有意水準 0.025（片側）で有意

4.3.3.3 副次評価項目：Week 40 の寛解率

被験者数は 150 mg q8w 群 4 名，プラセボ群 5 名と少なかった。

Re-RAN について，Week 40 に寛解が得られた被験者数は 150 mg q8w 群（N = 4）で 3 名（75.0%），プラセボ群（N = 5）で 2 名（40.0%）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 群で多かったものの，投与群間で有意差はみられなかった（p = 0.3571，Fisher's exact 検定）。

150 mg q8w 群で再燃した被験者はいなかった。プラセボ群で 3 名（60.0%）が再燃し，再燃回数はいずれも 1 回であった（2.7.3-3.2.1.1.3 項）。

4.3.3.4 医師による全般評価

二重盲検期

医師による全般評価は Table 4-3 に示すように，治験薬投与開始後に改善した。

150 mg q4w 群（N = 22）では，ベースラインでは半数以上が中等度又は重度であった。Day 15 でほとんどの被験者が症状なし（63.6%，14 名）又は軽微（18.2%，4 名）に改善し，Week 17（二重盲検期最終評価時）までその割合が維持された［症状なし 63.6%（14 名），軽微 18.2%（4 名）］。Week 17 で中等度の被験者は 1 名のみであり，重度はいなかった（2.7.3-3.2.1.1.6 項）。

Table 4-3 TRAPS の 150 mg q4w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 16，FAS）

評価時点	評価例数	医師による全般評価				
		症状なし n (%)	軽微 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
ベースライン	22	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (40.9)	11 (50.0)	2 (9.1)
Day 15	22	14 (63.6)	4 (18.2)	1 (4.5)	2 (9.1)	1 (4.5)
Day 29	22	15 (68.2)	4 (18.2)	2 (9.1)	1 (4.5)	0 (0.0)
Week 17	22	14 (63.6)	4 (18.2)	3 (13.6)	1 (4.5)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.3a

投与中断・投与頻度低減期

医師による全般評価を Table 4-4 に示す。

150 mg q8w 群（N = 4）では，Week 25 では 3 名が軽微以下で，以降も Week 41 まで軽微以下の状態が維持された。Week 25 に軽度であった 1 名は Week 33 に軽微以下に改善し，Week 41 まで維持した（2.7.3-3.2.1.1.6 項）。

Table 4-4 TRAPS の 150 mg q8w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 40，FAS）

投与群	評価時点	評価例数	医師による全般評価				
			症状なし n (%)	軽微 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
150 mg q8w	Week 25	4	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 33	4	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 41	4	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.3b

4.3.3.5 CRP の推移

二重盲検期

CRP は治験薬投与開始後にベースラインと比べて減少し，改善した。150 mg q4w 群（N = 22）では，ベースラインの 135.1（13.0～855.0）mg/L［中央値（最小～最大），以下同様］から，Day 15 で 6.0（1.0～162.0）mg/L に減少し，Week 17（二重盲検期最終評価時）まで大きな変動はなかった［4.8（0.0～51.0）mg/L］。Week 17 に CRP が 10 mg/L 以下（正常範囲内）であった被験者の割合は 77.3%（17 名）と高かった。

増量有無別でも，プラセボ-150-300 mg q4w 増量（n = 2）を除いて，いずれの投与群でもベースラインから投与開始後に減少し，Week 17 の CRP の中央値（最小～最大）は，150 mg q4w 継続（n = 11）で 5.0（0.5～41.0）mg/L，150-300 mg q4w 増量（n = 11）で 4.6（0.0～51.0）mg/L，プラセボ-150 mg q4w 増量（n = 19）で 1.5（0.0～42.3）mg/L であった。Week 17 に CRP が ≤ 10 mg/L の被験者の割合は，150 mg q4w 継続で 72.7%（8 名），150-300 mg q4w 増量で

81.8%（9 名），プラセボ-150 mg q4w 増量で 89.5%（17 名）であった。一方，プラセボ-150-300 mg q4w 増量（n = 2）では，2 名ともに CRP の減少はみられなかった（2.7.3-3.2.1.1.5 項，2.7.3-Table 6-4，2.7.3-Table 6-5）。

投与中断・投与頻度低減期

CRP（中央値）は，投与中断・投与頻度低減期を通じて正常範囲内で推移した。

150 mg q8w 群（N = 4）の CRP［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，Week 17 の 2.00（1.3～12.0） mg/L から，Week 41 で 1.50（1.3～3.0） mg/L と低値で推移し，CRP の中央値は，投与中断・投与頻度低減期を通じて正常範囲内を維持した。4 名中 3 名は Week 17，Week 41 ともに CRP が 10 mg/L 以下（正常範囲内）であった。

いずれの累積投与量別でも，CRP（中央値）は，投与中断・投与頻度低減期を通じて正常範囲内を維持し，600 mg 未満（N = 17）の Week 17，Week 41 でそれぞれ 2.00（0.2～42.3） mg/L，2.00（0.4～252.8） mg/L，600 mg 以上 1200 mg 未満（N = 18）ではそれぞれ 4.30（0.0～151.1） mg/L，5.10（0.5～65.0） mg/L であった。また，CRP が 10 mg/L 以下であった被験者の割合は，600 mg 未満の Week 17，Week 41 でいずれも 88.2%（15 名），600 mg 以上 1200 mg 未満ではそれぞれ 77.8%（14 名），66.7%（12 名）であった（2.7.3-3.2.1.1.5 項，2.7.3-Table 6-10，2.7.3-Table 6-11）。

4.3.3.6 血清アミロイド A の推移

二重盲検期

血清アミロイド A は治験薬投与開始後にベースラインと比べて減少した。150 mg q4w 群（N = 22）では，ベースラインの 1200.0（4.0～8977.0）mg/L［中央値（最小～最大），以下同様］から，Day 15 で 15.0（4.0～2846.0）mg/L に減少し，Week 17（二重盲検期最終評価時）まで大きな変動はなかった［12.5（4.0～2529.0）mg/L］。Week 17 に血清アミロイド A が 10 mg/L 以下であった被験者は 8 名（36.4%）であった。

増量有無別でも，プラセボ-150-300 mg q4w 増量（n = 2）を除いて，いずれの投与群でもベースラインから投与開始後に減少し，Week 17 の血清アミロイド A の中央値（最小～最大）は，150 mg q4w 継続（n = 11）で 5.0（4.0～2529.0）mg/L，150-300 mg q4w 増量（n = 11）で 13.0（4.0～295.0）mg/L，プラセボ-150 mg q4w 増量（n = 19）で 5.0（4.0～399.0）mg/L であり，大きな違いはなかった。Week 17 に血清アミロイド A が ≤ 10 mg/L の被験者の割合は，150 mg q4w 継続で 54.5%（6 名），150-300 mg q4w 増量で 18.2%（2 名），プラセボ-150 mg q4w 増量で 42.1%（8 名）であった。一方，プラセボ-150-300 mg q4w 増量（n = 2）では，2 名ともに血清アミロイド A の減少はみられなかった（2.7.3-3.2.1.1.5 項，2.7.3-Table 6-6，2.7.3-Table 6-7）。

投与中断・投与頻度低減期

血清アミロイド A（中央値）は，投与中断・投与頻度低減期を通じて大きな変動はなかった。

150 mg q8w 群（N = 4）の血清アミロイド A［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，Week 17 の 10.00（4.0～26.0） mg/L から，Week 41 で 12.0（4.0～144.0） mg/L と低値で推移し，投与中断・投与頻度低減期を通じて大きな変動はなかった。4 名中 2 名は，Week 17，Week 41 ともに血清アミロイド A が 10 mg/L 以下であった。

いずれの累積投与量別でも，血清アミロイド A（中央値）は，投与中断・投与頻度低減期を通じて大きな変動はなく，600 mg 未満（N = 17）の Week 17，Week 41 でそれぞれ 5.00（4.0～399.0） mg/L，10.50（4.0～2101.0） mg/L，600 mg 以上 1200 mg 未満（N = 18）ではそれぞれ 15.50（4.0～4347.0） mg/L，6.50（4.0～99.0） mg/L であった。また，血清アミロイド A が 10 mg/L 以下であった被験者の割合は，600 mg 未満の Week 17，Week 41 でそれぞれ 58.8%（10 名），47.1%（8 名），600 mg 以上 1200 mg 未満ではそれぞれ 27.8%（5 名），44.4%（8 名）であった（2.7.3-3.2.1.1.5 項，2.7.3-Table 6-12，2.7.3-Table 6-13）。

4.3.3.7 患者報告アウトカム

二重盲検期

カナキヌマブを投与した初回ランダム化時の 150 mg q4w 群，並びに 150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量，及びプラセボ-150 mg q4w 増量の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコアの結果を Table 4-5 に示す。

いずれの投与群でも治験薬投与開始後に CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコアはベースラインと比べ増加，AIDAI スコアはベースラインと比べ減少し，QOL の改善が認められた。150 mg q4w 群のスコアの中央値は，SF-12 スコアの身体的スコア，CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコアいずれも Day 29 までにベースラインと比べて増加，AIDAI は Week 2 にベースラインと比べて減少し，その後，二重盲検期最終評価時まで大きな変化なく維持された。

一方，CHQ-PF50 スコアの心理社会的健康スコア，SF-12 の精神的スコアは，ベースラインと Week 17（二重盲検期最終評価時）で大きな変化はなかった（2.7.3-3.2.1.1.8 項）。

Table 4-5 TRAPS の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコア（N2301 試験：FAS）

	初回ランダム化時の投与群	再燃なし	再燃あり	
評価項目 評価時点	150 mg q4w 群	150 mg q4w 継続	150-300 mg q4w 増量	プラセボ-150 mg q4w 増量
CHQ-PF50 身体的健康スコア（5 歳超 18 歳未満対象）				
N	11	5	6	6
ベースラインの中央値	30.8	30.8	21.6	29.4
Day 29 の中央値（変化量）	38.5 (2.9)	42.8 (20.9)	13.5 (0.0)	42.1 (1.3)
Week 17 の中央値（変化量）	49.2 (14.2)	44.8 (9.0)	49.2 (14.2)	51.6 (15.6)
SF-12 身体的スコア（18 歳以上対象）				
N	8	5	3	9
ベースラインの中央値	36.12	34.33	36.12	32.25
Day 29 の中央値（変化量）	47.55 (5.36)	52.03 (13.22)	41.69 (2.91)	46.93 (14.13)
Week 17 の中央値（変化量）	50.36 (13.72)	55.53 (13.72)	43.69 (11.88)	48.27 (18.02)
AIDAI スコア				
N	22	11	11	19
ベースラインの中央値	3.71	2.63	4.00	2.38
Week 2 の中央値（変化量）	2.00 (−0.75)	0.21 (−1.63)	2.29 (−0.63)	3.50 (0.00)
Week 5 の中央値（変化量）	0.14 (−1.70)	0.07 (−1.98)	1.57 (−1.70)	0.57 (−1.25)
Week 16 の中央値（変化量）	0.62 (−2.13)	0.33 (−2.05)	1.86 (−2.22)	0.24 (−1.21)

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.12，Table 14.2-3.12a，Table 14.2-3.15，Table 14.2-3.15a，Table 14.2-3.16，Table 14.2-3.16a

ベースライン及び投与後のスコアがある被験者を対象に，各評価時点の中央値及びベースラインからの変化量（中央値）を算出した。

AIDAI は，被験者本人が毎日入力し，各週の平均スコアを算出した。

投与中断・投与頻度低減期

カナキヌマブを投与した再ランダム化時の 150 mg q8w 群，並びに Week 17～40 の累積投与量別（600 mg 未満，600 mg 以上 1200 mg 未満，1200 mg 以上）の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコアの結果を Table 4-6 に示す。AIDAI の評価期間は，Month 5（ベースライン）から Month 9（終了時点）とした。なお，CHQ-PF50 及び SF-12 の評価対象となった患者数が少ないため，結果の解釈には留意が必要である。

150 mg q8w 群では，Week 17 から Week 41（AIDAI では，Month 5 から Month 9）で CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア及び AIDAI スコアに変化なく，SF-12 スコアの身体的スコアは Week 17 に比べて Week 41 で減少（悪化）した。CHQ-PF50 スコアの心理社会的健康スコア，SF-12 の精神的スコアは，Week 17 に比べて Week 41 で大きな変化はなかった。

累積用量別では，CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコアに Week 17 に比べて Week 41 で変化なく，QOL の改善が維持された。一方，AIDAI スコアは，

600 mg 未満で減少（改善）し，600 mg 以上 1200 mg 未満で増加（悪化）した（2.7.3-3.2.1.1.8 項）。

Table 4-6 TRAPS の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコア（N2301 試験：FAS）

評価項目	再ランダム化時の投与群	増量なし	Week 17-40 の累積投与量		
評価時点	150 mg q8w 群	150 mg q8w 群	< 600 mg	600 - < 1200 mg	≥ 1200 mg
CHQ-PF50 身体的健康スコア（5 歳超 18 歳未満対象）					
N	2	2	6	9	0
Week 17 の中央値	44.833	44.833	51.696	49.239	-
Week 29 の中央値（変化量）	-	-	35.125 (−9.623)	35.642 (−13.597)	-
Week 41 の中央値（変化量）	44.694 (−0.139)	44.694 (−0.139)	49.811 (0.124)	48.765 (2.931)	-
SF-12 身体的スコア（18 歳以上対象）					
N	2	2	8	6	0
Week 17 の中央値	49.340	49.340	52.030	41.035	-
Week 29 の中央値（変化量）	55.740 (−3.900)	55.740 (−3.900)	41.450 (−6.415)	35.725 (−3.920)	-
Week 41 の中央値（変化量）	42.235 (−7.105)	42.235 (−7.105)	46.160 (−2.320)	49.370 (0.000)	-
AIDAI スコア					
N	4	4	17	18	0
Month 5（中央値）	19.000	19.000	32.476	37.200	-
Month 7（中央値）	32.033	32.033	30.000	24.534	-
Month 9（中央値）	18.845	18.845	6.643	45.926	-

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.12b，Table 14.2-3.15b，Table 14.2-3.16b
AIDAI は，被験者本人が毎日入力し，1 ヵ月ごとに合計スコアを算出した。

4.3.3.8 発熱

探索的評価項目として発熱を評価した。ベースラインで発熱が認められた被験者は 150 mg q4w 群（N = 22）で 9 名，プラセボ群（N = 24）で 10 名であった。Kaplan-Meier 法で推定した消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は 150 mg q4w 群 2.0（2.0，6.0）日，プラセボ群 3.5（2.0，13.0）日であった（2.7.3-3.2.1.1.7 項）。

4.3.4 HIDS に対する有効性

4.3.4.1 主要評価項目：寛解率

FAS について，Week 16 の寛解率は 150 mg q4w 群 35.14%（13 名），プラセボ群 5.71%（2 名）であり，寛解率の投与群間差（150 mg q4w 群 − プラセボ群）は 29%であった。プラセボ群に対する 150 mg q4w 群のオッズ比（95%信頼区間）は 8.94（1.72，86.41）であり，プラセボ群に対する 150 mg q4w 群の優越性が示された（p = 0.0020，Fisher's exact 検定）（2.7.3-3.2.1.2.1 項）。

なお，Day 15 に index flare の寛解が得られた被験者の割合は 150 mg q4w 群で 64.86%（24/37 名），プラセボ群で 37.14%（13/35 名）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で高かった。なお，盲検下で追加投与した被験者は，Day 15 に index flare の寛解が得られなかったこととし，

非寛解として取り扱った。また，二重盲検期を通じて，Day 15 に index flare の寛解が得られた後に再燃した被験者数は，150 mg q4w 群で 13 名（35.1%）と半数以下であった。再燃回数はほとんどの被験者が 1 回であり，その内訳は 150 mg q4w 群で 1 回が 12 名，2 回が 1 名であった。なお，これらの被験者は主解析で非寛解例として扱った（2.7.3-3.2.1.2.1 項）。

4.3.4.2 副次評価項目：臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化

FAS について，副次評価項目である臨床的寛解（PGA < 2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L），血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）の結果を Table 4-7 に示す。

Week 16 に臨床的寛解を示した被験者の割合は，150 mg q4w 群 45.95%，プラセボ群 5.71%，血清学的寛解はそれぞれ 40.54%，5.71%，血清アミロイド A の正常化はそれぞれ 13.51%，2.86%であった。血清アミロイド A の正常化を示した被験者の割合に投与群間で有意差はみられなかったが，臨床的寛解及び血清学的寛解を示した被験者の割合はプラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で有意に高かった（2.7.3-3.2.1.2.2 項）。

Table 4-7 HIDS の臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化（N2301 試験：Week 16，FAS）

	150 mg q4w 群 n/M (%)	プラセボ群 n/M (%)	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
臨床的寛解（PGA < 2）	17/37 (45.95)	2/35 (5.71)	13.63 (2.83, 65.59)	0.0006*
血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L）	15/37 (40.54)	2/35 (5.71)	12.71 (2.53, 63.89)	0.0010*
血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）	5/37 (13.51)	1/35 (2.86)	5.26 (0.53, 51.97)	0.0778

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-2.2.1，Table 14.2-2.4.1，Table 14.2-2.6.1

n：反応基準に合致した被験者数，M：評価可能被験者数

CI：信頼区間

* 階層的検定手順に基づき，疾患別に投与群とベースライン値を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果，有意水準 0.025（片側）で有意

4.3.4.3 副次評価項目：Week 40 の寛解率

被験者数は 150 mg q8w 群 6 名，プラセボ群 7 名と少なかった。

Re-RAN について，Week 40 に寛解が得られた被験者数は 150 mg q8w 群（N = 6）で 3 名（50.0%），プラセボ群（N = 7）で 1 名（14.3%）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 群で多かった。なお，閉検定手順に基づき，プラセボに対するカナキヌマブの優越性は検証しなかった（2.7.3-3.2.1.2.3 項）。

再燃した被験者数は，150 mg q8w 群で 3 名（50.0%），プラセボ群で 5 名（71.4%）とプラセボ群に比べ 150 mg q8w 群で少なかった。再燃回数は，150 mg q8w 群で 1 回が 2 名，3 回が 1 名，プラセボ群で 1 回が 4 名，2 回が 1 名であった。

4.3.4.4 医師による全般評価

二重盲検期

医師による全般評価は Table 4-8 に示すように，治験薬投与開始後に改善した。

150 mg q4w 群（N = 37）では，ベースラインでは全被験者の 7 割が中等度又は重度であった。Day 15 でほとんどの被験者が症状なし（63.9%，23 名）又は軽微（13.9%，5 名）に改善し，Week 17（二重盲検期最終評価時）までその割合が維持された［症状なし 67.6%（25 名），軽微 24.3%（9 名）］。Week 17 で中等度の被験者は 1 名のみであり，重度はいなかった（2.7.3-3.2.1.2.6 項）。

Table 4-8 HIDS の 150 mg q4w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 16, FAS）

評価時点	評価例数	医師による全般評価				
		症状なし n (%)	軽微 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
ベースライン	37	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (27.0)	22 (59.5)	5 (13.5)
Day 15	36	23 (63.9)	5 (13.9)	6 (16.7)	2 (5.6)	0 (0.0)
Day 29	37	26 (70.3)	5 (13.5)	3 (8.1)	3 (8.1)	0 (0.0)
Week 17	37	25 (67.6)	9 (24.3)	2 (5.4)	1 (2.7)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.3a

投与中断・投与頻度低減期

医師による全般評価を Table 4-9 に示す。

150 mg q8w 群（N = 6）で Week 41 に 1 名が中等度に悪化した以外は，投与中断・投与頻度低減期を通じて全員が軽微以下を維持した（2.7.3-3.2.1.2.6 項）。

Table 4-9 HIDS の 150 mg q8w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 40, FAS）

投与群	評価時点	評価例数	医師による全般評価				
			症状なし n (%)	軽微 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
150 mg q8w	Week 25	6	3 (50.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 33	6	3 (50.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 41	6	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.3b

4.3.4.5 CRP の推移

二重盲検期

CRP は治験薬投与開始後にベースラインと比べて減少した。150 mg q4w 群（N = 37）では，ベースラインの 98.0（16.0～562.0）mg/L［中央値（最小～最大），以下同様］から，Day 15 で

5.1（0.0～250.4）mg/L に減少し，Week 17（二重盲検期最終評価時）まで大きな変動はなかった［9.5（0.5～140.0）mg/L］。Week 17 に CRP が 10 mg/L 以下であった被験者の割合は 62.2%（23 名）と高かった。

増量有無別でも，いずれの投与群でもベースラインから投与開始後に減少し，Week 17 の CRP の中央値（最小～最大）は，150 mg q4w 継続（n = 18）で 5.1（0.5～64.0）mg/L，150-300 mg q4w 増量（n = 19）で 13.5（0.5～140.0）mg/L，プラセボ-150 mg q4w 増量（n = 19）で 3.0（0.0～61.0）mg/L，及びプラセボ-150-300 mg q4w 増量（n = 11）で 4.3（0.7～28.0）mg/L であった。Week 17 に CRP が ≤ 10 mg/L の被験者の割合は，150 mg q4w 継続で 83.3%（15 名），150-300 mg q4w 増量で 42.1%（8 名），プラセボ-150 mg q4w 増量で 73.7%（14 名），及びプラセボ-150-300 mg q4w 増量で 83.3%（10 名）であった（2.7.3-3.2.1.2.5 項，2.7.3-Table 6-4，2.7.3-Table 6-5）。

投与中断・投与頻度低減期

CRP（中央値）は，投与中断・投与頻度低減期の開始時（Week 17）及び終了時（Week 41）にいずれも正常範囲内（10 mg/L 以下）であり，投与中断・投与頻度低減期を通じて低値であった。

150 mg q8w 群（N = 6）の CRP［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，Week 17 の 2.87（0.5～26.0） mg/L から，Week 41 で 5.02（0.6～141.5） mg/L と低値で推移した。6 名中 5 名は Week 17，Week 41 ともに CRP が 10 mg/L 以下であった。

いずれの累積投与量別でも，CRP（中央値）は，投与中断・投与頻度低減期を通じて低値で推移し，600 mg 未満（N = 14）の Week 17，Week 41 でそれぞれ 3.00（0.0～50.0） mg/L，8.20（0.5～159.7） mg/L，600 mg 以上 1200 mg 未満（N = 33）ではそれぞれ 8.40（0.2～395.6） mg/L，6.00（0.4～141.5） mg/L，1200 mg 以上（N = 14）でそれぞれ 6.30（0.5～140.0） mg/L，3.20（0.0～10.0） mg/L であった。また，CRP が 10 mg/L 以下であった被験者の割合は，600 mg 未満の Week 17，Week 41 ではそれぞれ 85.7%（12 名），57.1%（8 名）で，600 mg 以上 1200 mg 未満ではそれぞれ 69.7%（23 名），72.7%（24 名），1200 mg 以上ではそれぞれ 64.3%（9 名），92.9%（13 名）であった（2.7.3-3.2.1.2.5 項，2.7.3-Table 6-10，2.7.3-Table 6-11）。

4.3.4.6 血清アミロイド A の推移

二重盲検期

血清アミロイド A は治験薬投与開始後にベースラインと比べて減少した。150 mg q4w 群（N = 37）では，ベースラインの 2749.0（59.0～8730.0） mg/L［中央値（最小～最大），以下同様］から，Day 15 で 20.0（4.0～3238.0） mg/L に減少し，Week 17（二重盲検期最終評価時）まで大きな変動はなかった［53.0（4.0～12000.0）mg/L］。Week 17 に血清アミロイド A が 10 mg/L 以下であった被験者は 8 名（21.6%）であった。

増量有無別でも，いずれの投与群でもベースラインから投与開始後に減少し，Week 17 の血清アミロイド A の中央値（最小～最大）は，150 mg q4w 継続（n = 18）で 40.0（4.0～12000.0） mg/L，150-300 mg q4w 増量（n = 19）で 71.0（4.0～9483.0） mg/L，プラセボ-150 mg q4w 増量（n = 19）で 16.0（4.0～1684.0）mg/L，プラセボ-150-300 mg q4w 増量（n = 12）で 31.0（4.0～237.0）mg/L であった。Week 17 の血清アミロイド A が ≤ 10 mg/L の被験者の割合は，150 mg q4w 継続で 22.2%（4 名），150-300 mg q4w 増量で 21.1%（4 名），プラセボ-150 mg q4w 増量で 36.8%（7 名），プラセボ-150-300 mg q4w 増量で 16.7%（2 名）であった（2.7.3-3.2.1.2.5 項，2.7.3-Table 6-6，2.7.3-Table 6-7）。

投与中断・投与頻度低減期

血清アミロイド A（中央値）は，150 mg q8w 群で投与中断・投与頻度低減期の開始時（Week 17）と比べて終了時（Week 41）でやや増加し，累積投与量別では投与中断・投与頻度低減期を通じて大きな変動はなかった。

150 mg q8w 群（N = 6）の血清アミロイド A［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，Week 17 の 46.50（4.0～1200.0） mg/L から，Week 37 まで大きな変動はなかったものの，Week 41 で 181.00（4.0～3910.0） mg/L と増加した。Week 17，Week 41 ともに血清アミロイド A が 10 mg/L 以下であった被験者は 6 名中 1 名と少なかった。

いずれの累積投与量別でも，血清アミロイド A（中央値）は，投与中断・投与頻度低減期を通じて大きな変動はなく，600 mg 未満（N = 14）の Week 17，Week 41 でそれぞれ 13.00（4.0～433.0） mg/L，35.00（4.0～1993.0） mg/L，600 mg 以上 1200 mg 未満（N = 33）ではそれぞれ 43.00（4.0～2044.0） mg/L，13.00（4.0～3910.0） mg/L，1200 mg 以上（N = 14）でそれぞれ 43.00（4.0～859.0） mg/L，9.50（4.0～165.0） mg/L であった。また，血清アミロイド A が 10 mg/L 以下であった被験者の割合は，600 mg 未満の Week 17，Week 41 でそれぞれ 42.9%（6 名），28.6%（4 名），600 mg 以上 1200 mg 未満ではそれぞれ 30.3%（10 名），42.4%（14 名），1200 mg 以上でそれぞれ 21.4%（3 名），42.9%（6 名）であった（2.7.3-3.2.1.2.5 項，2.7.3-Table 6-12，2.7.3-Table 6-13）。

4.3.4.7 患者報告アウトカム

二重盲検期

カナキヌマブを投与した初回ランダム化時の 150 mg q4w 群，並びに 150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量，及びプラセボ-150 mg q4w 増量の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコアの結果を Table 4-10 に示す。

いずれの投与群でも治験薬投与開始後に CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコアはベースラインと比べ増加，AIDAI スコアはベースラインと比べ減少し，QOL の改善が認められた。150 mg q4w 群のスコアの中央値は，SF-12 スコアの身体的スコア，CHQ-

PF50 スコアの身体的健康スコアいずれも Day 29 までにベースラインと比べて増加，AIDAI は Week 2 にベースラインと比べて減少し，その後，二重盲検期最終評価時まで大きな変化なく維持された。

一方，CHQ-PF50 スコアの心理社会的健康スコア，SF-12 の精神的スコアは，ベースラインと Week 17（二重盲検期最終評価時）で大きな変化はなかった（2.7.3-3.2.1.2.8 項）。

Table 4-10 HIDS の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコア（N2301 試験：FAS）

	初回ランダム化時の投与群	再燃なし	再燃あり	
評価項目 評価時点	150 mg q4w 群	150 mg q4w 継続	150-300 mg q4w 増量	プラセボ-150 mg q4w 増量
CHQ-PF50 身体的健康スコア（5 歳超 18 歳未満対象）				
N	21	9	12	10
ベースラインの中央値	23.6	23.2	26.9	25.9
Day 29 の中央値（変化量）	38.7 (9.9)	48.0 (27.1)	24.0 (3.2)	26.8 (−5.7)
Week 17 の中央値（変化量）	35.3 (4.7)	49.6 (33.8)	22.0 (0.3)	51.5 (19.5)
SF-12 身体的スコア（18 歳以上対象）				
N	9	5	4	5
ベースラインの中央値	30.57	30.57	38.53	41.94
Day 29 の中央値（変化量）	47.26 (12.49)	47.82 (12.07)	46.46 (12.91)	55.57 (13.26)
Week 17 の中央値（変化量）	50.02 (6.67)	52.00 (6.67)	48.82 (9.46)	57.71 (13.35)
AIDAI スコア				
N	37	18	19	19
ベースラインの中央値	2.63	2.08	2.86	1.25
Week 2 の中央値（変化量）	0.57 (−1.79)	0.21 (−1.78)	1.00 (−1.86)	2.29 (0.14)
Week 5 の中央値（変化量）	0.29 (−1.84)	0.27 (−1.69)	0.43 (−1.84)	0.86 (−0.84)
Week 16 の中央値（変化量）	0.40 (−1.55)	0.29 (−1.50)	0.83 (−1.89)	0.14 (−0.88)

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.12，Table 14.2-3.12a，Table 14.2-3.15，Table 14.2-3.15a，Table 14.2-3.16，Table 14.2-3.16a
ベースライン及び投与後のスコアがある被験者を対象に，各評価時点の中央値及びベースラインからの変化量（中央値）を算出した。
AIDAI は，被験者本人が毎日入力し，各週の平均スコアを算出した。

投与中断・投与頻度低減期

カナキヌマブを投与した再ランダム化時の 150 mg q8w 群，並びに Week 17～40 の累積投与量別（600 mg 未満，600 mg 以上 1200 mg 未満，1200 mg 以上）の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコアの結果を Table 4-11 に示す。AIDAI の評価期間は，Month 5（ベースライン）から Month 9（終了時点）とした。なお，CHQ-PF50 及び SF-12 の評価対象となった患者数が少ないため，結果の解釈には留意が必要である。

150 mg q8w 群では，CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコアは Week 17 と比べ減少（悪化），AIDAI スコアは Month 5 に比べて Month 9 で増加（悪化）した。

同様に，CHQ-PF50 スコアの心理社会的健康スコアも Week 17 に比べて Week 41 で減少し，SF-12 の精神的スコアはわずかに減少した。

累積用量別では，CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコアは，600 mg 未満では Week 17 に比べて Week 41 で減少し，600 mg 以上 1200 mg 未満では大きな変化なく，1200 mg 以上では増加した。SF-12 スコアの身体的スコア及び AIDAI スコアは，1200 mg 以上でそれぞれ増加（改善），減少（改善）し，それ以外の累積用量別では大きな変化はなく，QOL の改善が維持された（2.7.3-3.2.1.2.8 項）。

Table 4-11 HIDS の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコア（N2301 試験：FAS）

評価項目	再ランダム化時の投与群	増量なし	Week 17-40 の累積投与量		
評価時点	150 mg q8w 群	150 mg q8w 群	< 600 mg	600 - < 1200 mg	≥ 1200 mg
CHQ-PF50 身体的健康スコア（5 歳超 18 歳未満対象）					
N	4	2	8	15	7
Week 17 の中央値	48.077	48.077	52.897	36.759	24.590
Week 29 の中央値（変化量）	52.928 (4.089)	56.718 (9.391)	49.806 (−1.648)	40.044 (−5.051)	29.014 (−0.656)
Week 41 の中央値（変化量）	35.873 (−11.567)	47.431 (−0.646)	48.496 (−5.516)	46.619 (3.145)	37.717 (6.139)
SF-12 身体的スコア（18 歳以上対象）					
N	2	1	5	11	1
Week 17 の中央値	40.030	32.240	56.060	52.380	46.930
Week 29 の中央値（変化量）	50.280 (10.250)	48.360 (16.120)	58.140 (0.430)	52.200 (3.810)	43.780 (−3.150)
Week 41 の中央値（変化量）	33.340 (−6.690)	47.210 (14.970)	57.710 (0.260)	50.675 (−2.500)	53.790 (6.860)
AIDAI スコア					
N	6	3	14	33	14
Month 5（中央値）	5.167	5.167	4.276	10.000	16.034
Month 7（中央値）	6.308	1.824	2.324	10.667	21.036
Month 9（中央値）	22.448	24.603	2.138	9.538	7.750

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.12b，Table 14.2-3.15b，Table 14.2-3.16b
AIDAI は，被験者本人が毎日入力し，1 ヵ月ごとに合計スコアを算出した。

4.3.4.8 発熱

探索的評価項目として発熱を評価した。ベースラインで発熱が認められた被験者は 150 mg q4w 群（N = 37）で 22 名，プラセボ群の（N = 35）で 20 名であった。Kaplan-Meier 法で推定した消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は 150 mg q4w 群 2.0（推定されず）日，プラセボ群 3.5（2.0，5.0）日であった（2.7.3-3.2.1.2.7 項）。

4.3.5 crFMF に対する有効性

4.3.5.1 主要評価項目：寛解率

FAS について，Week 16 の寛解率は 150 mg q4w 群 61.29%（19 名），プラセボ群 6.25%（2 名）であり，寛解率の投与群間差（150 mg q4w 群 − プラセボ群）は 55%であった。プラセボ群に対

する 150 mg q4w 群のオッズ比（95%信頼区間）は 23.75（4.38，227.53）であり，プラセボ群に対する 150 mg q4w 群の優越性が示された（p＜0.0001，Fisher's exact 検定）（2.7.3-3.2.1.3.1 項）。

なお，Day 15 に index flare の寛解が得られた被験者の割合は 150 mg q4w 群で 80.65%（25/31 名），プラセボ群で 31.25%（10/32 名）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で高かった。なお，盲検下で追加投与した被験者は，Day 15 に index flare の寛解が得られなかったこととし，非寛解として取り扱った。また，二重盲検期を通じて，Day 15 に index flare の寛解が得られた後に再燃した被験者数は，150 mg q4w 群で 3 名（9.7%）と少なかった。再燃回数はほとんどの被験者が 1 回であり，その内訳は 150 mg q4w 群で 1 回が 3 名であった。なお，これらの被験者は主解析で非寛解例として扱った（2.7.3-3.2.1.3.1 項）。

4.3.5.2 副次評価項目：臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化

FAS について，副次評価項目である臨床的寛解（PGA＜2），血清学的寛解（CRP≦10 mg/L），血清アミロイド A の正常化（≦10 mg/L）の結果を Table 4-12 に示す。

Week 16 に臨床的寛解を示した被験者の割合は，150 mg q4w 群 64.52%，プラセボ群 9.38%，血清学的寛解はそれぞれ 67.74%，6.25%，血清アミロイド A の正常化はそれぞれ 25.81%，0.0%であった。血清アミロイド A の正常化を示した被験者の割合に投与群間で有意差はみられなかったが，臨床的寛解及び血清学的寛解を示した被験者の割合はプラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で有意に高かった（2.7.3-3.2.1.3.2 項）。

Table 4-12 crFMF の臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化（N2301 試験：Week 16，FAS）

	150 mg q4w 群 n/M (%)	プラセボ群 n/M (%)	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
臨床的寛解（PGA＜2）	20/31 (64.52)	3/32 (9.38)	16.96 (4.15, 69.21)	＜0.0001*
血清学的寛解（CRP≦10 mg/L）	21/31 (67.74)	2/32 (6.25)	29.78 (5.86, 151.31)	＜0.0001*
血清アミロイド A の正常化（≦10 mg/L）	8/31 (25.81)	0/32 (0.00)	17.46 (0.92, 332.92)	0.0286

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-2.2.1，Table 14.2-2.4.1，Table 14.2-2.6.1

n：反応基準に合致した被験者数，M：評価可能被験者数

CI：信頼区間

* 階層的検定手順に基づき，疾患別に投与群とベースライン値を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果，有意水準 0.025（片側）で有意

4.3.5.3 副次評価項目：Week 40 の寛解率

被験者数は 150 mg q8w 群 9 名，プラセボ群 10 名と少なかった。

Re-RAN について，Week 40 に寛解が得られた被験者数は 150 mg q8w 群（N＝9）で 7 名（77.8%），プラセボ群（N＝10）で 3 名（30.0%）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 群で

多かった。なお，閉検定手順に基づき，プラセボに対するカナキヌマブの優越性は検証しなかった。

再燃した被験者数は，150 mg q8w 群で 1 名（11.1%），プラセボ群で 6 名（60.0%）と，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 群で少なかった。再燃回数は，いずれの投与群の被験者も 1 回であった（2.7.3-3.2.1.3.3 項）。

4.3.5.4 医師による全般評価

二重盲検期

医師による全般評価は Table 4-13 に示すように，治験薬投与開始後に改善した。

150 mg q4w 群（N = 31）では，ベースラインでは全被験者の 9 割が中等度又は重度であった。Day 15 でほとんどの被験者が症状なし（64.5%，20 名）又は軽微（22.6%，7 名）に改善し，Week 17（二重盲検期最終評価時）まで維持された［症状なし 74.2%（23 名），軽微 19.4%（6 名）］。Week 17 で中等度の被験者は 1 名のみであり，重度はいなかった（2.7.3-3.2.1.3.6 項）。

Table 4-13 crFMF の 150 mg q4w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 16, FAS）

評価時点	評価例数	医師による全般評価				
		症状なし n (%)	軽微 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
ベースライン	31	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.7)	17 (54.8)	11 (35.5)
Day 15	31	20 (64.5)	7 (22.6)	2 (6.5)	1 (3.2)	1 (3.2)
Day 29	30	19 (63.3)	8 (26.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
Week 17	31	23 (74.2)	6 (19.4)	1 (3.2)	1 (3.2)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.3a

投与中断・投与頻度低減期

医師による全般評価を Table 4-14 に示す。

150 mg q8w 群（N = 9）で Week 25 に 1 名，Week 33 に 3 名が軽度であった以外は，投与中断・投与頻度低減期を通じて全員が軽微以下であった（2.7.3-3.2.1.3.6 項）。

Table 4-14 crFMF の 150 mg q8w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 40, FAS）

投与群	評価時点	評価例数	医師による全般評価				
			症状なし n (%)	軽微 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	重度 n (%)
150 mg q8w	Week 25	9	7 (77.8)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 33	9	6 (66.7)	0 (0.0)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 41	9	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.3b

4.3.5.5 CRP の推移

二重盲検期

CRP は治験薬投与開始後にベースラインと比べて減少した。150 mg q4w 群（N = 31）では，ベースライン値［中央値（最小～最大），以下同様］の 120.0（20.0～503.1）mg/L から，Day 15 で 3.9（0.2～153.4）mg/L に減少し，Week 17（二重盲検期最終評価時）まで大きな変動はなかった［3.8（0.4～12.5）mg/L］。Week 17 に CRP が 10 mg/L 以下であった被験者の割合は 93.5%（29 名）と高かった。

増量有無別でも，いずれの投与群でもベースラインから投与開始後に減少し，Week 17 の CRP の中央値（最小～最大）は，150 mg q4w 継続（n = 21）で 3.8（0.4～10.0）mg/L，150-300 mg q4w 増量（n = 10）で 5.2（0.8～12.5）mg/L，プラセボ-150 mg q4w 増量（n = 22）で 2.6（0.2～71.0）mg/L，及びプラセボ-150-300 mg q4w 増量（n = 5）で 4.0（1.5～13.3）mg/L であった。Week 17 に CRP が ≤ 10 mg/L の被験者の割合は，150 mg q4w 継続で 100.0%（21 名），150-300 mg q4w 増量で 80.0%（8 名），プラセボ-150 mg q4w 増量で 77.3%（17 名），及びプラセボ-150-300 mg q4w 増量で 80.0%（4 名）であった（2.7.3-3.2.1.3.5 項，2.7.3-Table 6-4，2.7.3-Table 6-5）。

投与中断・投与頻度低減期

CRP（中央値）は，投与中断・投与頻度低減期の開始時（Week 17）及び終了時（Week 41）にいずれも正常範囲内（10 mg/L 以下）であり，投与中断・投与頻度低減期を通じて低値であった。

150 mg q8w 群（N = 9）の CRP［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，Week 17 の 2.97（0.6～9.2） mg/L から，Week 41 で 6.41（0.6～13.2） mg/L と低値で推移し，投与中断・投与頻度低減期を通じて正常範囲内を維持した。Week 17，Week 41 に CRP が 10 mg/L 以下であった被験者の割合はそれぞれ 100.0%（9 名），77.8%（7 名）であった。

いずれの累積投与量別でも，CRP（中央値）は，投与中断・投与頻度低減期を通じて低値で推移し，600 mg 未満（N = 27）の Week 17，Week 41 でそれぞれ 2.96（0.2～71.0） mg/L，3.60（0.2～176.3） mg/L，600 mg 以上 1200 mg 未満（N = 16）でそれぞれ 4.96（0.2～128.0） mg/L，4.80（0.7～52.0） mg/L，1200 mg 以上（N = 5）でそれぞれ 2.00（0.8～7.0） mg/L，6.40（0.9～14.6） mg/L であった。また，CRP が 10 mg/L 以下であった被験者の割合は，600 mg 未満の Week 17，Week 41 ではそれぞれ 85.2%（23 名），74.1%（20 名），600 mg 以上 1200 mg 未満ではそれぞれ 68.8%（11 名），81.3%（13 名），1200 mg 以上ではそれぞれ 100.0%（5 名），60.0%（3 名）であった（2.7.3-3.2.1.3.5 項，2.7.3-Table 6-10，2.7.3-Table 6-11）。

4.3.5.6 血清アミロイド A の推移

二重盲検期

血清アミロイド A は治験薬投与開始後にベースラインと比べて減少した。150 mg q4w 群（N = 31）では，ベースラインの 691.0（77.0～10856.0）mg/L［中央値（最小～最大），以下同様］から，Day 15 で 20.0（4.0～165.0）mg/L に減少し，Week 17（二重盲検期最終評価時）まで大きな変動はなかった［27.0（4.0～362.0）mg/L］。Week 17 に血清アミロイド A が 10 mg/L 以下であった被験者は 8 名（25.8%）であった。

増量有無別でも，いずれの投与群でもベースラインから投与開始後に減少し，Week 17 の血清アミロイド A の中央値（最小～最大）は，150 mg q4w 継続（n = 21）で 15.0（4.0～362.0） mg/L，150-300 mg q4w 増量（n = 10）で 36.5（19.0～159.0） mg/L，プラセボ-150 mg q4w 増量（n = 22）で 12.5（4.0～1602.0） mg/L，プラセボ-150-300 mg q4w 増量（n = 5）で 32.0（3.0～70.0）mg/L であった。Week 17 に血清アミロイド A が≤ 10 mg/L の被験者の割合は，150 mg q4w 継続で 38.1%（8 名），150-300 mg q4w 増量で 0.00%，プラセボ-150 mg q4w 増量で 40.9%（9 名），プラセボ-150-300 mg q4w 増量で 40.0%（2 名）であった（2.7.3-3.2.1.3.5 項，2.7.3-Table 6-6，2.7.3-Table 6-7）。

投与中断・投与頻度低減期

血清アミロイド A（中央値）は，150 mg q8w 群で投与中断・投与頻度低減期の開始時（Week 17）と比べて終了時（Week 41）でやや増加した。累積投与量別では 600 mg 未満，600 mg 以上 1200 mg 未満で大きな変動はなかったが，1200 mg 以上で増加した。

150 mg q8w 群（N = 9）の血清アミロイド A［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，Week 17 の 14.00（4.0～52.0） mg/L から，Week 41 で 37.00（4.0～96.0） mg/L とわずかに増加した。Week 17，Week 41 に血清アミロイド A が 10 mg/L 以下であった被験者の割合はそれぞれ 44.4%（4 名），22.2%（2 名）であった。

累積投与量別では，血清アミロイド A（中央値）は，600 mg 未満，600 mg 以上 1200 mg 未満で投与中断・投与頻度低減期を通じて大きな変動はなかったが，1200 mg 以上で増加した。血清アミロイド A［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，600 mg 未満（N = 27）の Week 17，Week 41 でそれぞれ 13.00（3.0～1602.0） mg/L，18.00（4.0～2011.0） mg/L，600 mg 以上 1200 mg 未満（N = 16）でそれぞれ 35.00（4.0～523.0） mg/L，29.00（4.0～706.0） mg/L，1200 mg 以上（N = 5）でそれぞれ 10.00（4.0～44.0） mg/L，65.00（6.0～168.0） mg/L であった。また，血清アミロイド A が 10 mg/L 以下であった被験者の割合は，600 mg 未満の Week 17，Week 41 でいずれも 37.0%（10 名），600 mg 以上 1200 mg 未満ではいずれも 25.0%（4 名），1200 mg 以上でそれぞれ 60.0%（3 名），40.0%（2 名）であった（2.7.3-3.2.1.3.5 項，2.7.3-Table 6-12，2.7.3-Table 6-13）。

4.3.5.7 患者報告アウトカム

二重盲検期

カナキヌマブを投与した初回ランダム化時の 150 mg q4w 群，並びに 150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量，及びプラセボ-150 mg q4w 増量の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコアの結果を Table 4-15 に示す。

いずれの投与群でも治験薬投与開始後に CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコアはベースラインと比べ増加，AIDAI スコアはベースラインと比べ減少し，QOL の改善が認められた。150 mg q4w 群のスコアの中央値は，SF-12 スコアの身体的スコア，CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコアいずれも Day 29 までにベースラインと比べて増加，AIDAI は Week 2 にベースラインと比べて減少し，その後，二重盲検期最終評価時まで大きな変化なく維持された。

一方，CHQ-PF50 スコアの心理社会的健康スコア，SF-12 の精神的スコアは，ベースラインと Week 17（二重盲検期最終評価時）で大きな変化はなかった（2.7.3-3.2.1.3.8 項）。

Table 4-15 crFMF の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコア（N2301 試験：FAS）

	初回ランダム化時の投与群	再燃なし	再燃あり	
評価項目 評価時点	150 mg q4w 群	150 mg q4w 継続	150-300 mg q4w 増量	プラセボ-150 mg q4w 増量
CHQ-PF50 身体的健康スコア（5 歳超 18 歳未満対象）				
N	12	9	3	10
ベースラインの中央値	24.8	26.8	13.2	23.5
Day 29 の中央値（変化量）	48.6 (24.4)	49.8 (23.4)	47.4 (34.2)	38.7 (7.7)
Week 17 の中央値（変化量）	43.1 (22.8)	43.3 (17.7)	40.6 (27.1)	50.6 (15.0)
SF-12 身体的スコア（18 歳以上対象）				
N	17	11	6	12
ベースラインの中央値	38.74	37.91	41.31	36.46
Day 29 の中央値（変化量）	45.87 (10.39)	47.54 (11.83)	45.38 (8.56)	42.97 (10.40)
Week 17 の中央値（変化量）	47.76 (6.69)	48.30 (9.07)	42.70 (−1.72)	53.41 (12.79)
AIDAI スコア				
N	31	21	10	22
ベースラインの中央値	2.38	1.75	2.69	2.50
Week 2 の中央値（変化量）	0.76 (−1.16)	0.64 (−1.31)	1.23 (−0.67)	1.83 (−0.66)
Week 5 の中央値（変化量）	0.60 (−1.50)	0.60 (−1.27)	0.52 (−1.63)	0.00 (−1.25)
Week 16 の中央値（変化量）	0.43 (−1.71)	0.16 (−1.37)	0.80 (−2.14)	0.07 (−2.00)

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.12，Table 14.2-3.12a，Table 14.2-3.15，Table 14.2-3.15a，Table 14.2-3.16，Table 14.2-3.16a
ベースライン及び投与後のスコアがある被験者を対象に，各評価時点の中央値及びベースラインからの変化量（中央値）を算出した。
AIDAI は，被験者本人が毎日入力し，各週の平均スコアを算出した。

投与中断・投与頻度低減期

カナキヌマブを投与した再ランダム化時の 150 mg q8w 群，並びに Week 17～40 の累積投与量別（600 mg 未満，600 mg 以上 1200 mg 未満，1200 mg 以上）の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコアの結果を Table 4-16 に示す。AIDAI の評価期間は，Month 5（ベースライン）から Month 9（終了時点）とした。なお，CHQ-PF50 及び SF-12 の評価対象となった患者数が少ないため，結果の解釈には留意が必要である。

150 mg q8w 群では，Week 17 から Week 41 で CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア及び SF-12 スコアの身体的スコアに変化なく，AIDAI スコアは Month 5 に比べて Month 9 で減少（改善）した。CHQ-PF50 スコアの心理社会的健康スコア，SF-12 の精神的スコアは，Week 17 に比べて Week 41 で大きな変化はなかった。

累積用量別では，CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコアに Week 17 に比べて Week 41 で大きな変化なく，QOL の改善が維持された。AIDAI スコアは，Month 5 に比べて Month 9 で減少した（2.7.3-3.2.1.3.8 項）。

Table 4-16 crFMF の CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコア，AIDAI スコア（N2301 試験：FAS）

評価項目	再ランダム化時の投与群	増量なし	Week 17-40 の累積投与量		
評価時点	150 mg q8w 群	150 mg q8w 群	< 600 mg	600 - < 1200 mg	≥ 1200 mg
CHQ-PF50 身体的健康スコア（5 歳超 18 歳未満対象）					
N	5	3	10	8	2
Week 17 の中央値	51.643	51.643	51.113	41.771	37.271
Week 29 の中央値（変化量）	41.468 (1.022)	-	-	43.919 (1.022)	29.257 (1.827)
Week 41 の中央値（変化量）	52.727 (−0.125)	52.727 (1.156)	49.963 (1.875)	50.115 (1.815)	41.714 (4.470)
SF-12 身体的スコア（18 歳以上対象）					
N	4	4	16	8	1
Week 17 の中央値	56.395	56.395	50.510	39.090	44.480
Week 29 の中央値（変化量）	57.710 (0.000)	57.710 (0.000)	51.470 (0.450)	43.610 (10.900)	-
Week 41 の中央値（変化量）	56.325 (−0.070)	56.325 (−0.070)	49.170 (−0.990)	48.820 (1.490)	44.720 (0.240)
AIDAI スコア					
N	9	7	27	16	5
Month 5（中央値）	3.000	3.000	4.043	32.792	33.385
Month 7（中央値）	4.674	4.000	6.975	23.517	22.298
Month 9（中央値）	1.000	0.000	1.722	24.586	0.000

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.12b，Table 14.2-3.15b，Table 14.2-3.16b
AIDAI は，被験者本人が毎日入力し，1 ヵ月ごとに合計スコアを算出した。

4.3.5.8 発熱

探索的評価項目として発熱を評価した。ベースラインで発熱が認められた被験者は，150 mg q4w 群（N = 31）で 6 名，プラセボ群の（N = 32）で 9 名であった。Kaplan-Meier 法で推

定した消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は 150 mg q4w 群 2.0（2.0，3.0）日，プラセボ群 3.0（2.0，4.0）日であった（2.7.3-3.2.1.3.7 項）。

なお，PoC 試験の結果は[2.7.3-3.2.2 項]に示す。TRAPS（D2203 試験，N＝20）で，主要評価項目とした Day 15 に完全寛解又はほぼ寛解した被験者の割合は 95.0%（19 名）であった。HIDS（D2402 試験，N =9）で，主要評価項目とした治療期 6 ヵ月間の再燃回数の中央値（最小値～最大値）は 0.0（0～2）回であり，投与開始前［5.0（3～12）回］に比べ減少した。crFMF（D2204 試験，N＝7，DTR01 試験，N＝9）で，主要評価項目とした治療期 3 ヵ月間の再燃頻度が投与開始前と比べ 50%以上減少した被験者の割合は，D2204 試験で 85.7%（6 名），DTR01 試験で 100%（9 名）であった。いずれの試験でもカナキヌマブの効果が示され，ほとんどの被験者で再燃がコントロールされた。

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 部分集団での検討

N2301 試験の主要評価項目（寛解率）及び副次評価項目（臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化）に対して，年齢（18 歳未満，18 歳以上），生物製剤の前治療（有，無），コルヒチンの併用（有，無；crFMF のみ対象）別の部分集団解析を実施した。一部の部分集団では被験者数が少なく，結果の解釈に注意を要するが，いずれの部分集団でもカナキヌマブの効果が一貫して認められた。また，被験者数が極めて少ないが，非ランダム化群に組み入れられた，2 歳未満の HIDS，non-exon10 crFMF でもカナキヌマブ投与後に改善が認められた。

年齢別

TRAPS 及び crFMF では，年齢別（18 歳未満，18 歳以上）のいずれの部分集団でも，150 mg q4w 群でプラセボ群より寛解率が高く，臨床的寛解（PGA＜2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L），血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合でも同様であった。

HIDS では，18 歳以上の被験者数は各群 9 名と少なかった。18 歳未満では，150 mg q4w 群でプラセボ群より寛解率が高く，臨床的寛解（PGA＜2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L），血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合でも同様であった（2.7.3-3.3.1 項，2.7.3-Table 6-8）。

Table 4-17　年齢別の寛解率（N2301 試験：Week 16，FAS）

	18 歳未満		18 歳以上	
疾患	150 mg q4w 群 n/M (%)	プラセボ群 n/M (%)	150 mg q4w 群 n/M (%)	プラセボ群 n/M (%)
TRAPS	5/14 (35.71)	1/13 (7.69)	5/8 (62.50)	1/11 (9.09)
HIDS	9/28 (32.14)	2/26 (7.69)	4/9 (44.44)	0/9 (0.00)
crFMF	10/14 (71.43)	1/15 (6.67)	9/17 (52.94)	1/17 (5.88)

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.10

n：寛解が得られた被験者数，M：評価可能被験者数

また，非ランダム化群に組み入れられた 2 歳未満の患者 2 名のうち 1 名（被験者番号 5003005，HIDS，1 歳，男性，白人）は，Day 15 の CRP がベースラインから 40%以上減少したものの，index flare の寛解が得られず，Day 29 に 300 mg に増量した。増量後，CRP 及び血清アミロイド A が減少し，Week 17 の医師による全般評価は症状なし，CRP 及び血清アミロイド A は正常範囲内（10 mg/L 以下）に復した。投与中断・投与頻度低減期に移行後，300 mg q4w から 300 mg q8w に変更した。Week 41 まで再燃せず，Week 41 の医師による全般評価は症状なし，CRP 及び血清アミロイド A は正常範囲内（10 mg/L 以下）であった。

残りの 1 名（被験者番号 2504002，HIDS，1 歳，男性，日本人）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，汎血球減少症）により試験を中止した。なお，中止前の有効性の評価では，CRP がベースラインの 117 mg/L から Day 15 で 19 mg/L，Day 29 で 25 mg/L，Day 45（最終評価時点）で 21 mg/L，血清アミロイド A がベースラインの 823 mg/L から Day 15 で 153 mg/L，Day 29 で 242 mg/L，Day 45 で 61 mg/L に減少し，改善を示した（2.7.3-3.3.1 項）。

生物学的製剤による前治療有無別

生物学的製剤による前治療有りの被験者は，TRAPS，HIDS，crFMF のいずれでも少なかった。生物製剤による前治療無しの部分集団では，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で寛解率が高く，臨床的寛解（PGA＜2），血清学的寛解（CRP≦10 mg/L），血清アミロイド A の正常化（≦10 mg/L）を示した被験者の割合でも同様であった（2.7.3-3.3.2 項，2.7.3-Table 6-9）。

Table 4-18　生物学的製剤による前治療有無別の寛解率（N2301 試験：Week 16，FAS）

	生物学的製剤による前治療有		生物学的製剤による前治療無	
疾患	150 mg q4w 群 n/M (%)	プラセボ群 n/M (%)	150 mg q4w 群 n/M (%)	プラセボ群 n/M (%)
TRAPS	4/8 (50.00)	1/8 (12.50)	6/14 (42.86)	1/16 (6.25)
HIDS	1/9 (11.11)	0/4 (0.00)	12/28 (42.86)	2/31 (6.45)
crFMF	4/7 (57.14)	0/8 (0.00)	15/24 (62.50)	2/24 (8.33)

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.3

n：寛解が得られた被験者数，M：評価可能被験者数

コルヒチンの併用有無別（crFMF）

crFMF のほとんど（63 名中 55 名，約 87%）の被験者が，二重盲検期中にコルヒチンを併用した。コルヒチンの併用有りの部分集団では，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で寛解率が高く［150 mg q4w 群 62.07%（29 名中 18 名），プラセボ群 0.00%（26 名中 0 名）］，臨床的寛解（PGA < 2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L），血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合でも同様であった（2.7.3-3.3.3 項）。

non-exon10 crFMF

非ランダム化群に組み入れられた non-exon10 crFMF は 2 名ともに 20 歳代の日本人女性であり，コルヒチン治療をしているにもかかわらず再燃するかコルヒチンに不耐容の患者であった。2 名とも Day 15 に index flare の寛解が得られ，Week 16 までに再燃しなかった。また，Week 17 の医師による全般評価は軽微，CRP 及び血清アミロイド A は正常範囲内（10 mg/L 以下）に減少した。いずれの被験者も二重盲検期間中に，150 mg q4w を継続した（2.7.3-3.3.4 項）。

投与中断・投与頻度低減期に移行した 2 名は，150 mg q4w から 150 mg q8w に変更した。いずれの被験者も Week 41 まで再燃せず，Week 41 の医師による全般評価は軽微以下，CRP 及び血清アミロイド A は正常範囲内（10 mg/L 以下）であった。

日本人部分集団

ランダム化群に組み入れられた日本人被験者は，TRAPS が 6 名，HIDS が 1 名，crFMF が 1 名であった。全員が治験薬を投与され，二重盲検期を完了した。本項ではこれらの被験者の有効性の結果を要約する。個々の被験者の有効性の結果の詳細は[2.7.3-Table 3-40～Table 3-42]に示す。また，非ランダム化群に non-exon10 crFMF が 2 名，2 歳未満の HIDS が 1 名組み入れられた。これら被験者での有効性の結果の要約は前項に示した。

- **TRAPS**

TRAPS の 6 名（150 mg q4w 群 2 名，プラセボ群 4 名）の被験者背景は，年齢（18 歳未満が 2 名，18 歳以上が 4 名），性別（男性 2 名，女性 4 名），生物製剤による前治療（有り 1 名，無し 5 名）であり，生物製剤の内容はエタネルセプトであった。

150 mg q4w 群の 2 名中 1 名（150 mg q4w 継続）は寛解した。また，全 6 名中 4 名（150-300 mg q4w 増量 1 名，プラセボ-150 mg q4w 増量 3 名）は Day 8～28 に追加投与を受け，Week 17（二重盲検期最終評価時）に臨床的寛解（PGA < 2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L），血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）が認められた。残る 2 名のうち，1 名（150 mg q4w 継続）では Week 17 で臨床的寛解（PGA < 2）及び血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L）が認められ，医師による全般評価は症状なしであったが，血清アミロイド A は 26 mg/L であった。他の 1 名（プラセボ-150 mg q4w 増量）では，Week 17 で臨床的寛解（PGA < 2）が認められ，医師による全般評価は症状なしであったが，CRP は 22.5 mg/L，血清アミロイド A は 89 mg/L であった。

投与中断・投与頻度低減期に移行した 6 名中カナキヌマブ寛解例の 1 名が，150 mg q8w 群に再ランダム化された。本被験者は，Week 41 まで再燃せず，Week 41 の医師による全般評価は症状なし，CRP は 1.50 mg/L，血清アミロイド A は 16 mg/L であった。

残りの 5 名は，投与中断・投与頻度低減期に二重盲検期終了時の用量で 8 週間隔投与に変更した（150 mg q8w 4 名，300 mg q8w 1 名）。5 名全員が Week 41 まで再燃しなかった。5 名中 3 名（いずれも 150 mg q8w）は，Week 41 の医師による全般評価は軽微以下，CRP 及び血清アミロイド A は正常範囲内（10 mg/L 以下）又は低値であった。残りの 2 名のうち 1 名（150 mg q8w）は，Week 41 の医師による全般評価は軽度，CRP 及び血清アミロイド A は正常範囲内（10 mg/L 以下）であり，1 名（300 mg q8w）は，Week 41 の医師による全般評価は軽度，CRP は 65.00 mg/L，血清アミロイド A は 99 mg/L であった。

- **HIDS**

HIDS の 1 名（プラセボ群）の被験者背景は，年齢 12 歳，女性，生物製剤による前治療無しであった。本被験者は Day 8～28 に追加投与を受け（プラセボ-150 mg q4w 増量），Week 17 に臨床的寛解（PGA < 2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L），血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）が認められた。投与中断・投与頻度低減期に移行し，150 mg q4w から 150 mg q8w に変更後，Week 41 まで再燃しなかった。Week 41 の医師による全般評価は症状なし，CRP は 30.00 mg/L，血清アミロイド A は 36 mg/L であった。

- **crFMF**

crFMF の 1 名（プラセボ群）の被験者背景は，年齢 18 歳，男性，生物製剤による前治療無し，コルヒチンの併用有（1 日 2 回 1 mg/回投与）であった。本被験者は Day 8～28 に追加投与を受け（プラセボ-150 mg q4w 増量），Week 17 に臨床的寛解（PGA < 2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L），血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）が認められた。投与中断・投与頻度低減期に移行し，150 mg q4w から 150 mg q8w に変更後，Week 41 まで再燃しなかった。Week 41 の医師による全般評価は症状なし，CRP は 26.00 mg/L，血清アミロイド A は 13 mg/L であった。

以上に示したとおり，ランダム化群に組み入れられた日本人の TRAPS，HIDS，crFMF に対して，カナキヌマブ 150 mg から 300 mg の範囲で症状及び炎症マーカーに改善が認められた。

また，前項に示した non-exon10 crFMF に対しても 150 mg の投与により有効性が示された。2 歳未満の日本人 HIDS は有害事象のために治験薬の投与を中止したため投与期間が十分ではないが，150 mg の投与開始後に CRP 及び血清アミロイド A の値が減少し，改善が認められた。

4.4.2 特別な患者集団での検討

肝機能障害患者，腎機能障害患者等の特別患者集団を対象とした試験は実施しなかった。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

比較対照試験である N2301 試験では，カナキヌマブの効果の持続を評価する投与中断・投与頻度低減期（24 週間），カナキヌマブの長期安全性及び有効性を評価する非盲検期（72 週間）を設定しているが，本申請時点でこれらの結果は得られていなかった。申請後，投与中断・投与頻度低減期（24 週間）の結果が得られたため，二重盲検期（16 週間）を含めた 40 週までの結果を示す。また，完了した 2 つの非対照試験（D2203 試験及び D2402 試験）で得られた投与中断期及び長期投与期の結果を示す。

4.5.1 比較対照試験

N2301 試験

TRAPS，HIDS，crFMF のいずれの疾患でも，CRP 及び血清アミロイド A は，カナキヌマブ投与開始後 Week 16 まで，150 mg q4w 継続及び 150-300 mg q4w 増量でベースライン（Day 1）と比べて減少した。また，Week 17 以降，150 mg q8w 群及びカナキヌマブの累積投与量別（600 mg 未満，600 mg 以上 1200 mg 未満，1200 mg 以上；いずれも 150 mg 又は 300 mg の 4 週又は 8 週間隔投与）で，CRP 及び血清アミロイド A は，Week 16 終了時の低値を Week 40 まで維持した（2.7.3-5.2 項）。

4.5.2 非対照試験

TRAPS（D2203 試験）

D2203 試験では，TRAPS（N = 20）を対象とし，4 ヵ月の治療期の後，最長 5 ヵ月の投与中断期，最長 24 ヵ月の長期投与期を設定した。

投与中断期では 20 名全員が再燃した。Kaplan-Meier 法で推定した治療期の最終投与から投与中断期に再燃するまでの期間の中央値は 91.5 日（95%信頼区間：65.0 日，117.0 日）であった。

FAS の 20 名のうち，長期投与期で再燃した被験者は 7 名であった。7 名のうち 4 名は 2 回以上（3 名は 2 回，1 名は 4 回）の再燃が認められ，残りの 3 名は再燃時にレスキュー治療を要した。長期投与期に再燃した 7 名のうち 5 名では，再燃後にカナキヌマブの用量が 300 mg に増量されたが，残りの 2 名ではカナキヌマブの用量は変更されなかった（2.7.3-5.1 項，2.7.3-5.2 項）。

HIDS（D2402 試験）

D2402 試験では，HIDS（N = 9）を対象とし，6 ヵ月の治療期の後，最長 6 ヵ月の投与中断期，最長 24 ヵ月の長期投与期を設定した。

投与中断期では 9 名中 7 名が再燃した。残りの 2 名は治療期の最終投与から投与中断期終了まで再燃しなかった。Kaplan-Meier 法で推定した治療期の最終投与から投与中断期に再燃するまでの期間の中央値（最小値～最大値）は，110（62～196）日であった。

FAS の 9 名のうち，5 名は 24 ヵ月の長期投与期中に再燃しなかった。長期投与期の最初の 12 ヵ月で再燃した被験者は 4 名であり，再燃回数は 1 回が 3 名，3 回が 1 名であった。後半の 12 ヵ月で再燃した被験者は 2 名であり，2 名とも再燃回数は 1 回であった。長期投与期に再燃した被験者ではカナキヌマブの用量は変更されなかった（2.7.3-5.1 項，2.7.3-5.2 項）。

以上より，TRAPS 及び HIDS で 2 年を越える長期投与によっても多くの被験者でカナキヌマブの効果が維持された。また，カナキヌマブの投与中断後約 3～4 ヵ月は効果の持続が認められた。投与中断後にはほとんどの被験者が再燃したが，ベースラインの状態から著しく悪化することはなかった。

4.6 有効性と用法・用量の関係

4.6.1 有効性と用量

本項では，TRAPS，HIDS，crFMF の疾患別に，以下の解析結果を示し，用量と有効性の関係を評価する。

- 150 mg，4 週間隔投与の有効性
- 300 mg を投与した被験者の割合（Day 8～28 の追加投与又は Day 29 以降の増量）
- 寛解率に対する主解析と探索的解析の結果の比較［Day 8～28 に 300 mg を投与（追加投与）した場合の影響を評価］
- 150 mg q4w 群で 300 mg 投与（追加投与又は増量）後に index flare が寛解した被験者
- 炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A）の増量有無別集計

300 mg を投与した被験者とは，Day 8～28 の 150 mg の追加投与あるいは Day 29 以降に 300 mg に増量 した被験者と定義した。たとえば，Day 8～28 に 150 mg を追加投与した場合，4 週間に投与されるカナキヌマブの曝露量は，初回投与 150 mg と併せて 300 mg となる。Day 29 以降に増量した場合，1 回投与量は 300 mg であり，これを 4 週間隔で投与する。このように，Day 8～28 の追加投与と Day 29 以降の増量はいずれも，4 週間の投与量が 300 mg となる。

寛解率に対する主解析では，150 mg q4w 群で追加投与又は増量した被験者，プラセボ群からカナキヌマブへ切り替えた（増量）被験者，及び Week 16 より前に何らかの理由により試験を中止した被験者は，非寛解（ノンレスポンダー）として取り扱った。また，Day 15 より前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し，主解析では非寛解例として取り扱った。寛解率に対する探索的解析は，データベース固定前に計画し，300 mg への増量効果を評価するために実施した。寛解率に対する探索的解析では，初回ランダム化時の投与群が 150 mg q4w 群で，Day 8～28 に 300 mg に増量し，Day 29 に index flare の寛解が得られ，Day 29 以降も再燃しなかった被験者を主解析の寛解例の定義に追加した上で，FAS を対象に解析し，主解析の寛解率と比較した。

Index flare の寛解では，Day 15 に index flare の寛解が得られず 300 mg を投与（追加投与又は増量）した被験者のうち Day 29 に index flare が寛解した被験者の割合を算出し，追加投与又は増量の効果を評価した。

さらに，HIDS では日本人の小児 1 名に対して臨床研究でカナキヌマブが投与されており，その投与経験も参考とした。

TRAPS

- **150 mg，4 週間隔投与の有効性**

150 mg q4w 群（N = 22）で，寛解率に対する主解析の結果では，寛解率は 45.45%（10 名）であり，プラセボ群に対する 150 mg q4w 群の優越性が示された。また，臨床的寛解（PGA < 2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L），血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合はプラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で有意に高く，投与群間差（150 mg q4w 群 − プラセボ群）はそれぞれ約 41%，約 28%，約 27%であった。この結果から，150 mg，4 週間隔投与の臨床効果はプラセボより優れ，有効な治療であることが示された（4.3.3.1 項，4.3.3.2 項）。

- **300 mg を投与した被験者の割合**

二重盲検期終了時の用量群別の内訳は，150 mg q4w 群の全 22 名中，150 mg q4w 継続が 11 名，150-300 mg q4w 増量が 11 名，プラセボ群の全 24 名中，プラセボ継続が 3 名，プラセボ-150 mg q4w 増量が 19 名，プラセボ-150-300 mg q4w 増量が 2 名であった。150 mg q4w 群の半数の被験者が 300 mg への増量を要した（2.7.3-3.1.2.1 項）。

Day 8～28 に盲検下で追加投与を受けた被験者は，150 mg q4w 群 36.36%（8 名），プラセボ群 75.0%（18 名）であり，二重盲検期の早期に追加投与を受けた被験者は，プラセボと比べて 150 mg q4w 群で少なかった。150 mg q4w 群で Day 15 より前に 300 mg を投与（すなわち 150 mg 追加投与）された被験者は 150 mg q4w 群で 4 名，Day 29 以降に 300 mg を投与された被験者は 150 mg q4w 群で 3 名であった（2.7.3-3.2.1.1 項）。

- **寛解率に対する主解析と探索的解析の比較**

150 mg q4w 群（N = 22）で，寛解率は，主解析の結果では 45.45%（10 名），探索的解析の結果では 72.73%（16 名）であり，主解析と比べてさらに約 27%の被験者が寛解したことから，増量の効果が示された（2.7.3-Table 4-1）。

- **300 mg 投与（追加投与又は増量）後に index flare が寛解した被験者**

150 mg q4w 群で，300 mg へ増量した被験者 11 名のうち，Day 8～28 に 300 mg に追加投与又は増量した被験者は 8 名であった。このうち，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は 5 名（62.5%）であった（2.7.3-4.1.1.2.1 項）。

- **炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A）の増量有無別集計**

CRP，血清アミロイド A は治験薬投与開始後にベースラインと比べて減少した。

150 mg q4w 群では，Week 17 の CRP の中央値（最小～最大）は，150 mg q4w 継続（n = 11）で 5.0（0.5～41.0）mg/L，150-300 mg q4w 増量（n = 11）で 4.6（0.0～51.0）mg/L と，増量の有無を問わず同程度であり，中央値は正常範囲内に改善した（4.3.3.5 項，2.7.3-3.2.1.1.5 項）。Week 17 の血清アミロイド A の中央値（最小～最大）は，150 mg q4w 継続（n = 11）で 5.0（4.0～2529.0）mg/L，150-300 mg q4w 増量（n = 11）で 13.0（4.0～295.0）mg/L であり，150 mg q4w 継続の中央値は正常範囲内に，150-300 mg q4w 増量の中央値は正常値をわずかに上回る程度まで改善した（4.3.3.6 項，2.7.3-3.2.1.1.5 項）。

HIDS

- **150 mg，4 週間隔投与の有効性**

150 mg，4 週間隔投与の有効性 150 mg q4w 群（N = 37）で，寛解率に対する主解析の結果では，寛解率は 35.14%（13 名）であり，プラセボ群に対する 150 mg q4w 群の優越性が示された。また，臨床的寛解（PGA < 2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合も，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で有意に高く，投与群間差（150 mg q4w 群 − プラセボ群）はそれぞれ約 40%，約 35%であった。血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合は，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で高かったが，投与群間で有意差は認められず，150 mg q4w 群で約 1 割に留まった。この結果から，150 mg，4 週間隔投与の臨床効果はプラセボより優れ，有効な治療であるが，炎症マーカーである血清アミロイド A の正常化は一部の被験者に留まり，全身性炎症を十分に改善していない可能性が示唆された（4.3.4.1 項，4.3.4.2 項）。

- **300 mg を投与した被験者の割合**

二重盲検期終了時の増量有無別の内訳は，150 mg q4w 群の全 37 名中，150 mg q4w 継続が 18 名，150-300 mg q4w 増量が 19 名，プラセボ群の全 35 名中，プラセボ継続が 4 名，プラセボ-150 mg q4w 増量が 19 名，プラセボ-150-300 mg q4w 増量が 12 名であり，150 mg q4w 群の半数以上の被験者が増量を要した（2.7.3-3.1.2.1 項）。

Day 8～28 に盲検下での追加投与を受けた被験者は，150 mg q4w 群 32.43%（12 名），プラセボ群 62.86%（22 名）であり，二重盲検期の早期に追加投与を受けた被験者は，プラセボと比べて 150 mg q4w 群で少なかった。150 mg q4w 群で Day 15 より前に 300 mg を投与（すなわち 150 mg 追加投与）された被験者は 150 mg q4w 群で 2 名，Day 29 以降に 300 mg を投与された被験者は 150 mg q4w 群で 7 名であった（2.7.3-3.2.1.2 項）。

- **寛解率に対する主解析と探索的解析の比較**

150 mg q4w 群（N = 37）で，寛解率は，主解析の結果では 35.14%（13 名），探索的解析の結果では 56.76%（21 名）であり，主解析と比べてさらに約 22%の被験者が寛解したことから，増量の効果が示された（2.7.3-Table 4-2）。

- **300 mg 投与（追加投与又は増量）後に index flare が寛解した被験者**

150 mg q4w 群で，300 mg へ増量した被験者 19 名のうち，Day 8～28 に 300 mg に追加投与又は増量した被験者は 12 名，Day 29 に 300 mg に増量した被験者は 3 名であった。このうち，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は 15 名中 4 名（26.7%）であった（2.7.3-4.1.1.2.2 項）。

- **炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A）の増量有無別集計**

CRP，血清アミロイド A は治験薬投与開始後にベースラインと比べて減少した。

150 mg q4w 群では，Week 17 の CRP の中央値（最小～最大）は，150 mg q4w 継続（n = 18）で 5.1（0.5～64.0）mg/L，150-300 mg q4w 増量（n = 19）で 13.5（0.5～140.0）mg/L であり，150 mg q4w 継続の中央値は正常範囲内に，150-300 mg q4w 増量の中央値は正常値をわずかに上回る程度まで改善した（4.3.4.5 項，2.7.3-3.2.1.2.5 項）。Week 17 の血清アミロイド A の中央値（最小～最大）は，150 mg q4w 継続（n = 18）で 40.0（4.0～12000.0）mg/L，150-300 mg q4w 増量（n = 19）で 71.0（4.0～9483.0）mg/m，であり，ベースラインと比べて減少したものの正常値より高く，特に 150-300 mg q4w 増量で高かった（4.3.4.6 項，2.7.3-3.2.1.2.5 項）。

- **日本人の HIDS に対するカナキヌマブ 6 mg/kg の投与経験**

HIDS の小児 1 名を対象に，カナキヌマブの有効性及び安全性を評価する，臨床研究が実施された。本臨床研究計画書では，カナキヌマブは 2 mg/kg を 4 週間隔で皮下投与し，効果不十分と医師が判断した場合には 8 mg/kg の 4 週間隔を上限として増量を可とした。本臨床研究は，ヘルシンキ宣言の精神を遵守して実施された。本研究は医師の要請に基づき，人道的観点より実施された。カナキヌマブはノバルティス社より無償提供し，薬剤以外の医療費（入退院費，検査費用を含む）及び交通費は被験者及びその家族が負担した（2.7.3-1.1.1.5 項）。

カナキヌマブは，2 mg/kg から投与開始し，2 mg/kg を追加投与後，4 mg/kg を 4 週間隔で投与した。4 mg/kg に増量後，疾患活動性の低下及び QOL の改善が認められたため，併用していたプレドニゾロンを減量した。投与開始から約 1 年後に，カナキヌマブ投与開始後初めての再燃が認められ，再燃のために入院を繰り返した。カナキヌマブ投与開始から 2 年以上が経過した後，2015 年 7 月に 6 mg/kg に増量し，2016 年 6 月時点で投与が続けられており，症状の改善が維持されている。カナキヌマブ投与中に発現した有害事象は感染症や胃腸障害等であり，忍容性に問題はないと報告された（2.7.3-4.1.1.2 項，2.7.4-2.1.1.4.1 項）。

crFMF

- **150 mg，4 週間隔投与の有効性**

150 mg q4w 群（N = 31）で，寛解率に対する主解析の結果では，寛解率は 61.29%（19 名）であり，プラセボ群に対する 150 mg q4w 群の優越性が示された。また，臨床的寛解（PGA < 2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合はプラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で有意に高く，投与群間差（150 mg q4w 群 − プラセボ群）はそれぞれ約 55%，約 61%であった。血

清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合では，投与群間に有意差は認められなかったが，投与群間差（150 mg q4w 群 − プラセボ群）は約 26%であり，150 mg q4w 群で高かった。この結果から，150 mg，4 週間隔投与の臨床効果はプラセボより優れ，有効な治療であることが示された（4.3.5.1 項，4.3.5.2 項）。

- **300 mg を投与した被験者の割合**

二重盲検期終了時の増量有無別の内訳は，150 mg q4w 群の全 31 名中，150 mg q4w 継続が 21 名，150-300 mg q4w 増量が 10 名，プラセボ群の全 32 名中，プラセボ継続が 5 名，プラセボ-150 mg q4w 増量が 22 名，プラセボ-150-300 mg q4w 増量が 5 名であった。150 mg q4w 群の約 3 割の被験者が増量を要した（2.7.3-3.1.2.1 項）。

Day 8～28 に盲検下での追加投与を受けた被験者は，150 mg q4w 群 16.13%（5 名），プラセボ群 62.50%（20 名）であり，このうち Day 15 より前に 300 mg を投与（すなわち 150 mg 追加投与）された被験者はプラセボ群で 6 名であり，150 mg q4w 群ではいなかった（2.7.3-3.2.1.3 項）。Day 29 以降に 300 mg を投与された被験者は 150 mg q4w 群で 5 名，プラセボ群で 7 名であった。二重盲検期の早期に追加投与を受けた被験者は，プラセボと比べて 150 mg q4w 群で少なかった。

- **寛解率に対する主解析と探索的解析の比較**

150 mg q4w 群（N = 31）で，寛解率は，主解析の結果では 61.29%（19 名），探索的解析の結果では 70.97%（22 名）であり，主解析と比べてさらに約 10%の被験者が寛解したことから，増量の効果が示された（2.7.3-Table 4-3）。

- **300 mg 投与（追加投与又は増量）後に index flare が寛解した被験者**

150 mg q4w 群で，300 mg へ増量した被験者 10 名のうち，Day 8～28 に 300 mg に追加投与又は増量した被験者は 5 名であった。このうち，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は 3 名であった（2.7.3-4.1.1.2.3 項）。

- **炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A）の増量有無別集計**

CRP，血清アミロイド A は治験薬投与開始後にベースラインと比べて減少した。

150 mg q4w 群では，Week 17 の CRP の中央値（最小～最大）は，150 mg q4w 継続（n = 21）で 3.8（0.4～10.0）mg/L，150-300 mg q4w 増量（n = 10）で 5.2（0.8～12.5）mg/L と，増量の有無を問わず同程度であり，中央値は正常範囲内に改善した（4.3.5.5 項，2.7.3-3.2.1.3.5 項）。

Week 17 の血清アミロイド A の中央値（最小～最大）は，150 mg q4w 継続（n = 21）で 15.0（4.0～362.0） mg/L であり 150 mg q4w 継続の中央値は正常値をわずかに上回る程度まで改善したが，150-300 mg q4w 増量（n = 10）では 36.5（19.0～159.0） mg/L であり，ベースラインと比べて減少したものの正常値より高かった（4.3.5.6 項，2.7.3-3.2.1.3.5 項）。

有効性と用量の関係に関するまとめ

以上に示すとおり，寛解率に対する主解析の結果では，150 mg q4w 群で，プラセボ群と比較して TRAPS では 37%，HIDS では 29%，crFMF では 55%多くの被験者が Week 16 に寛解し，プラ

セボに対する 150 mg q4w の優越性が示された。一方，TRAPS，HIDS では 150 mg q4w 群の半数以上，crFMF では約 3 割の被験者が二重盲検期に 150 mg から 300 mg に増量した。また，寛解率に対する探索的解析及び Day 29 に index flare の寛解を示した被験者の割合の結果から，150 mg から 300 mg への増量によって寛解する被験者が増加することが示された。この結果は，150 mg では再燃のコントロールが得られない患者が存在し，これらの患者に対して早期に 300 mg に増量することで再燃をコントロールできると考える。

CRP，血清アミロイド A の推移でも，150 mg q4w 群で速やかな改善がみられた。一方，150 mg から 300 mg に増量した被験者では，CRP 又は血清アミロイド A が十分に改善しない被験者が存在し，特に HIDS では，Week 17 の CRP，血清アミロイド A ともに正常値より高かった。また，寛解率に対する探索的解析の結果でも，HIDS では寛解率が約 57%であり，TRAPS の約 73%及び crFMF の約 71%と比べて低く，HIDS では 300 mg に増量しても十分に再燃のコントロールが得られない患者が多く存在すると考えた。

CAPS に対する国内承認用法用量は，1 回投与量が最高 600 mg（40 kg 以下では 8 mg/kg）であり，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。この用法用量で承認後に，CAPS に対して実施中の使用成績調査でも，忍容性の問題は報告されていない（2.7.4-6.3.2 項）。

以上から，TRAPS 及び crFMF に対しては，1 回投与量で 150 mg（40 kg 以下では 2 mg/kg）から投与を開始し，個々の患者の状態に応じて 300 mg（40 kg 以下では 4 mg/kg）へ増量し，4 週間隔で投与することで良好な効果が得られると考えた。HIDS に対しても，同じ用量で良好なコントロールが得られる患者が存在する一方で，300 mg への増量でも十分にコントロールできない患者が TRAPS 及び crFMF に比べてより多く存在することが示され，また，臨床研究で 6 mg/kg の 4 週間隔投与でしか疾患活動性を軽減できない患者がいることを踏まえると，HIDS に対しては 6 mg/kg（40 kg 以上では 450 mg），4 週間隔までの用量範囲で増量することが望ましいと考えた。

4.6.2 有効性と用法

本項では，TRAPS，HIDS，crFMF の疾患別に，以下の解析結果を示し，用法と有効性の関係を評価する。

用法は，以下の投与中断・投与頻度低減期の結果に基づき，8 週間隔投与の有効性を検討した。

- Week 40 の寛解率（副次評価項目）
- 再ランダム化時の投与群別，用法用量別の再燃した被験者の割合
- 150 mg q8w 投与から増量した被験者の割合
- 投与中断・投与頻度低減期終了時（又は中止時）に 150 mg q8w より高い用法用量を必要とした被験者の割合

Week 40 の寛解率では，カナキヌマブ 150 mg の 8 週間隔投与でのプラセボに対する優越性を評価することとしていたが，HIDS 及び crFMF では，二重盲検期の副次解析の一つである血清アミ

ロイド A の正常化でカナキヌマブのプラセボに対する優越性が示されず，閉検定手順に基づき，投与中断・投与頻度低減期の副次評価項目のプラセボに対するカナキヌマブの優越性は検証しなかった。また，投与中断・投与頻度低減期の副次評価項目で評価した再ランダム化群の被験者数が少ないことからも，Week 40 の寛解率の結果の解釈には留意が必要である。

二重盲検期のランダム化群（すなわち，投与中断・投与頻度低減期に再ランダム化又は非盲検投与）及び非ランダム化群の他試験から切替えの TRAPS（非盲検投与）に対し，用法（8 週間隔投与）と再燃との関連を評価する目的で，再燃した被験者の割合を「150 mg の q8w」，「カナキヌマブ q8w 投与（150 mg 又は 300 mg の q8w 投与）」の用法用量別に事後的に解析し，それぞれプラセボ群と比較した（4.1.3.3 項）。同様の目的で，150 mg q8w 投与から増量した被験者の割合及び投与中断・投与頻度低減期終了時（又は中止時）の用法用量に対する被験者の割合も事後的に解析した。投与中断・投与頻度低減期では，再ランダム化された被験者が少なく，大部分の被験者は，非盲検投与の被験者である。非盲検投与の被験者は，投与中断・投与頻度低減期に二重盲検期終了時の用量で 4 週間隔から 8 週間隔に投与頻度を低減した上で開始し，再燃した場合，4 週間隔投与に戻している（4.1.1 項）。そのため，用法の評価をする上で重要な被験者集団であることから，これらの解析に含めた（4.1.3.3 項）。

150 mg q8w 投与から増量した被験者とは，投与中断・投与頻度低減期開始時に 150 mg q8w 投与であり，投与中断・投与頻度低減期間中に 150 mg q4w，300 mg q8w，300 mg q4w のいずれかに変更（増量）した被験者と定義した。投与中断・投与頻度低減期終了時（又は中止時）の用法用量に対する被験者の割合では，投与中断・投与頻度低減期開始時の用法用量を問わず評価した。

4.6.2.1 TRAPS

Week 40 の寛解率

Week 40 に寛解が得られた被験者は，150 mg q8w 群（N = 4）で 3 名（75.0%），プラセボ群（N = 5）で 2 名（40.0%）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 群で多かったものの，カナキヌマブ 150 mg の 8 週間隔投与のプラセボに対する優越性は示されなかった（4.3.3.3 項）。

再燃した被験者の割合

- 再ランダム化時の投与群別

  150 mg q8w 群で再燃した被験者はいなかった。プラセボ群で 3 名（60.0%）が再燃した。

投与中断・投与頻度低減期開始時に 150 mg q8w 投与の被験者は 42 名，カナキヌマブ q8w 投与の被験者は 55 名であった。

- 150 mg q8w 投与

  再燃した被験者の割合は，150 mg q8w 投与で 16.7%（7/42 名），プラセボ群で 60.0%（3/5 名）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 投与で低かった（2.7.3-4.1.2.1 項）。

- カナキヌマブ q8w 投与
  再燃した被験者の割合は，カナキヌマブ q8w 投与で 20.0%（11/55 名），プラセボ群で 60.0%（3/5 名）であり，プラセボ群に比べカナキヌマブ q8w 投与で低かった（2.7.3-4.1.2.1 項）。

用法用量の内訳

- 150 mg q8w 投与から増量した被験者の割合
  投与中断・投与頻度低減期開始時に 150 mg q8w 投与の 42 名のうち，投与中断・投与頻度低減期間中に増量（150 mg q4w，300 mg q8w，300 mg q4w のいずれかに変更）した被験者の割合は 28.6%（12 名）であった。150 mg q8w 投与を継続した被験者の割合は 71.4%（30 名）であった（2.7.3-4.1.2.1 項）。
- 投与中断・投与頻度低減期終了時の用法用量
  投与中断・投与頻度低減期終了時点で，疾患活動性をコントロールするために 150 mg q8w より高い用法用量を要した被験者の割合は，41.7%（25/60 名）であった（Figure 4-1）。

4.6.2.2 HIDS

Week 40 の寛解率

Week 40 に寛解が得られた被験者は，150 mg q8w 群（N = 6）で 3 名（50.0%），プラセボ群（N = 7）で 1 名（14.3%）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 群で多かった（4.3.4.3 項）。

再燃した被験者の割合

- 再ランダム化時の投与群別
  150 mg q8w 群で 3 名（50.0%），プラセボ群で 5 名（71.4%）が再燃した。

投与中断・投与頻度低減期開始時に 150 mg q8w 投与の被験者は 30 名，カナキヌマブ q8w 投与の被験者は 57 名であった。

- 150 mg q8w 投与
  再燃した被験者の割合は，150 mg q8w 投与で 40.0%（12/30 名），プラセボ群で 71.4%（5/7 名）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 投与で低かった（2.7.3-4.1.2.2 項）。
- カナキヌマブ q8w 投与
  再燃した被験者の割合は，カナキヌマブ q8w 投与で 40.4%（23/57 名），プラセボ群で 71.4%（5/7 名）であり，プラセボ群に比べカナキヌマブ q8w 投与で低かった（2.7.3-4.1.2.2 項）。

用法用量の内訳

- 150 mg q8w 投与から増量した被験者の割合
  投与中断・投与頻度低減期開始時に 150 mg q8w 投与の 30 名のうち，投与中断・投与頻度低減期間中に増量（150 mg q4w，300 mg q8w，300 mg q4w のいずれかに変更）した被験者の割

合は 53.3%（16 名），150 mg q8w 投与を継続した被験者の割合は 46.7%（14 名）であった（2.7.3-4.1.2.2 項）。

- 投与中断・投与頻度低減期終了時の用法用量
  投与中断・投与頻度低減期終了時点で，疾患活動性をコントロールするために 150 mg q8w より高い用法用量を要した被験者の割合は，74.2%（49/66 名）であった（Figure 4-1）。また，300 mg q4w の被験者の割合は他の用法用量（150 mg q4w，150 mg q8w，300 mg q8w）に比べ最も高く，約 3 割であった。

4.6.2.3 crFMF

Week 40 の寛解率

Week 40 に寛解が得られた被験者は，150 mg q8w 群（N = 9）で 7 名（77.8%），プラセボ群（N = 10）で 3 名（30.0%）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 群で多かった（4.3.5.3 項）。

再燃した被験者の割合

- 再ランダム化時の投与群別
  150 mg q8w 群で 1 名（11.1%），プラセボ群で 6 名（60.0%）が再燃した。

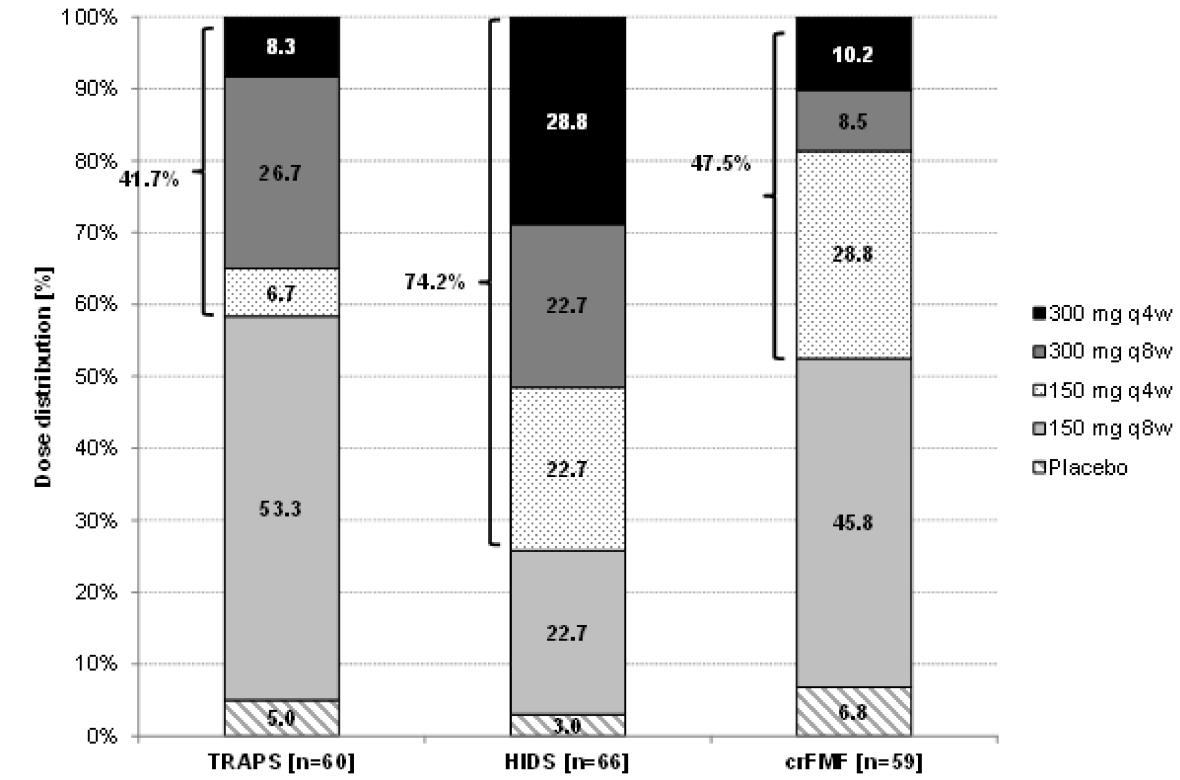
投与中断・投与頻度低減期開始時に 150 mg q8w 投与の被験者は 36 名，カナキヌマブ q8w 投与の被験者は 47 名であった。

- 150 mg q8w 投与
  再燃した被験者の割合は，150 mg q8w 投与で 8.3%（3/36 名），プラセボ群で 60.0%（6/10 名）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 投与で低かった（2.7.3-4.1.2.3 項）。
- カナキヌマブ q8w 投与
  再燃した被験者の割合は，カナキヌマブ q8w 投与で 12.8%（6/47 名），プラセボ群で 60.0%（6/10 名）であり，プラセボ群に比べカナキヌマブ q8w 投与で低かった（2.7.3-4.1.2.3 項）。

用法用量の内訳

- 150 mg q8w 投与から増量した被験者の割合
  投与中断・投与頻度低減期開始時に 150 mg q8w 投与の 36 名のうち，増量（150 mg q4w，300 mg q8w，300 mg q4w のいずれかに変更）した被験者の割合は 27.8%（10 名），150 mg q8w 投与を継続した被験者の割合は 72.2%（26 名）であった（2.7.3-4.1.2.3 項）。
- 投与中断・投与頻度低減期終了時の用法用量
  投与中断・投与頻度低減期終了時点で，疾患活動性をコントロールするために 150 mg q8w より高い用法用量を要した被験者の割合は，47.5%（28/59 名）であった（Figure 4-1）。

Figure 4-1　投与中断・投与頻度低減期終了時の用法用量（N2301 試験：Week 40, SAF）



Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.6-1.11

有効性と用法の関係に関するまとめ

投与中断・投与頻度低減期の結果から，TRAPS，HIDS，crFMF に対する用法について考察する。

Week 40 の寛解率は，いずれの疾患でもプラセボ群に比べ 150 mg q8w 群で高く，150 mg q8w 投与で一定の効果が認められた。しかしながら，カナキヌマブ 150 mg の 8 週間隔投与でのプラセボに対する優越性は示されなかった。また，TRAPS，crFMF では約半数，HIDS では大半が疾患活動性をコントロールするために 150 mg q8w より高い用法用量を要した。150 mg q8w 投与又は 300 mg q8w 投与の被験者のいずれでも再燃が認められており，特に HIDS で再燃のリスクが高く，十分に再燃のコントロールが得られない患者が多く存在した。

以上のことから，TRAPS，HIDS，crFMF 患者に対し，疾患活動性をより適切にコントロールするには，本剤の用法を 4 週間隔とすることがより望ましいと考えた。

4.7 有効性の結論

二重盲検期

カナキヌマブを初回用量 150 mg（40 kg 以下では 2 mg/kg）で 1 日 1 回皮下投与し，効果不十分な場合は追加投与又は 300 mg（40 kg 以下では 4 mg/kg）に増量して 16 週間投与した比較対照試験（N2301 試験）の中間集計の結果より，カナキヌマブの有効性に関して以下の結論を得た。

TRAPS

- Week 16 の寛解率を主要評価項目として，プラセボ群に対する 150 mg q4w 群の優越性が示された。Week 16 の寛解率は 150 mg q4w 群 45.45%（10 名），プラセボ群 8.33%（2 名）であり，寛解率の投与群間差（150 mg q4w 群 − プラセボ群）は 37%であった。また，Day 15 に index flare の寛解が得られた被験者の割合は 150 mg q4w 群で 63.64%（14/22 名），プラセボ群で 20.83%（5/24 名）であり，早期に効果が得られた被験者がプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で高かった。Day 15 に index flare の寛解が得られた後に再燃した被験者数は，150 mg q4w 群で 5 名（22.7%）と少なく，多くの被験者が二重盲検期中に再燃することなく維持された。
- 副次評価項目では，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で，臨床的寛解（PGA < 2）を示した被験者の割合が約 41%，血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L）が約 28%，血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）が約 27%高く，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で有意に高かった。
- カナキヌマブの効果は速やかに発揮され，Day 15 の早期から医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A の減少がみられ，二重盲検期最終評価時までその減少が維持された。
- 次の結果から，300 mg への増量効果が示された。
  - 寛解率に対する探索的解析の結果，寛解率が主解析に対して約 27%（6 名）増加した。
  - Index flare の寛解は，Day 15 で 150 mg q4w 群で 63.64%，プラセボ群で 20.83%に認められ，150 mg q4w 群で高かった。150 mg q4w 群では，Day 15 に index flare の寛解が得られず 8 名が追加投与を受け（150-300 mg q4w 増量），そのうち 5 名で Day 29 に index flare が寛解した。
- ベースラインの発熱が消失（38 度未満）するまでの期間は，プラセボと比べて 150 mg q4w 群で約 1.5 日短かった。
- 健康関連 QOL の指標である CHQ-PF50，SF-12 は Day 29，疾患活動性の指標である AIDAI は Week 2 までに改善が認められ，その改善が二重盲検期最終評価時まで維持された。

HIDS

Week 16 の寛解率を主要評価項目として，プラセボ群に対する 150 mg q4w 群の優越性が示された。Week 16 の寛解率は 150 mg q4w 群 35.14%（13 名），プラセボ群 5.71%（2 名）であり，寛解率の投与群間差（150 mg q4w 群 − プラセボ群）は 29%であった。また，Day 15 に index flare の寛解が得られた被験者の割合は 150 mg q4w 群で 64.86%（24/37 名），プラセボ群で 37.14%（13/35 名）であり，早期に効果が得られた被験者がプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で高かった。

Day 15 に index flare の寛解が得られた後に再燃した被験者数は，150 mg q4w 群で 13 名（35.1%）と半数以下であり，多くの被験者が二重盲検期中に再燃することなく維持された。

- 副次評価項目とした臨床的寛解（PGA < 2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合も，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で有意に高く，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で，それぞれ約 40%，約 35%高かった。血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合は，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で高かったが，投与群間で有意差は認められず，150 mg q4w 群で約 1 割に留まった。
- カナキヌマブの効果は速やかに発揮され，Day 15 の早期から医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A の減少がみられ，二重盲検期最終評価時までその減少が維持された。
- 次の結果から，300 mg への増量効果が示されたが，300 mg に増量しても十分に再燃のコントロールが得られない患者も存在すると考えられた。
  - 寛解率に対する探索的解析の結果，寛解率が主解析に対して約 22%（8 名）増加した。
  - Index flare の寛解は，Day 15 で 150 mg q4w 群で 64.86%，プラセボ群で 37.14%に認められ，150 mg q4w 群で高かった。150 mg q4w 群では，Day 15 に index flare の寛解が得られず 15 名が追加投与又は増量し（150-300 mg q4w 増量），そのうち 4 名で Day 29 に index flare が寛解した。
  - 150 mg から 300 mg に増量した被験者では，Week 17 の CRP 又は血清アミロイド A の中央値が正常範囲上限（10 mg/L）より高く，また，寛解率に対する探索的解析の結果でも，HIDS では寛解率が約 57%であり，TRAPS の約 73%及び crFMF の約 71%と比べて低く，HIDS では 300 mg に増量しても十分に再燃のコントロールが得られない患者が多く存在すると考えられた。
- ベースラインの発熱が消失（38 度未満）するまでの期間は，プラセボと比べて 150 mg q4w 群で約 1.5 日短かった。
- 健康関連 QOL の指標である CHQ-PF50，SF-12 は Day 29，疾患活動性の指標である AIDAI は Week 2 までに改善が認められ，その改善が二重盲検期最終評価時まで維持された。

crFMF

Week 16 の寛解率を主要評価項目として，プラセボ群に対する 150 mg q4w 群の優越性が示された。Week 16 の寛解率は 150 mg q4w 群 61.29%（19 名），プラセボ群 6.25%（2 名）であり，寛解率の投与群間差（150 mg q4w 群 − プラセボ群）は 55%であった。また，Day 15 に index flare の寛解が得られた被験者の割合は 150 mg q4w 群で 80.65%（25/31 名），プラセボ群で 31.25%（10/32 名）であり，早期に効果が得られた被験者がプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で多かった。Day 15 に index flare の寛解が得られた後に再燃した被験者数は，150 mg q4w 群で 3 名（9.7%）と少なく，多くの被験者が二重盲検期中に再燃することなく維持された。

- 副次評価項目では，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で，臨床的寛解（PGA < 2）を示した被験者の割合が約 55%，血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L）が約 61%，血清アミロイド A の正

常化（≤ 10 mg/L）が約 26%高く，臨床的寛解（PGA < 2）及び血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合は，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で有意に高かった。

- カナキヌマブの効果は速やかに発揮され，Day 15 の早期から医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A の減少がみられ，二重盲検期最終評価時までその減少が維持された。
- 次の結果から，300 mg への増量効果が示された。
  - 寛解率に対する探索的解析の結果，寛解率が主解析に対して約 10%（3 名）増加した。
  - Index flare の寛解は，Day 15 で 150 mg q4w 群で 80.65%（25 名），プラセボ群で 31.25%（10 名）に認められ，150 mg q4w 群で高かった。150 mg q4w 群では，Day 15 で index flare の寛解が得られず，5 名が追加投与又は増量し（150-300 mg q4w 増量），そのうち 3 名で Day 29 に Index flare が寛解した。
- ベースラインの発熱が消失（38 度未満）するまでの期間は，プラセボと比べて 150 mg q4w 群で約 1 日短かった。
- 健康関連 QOL の指標である CHQ-PF50，SF-12 は Day 29，疾患活動性の指標である AIDAI は Week 2 までに改善が認められ，その改善が二重盲検期最終評価時まで維持された。

その他の有効性

- カナキヌマブ投与の有効性は，年齢，コルヒチンの併用有無（crFMF のみ評価），生物学的製剤による前治療の有無によらず認められ，これらの部分集団に対する効果に大きな違いはみられなかった。非ランダム化群に組み入れた，2 歳未満，non-exon10 crFMF の被験者でもカナキヌマブ投与後に，医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A の改善が認められたが，2 歳未満，non-exon10 crFMF の被験者数は各 2 名と少なかった。
- 日本人部分集団でも，カナキヌマブ投与後に，医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A の改善が認められた。
- PoC 試験でも，それぞれの試験の主要評価項目［TRAPS（D2203 試験）：Day 15 の完全寛解又はほぼ寛解した被験者の割合，crFMF（D2204 試験，DTR01 試験）：治療期 3 ヵ月間の再燃頻度が投与開始前と比べ 50%以上減少した被験者の割合，HIDS（D2402 試験）：治療期 6 ヵ月の再燃回数］を指標として，カナキヌマブ投与による再燃のコントロールが示された。また，PoC 試験［TRAPS（D2203 試験），HIDS（D2402 試験）］の結果から，カナキヌマブの効果は長期に維持され，効果の減弱はみられなかった。

投与中断・投与頻度低減期

二重盲検期最終時の用量で 4 週間隔から 8 週間隔に投与頻度を低減し 24 週間［計 40 週間（二重盲検期及び投与中断・投与頻度低減期）］投与した投与中断・投与頻度低減期の中間集計の結果より，カナキヌマブの有効性に関して以下の結論を得た。

TRAPS

- 副次評価項目である Week 40 に寛解が得られた被験者数は，150 mg q8w 群で 3/4 名（75.0%），プラセボ群で 2/5 名（40.0%）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 群で多かったものの，カナキヌマブ 150 mg の 8 週間隔投与のプラセボに対する優越性は示されなかった。
- カナキヌマブの効果は持続的に発揮され，二重盲検期でみられた医師による全般評価で評価した疾患活動性，CRP，血清アミロイド A の改善（減少）は，ほとんどの被験者で投与中断・投与頻度低減期最終評価時まで維持された。
- 再ランダム化時の投与群別では，150 mg q8w 群で再燃した被験者はいなかった。プラセボ群で 3 名（60.0%）が再燃した。
- 用法用量別では，再燃した被験者の割合は，150 mg q8w 投与で 16.7%（7/42 名），プラセボ群で 60.0%（3/5 名）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 投与の被験者で低かった。カナキヌマブ q8w 投与では，再燃した被験者の割合は，カナキヌマブ q8w 投与で 20.0%（11/55 名），プラセボ群で 60.0%（3/5 名）であり，プラセボ群に比べカナキヌマブ q8w 投与の被験者で低かった。
- 投与中断・投与頻度低減期開始時に 150 mg q8w 投与の被験者は 42 名であった。このうち，150 mg q8w 投与から増量した被験者の割合は約 30%であった。150 mg q8w 投与を継続した被験者の割合は約 70%であった。投与中断・投与頻度低減期終了時点で，疾患活動性をコントロールするために 150 mg q8w より高い用法用量を要した被験者の割合は，41.7%（25/60 名）であった
- 健康関連 QOL の指標である CHQ-PF50，SF-12 及び疾患活動性の指標である AIDAI は，ほとんどの被験者で二重盲検期にみられた改善が投与中断・投与頻度低減期最終評価時まで維持された。

HIDS

- 副次評価項目である Week 40 に寛解が得られた被験者数は，150 mg q8w 群で 3/6 名（50.0%），プラセボ群で 1/7 名（14.3%）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 群で多かった。なお，閉検定手順に基づき，カナキヌマブのプラセボに対する優越性は検証していない。
- カナキヌマブの効果は持続的に発揮され，二重盲検期でみられた医師による全般評価で評価した疾患活動性，CRP，血清アミロイド A の改善（減少）は，ほとんどの被験者で投与中断・投与頻度低減期最終評価時まで維持された。
- 再ランダム化時の投与群別では，再燃した被験者数はプラセボ群に比べ 150 mg q8w 群で少なく，150 mg q8w 群で 3 名（50.0%），プラセボ群で 5 名（71.4%）であった。
- 用法用量別では，再燃した被験者の割合は，150 mg q8w 投与で 40.0%（12/30 名），プラセボ群で 71.4%（5/7 名）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 投与の被験者で低かった。カナキヌマブ q8w 投与では，再燃した被験者の割合は，カナキヌマブ q8w 投与で 40.4%（23/57

名），プラセボ群で 71.4%（5/7 名）であり，プラセボ群に比べカナキヌマブ q8w 投与の被験者で低かった。

- 投与中断・投与頻度低減期開始時に 150 mg q8w 投与の被験者は 30 名であった。このうち，150 mg q8w 投与から増量した被験者の割合は約 55%であった。150 mg q8w 投与を継続した被験者の割合は約 45%であった。投与中断・投与頻度低減期終了時点で疾患活動性をコントロールするために 150 mg q8w より高い用法用量を要した被験者の割合は，74.2%（49/66 名）であった。投与中断・投与頻度低減期終了時に 300 mg q4w の被験者の割合は約 3 割であった。
- 健康関連 QOL の指標である CHQ-PF50，SF-12 及び疾患活動性の指標である AIDAI は，ほとんどの被験者で二重盲検期にみられた改善が投与中断・投与頻度低減期最終評価時まで維持されたものの，150 mg q8w 群では，CHQ-PF50，SF-12，AIDAI で悪化の傾向が認められた。

crFMF

- 副次評価項目である Week 40 に寛解が得られた被験者数は，150 mg q8w 群で 7/9 名（77.8%），プラセボ群で 3/10 名（30.0%）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 群で多かった。なお，閉検定手順に基づき，カナキヌマブのプラセボに対する優越性は検証していない。
- カナキヌマブの効果は持続的に発揮され，二重盲検期でみられた医師による全般評価で評価した疾患活動性，CRP，血清アミロイド A の改善（減少）は，ほとんどの被験者で投与中断・投与頻度低減期最終評価時まで維持された。
- 再ランダム化時の投与群別では，再燃した被験者数はプラセボ群に比べ 150 mg q8w 群で少なく，150 mg q8w 群で 1 名（11.1%），プラセボ群で 6 名（60.0%）であった。
- 用法用量別では，再燃した被験者の割合は，150 mg q8w 投与で 8.3%（3/36 名），プラセボ群で 60.0%（6/10 名）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q8w 投与の被験者で低かった。カナキヌマブ q8w 投与では，再燃した被験者の割合は，カナキヌマブ q8w 投与で 12.8%（6/47 名），プラセボ群で 60.0%（6/10 名）であり，プラセボ群に比べカナキヌマブ q8w 投与の被験者で低かった。
- 投与中断・投与頻度低減期開始時に 150 mg q8w 投与の被験者は 36 名であった。このうち，150 mg q8w 投与から増量した被験者の割合は 27.8%（10 名）であり，全員が 150 mg q4w に増量した。150 mg q8w 投与を継続した被験者の割合は 72.2%（26 名）であった。投与中断・投与頻度低減期終了時点で，疾患活動性をコントロールするために 150 mg q8w より高い用法用量を要した被験者の割合は，47.5%（28/59 名）であった。
- 健康関連 QOL の指標である CHQ-PF50，SF-12 及び疾患活動性の指標である AIDAI は，ほとんどの被験者で二重盲検期にみられた改善が投与中断・投与頻度低減期最終評価時まで維持された。

その他の有効性

- non-exon10 crFMF 患者，2 歳未満の患者，日本人部分集団でも，投与中断・投与頻度低減期に再燃せず，医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A の改善が維持された。

以上より，カナキヌマブは TRAPS，HIDS，既存治療で効果不十分又は不耐容の FMF に対し，症状の再燃をコントロールし，全身性の炎症を改善することが確認された。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

安全性評価に用いた全試験の一覧を臨床試験一覧表に，各試験の試験方法及び結果の要約を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。安全性の結果の概要は「2.7.4 臨床的安全性の概要」に示す。

TRAPS，HIDS，crFMF に対するカナキヌマブの安全性は，主に N2301 試験の成績に基づいて評価した。N2301 試験は，TRAPS，HIDS，crFMF の患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較であり，日本を含む国際共同試験として実施した。維持用量のステロイド及び crFMF ではコルヒチンを一定用量で継続することを許容してカナキヌマブを投与し，有効性，安全性，及び忍容性を評価した。N2301 試験の試験期間は 113 週間であり，本承認申請時点で実施中である。本項には疾患別（TRAPS，HIDS，crFMF）の 16 週中間集計（各被験者の二重盲検期までの安全性データ）の結果及び 3 疾患を併合して周期性発熱症候群［別名，遺伝性周期性発熱症候群（hereditary periodic fevers，以下 HPF）］とした併合データ（データカットオフ：2015 年 8 月 25 日までの安全性データ）を示す。また，申請後に得られた最新のデータとして，疾患別（TRAPS，HIDS，crFMF）及び 3 疾患の併合データの 40 週中間集計の結果（データカットオフ：2016 年 2 月 8 日。疾患別は各被験者の投与中断・投与頻度低減期のデータ，併合は各被験者の投与中断・投与頻度低減期までの安全性データ）を 5.8 項に示す。

また，N2301 試験の被験者数は限られているため，できる限り多くの安全性のデータを利用するために，PoC 試験として実施した 4 試験（TRAPS 対象の D2203 試験，HIDS 対象の D2402 試験，crFMF 対象の D2204 試験及び DTR01 試験）の結果も参考に示す。PoC 試験でのカナキヌマブの投与は，TRAPS 及び HIDS で 2 年を越える。

その他，CAPS 患者を対象とした 5 試験（D2308 試験，D2304 試験，A2102 試験，D2306 試験，D2201 試験）のデータを併合し，TRAPS，HIDS，crFMF でのカナキヌマブの安全性を評価する際に参照した。

安全性に関するその他の情報源として，申請適応症で実施中のカナキヌマブの臨床試験で 2015 年 11 月 6 日までに報告された死亡及び重篤な有害事象，定期的安全性最新報告（periodic safety update report，5.3.6-1 PSUR 12）及び第 6 回安全性定期報告に基づく国内市販後の安全性情報を評価した。

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

安全性の評価及び参考資料とした，N2301 試験，D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験の概要，各試験での治験薬の投与方法は 4.1.1 項に示す。これらの試験で，安全性解析対象となった被験者数（うち日本人被験者数）は，3 疾患合計 230 名（11 名）［TRAPS が 66

名（7 名），HIDS が 83 名（1 名），crFMF が 81 名（3 名）］であり，TRAPS 及び HIDS での投与期間は 2 年を越える。

CAPS を対象に実施した全 5 試験［国内 D2308 試験（非対照試験），外国 D2304 試験（比較対照試験），A2102 試験（非対照試験），D2306 試験（非対照試験），D2201 試験（非対照試験）］を併合した。これらの試験で，安全性解析対象となった被験者は合計 194 名，カナキヌマブの曝露は 150 mg の 8 週間隔から，600 mg の 4 週間隔の範囲であり，試験期間は 12～28 ヵ月である。併合対象とした臨床試験の概要を[2.7.4-1.1.2.2.2 項]に示す。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，N2301 試験での安全性の評価方法の概略を示し，詳細は 2.7.4 臨床的安全性に示す。

評価項目

安全性の主な評価項目は，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン（血圧，脈拍），及び心電図とした。なお，免疫原性を評価する目的で測定した抗カナキヌマブ抗体の有無の結果は 3.4 項に示す。

評価方法

有害事象は，治験薬との関連にかかわらず，治験参加の同意取得後に起こるあらゆる好ましくない徴候，症状，又は疾患を有害事象と定義した。また，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を惹起した場合，臨床的に重要と考えられる場合，又は治療を必要とした場合にのみ有害事象とした。

有害事象は，治験薬の投与期間中に発現した有害事象を集計し，治験中止後の追跡調査期に発現した有害事象は集計には含めなかった。有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology，MedDRA）を用い，日本語訳には MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を使用した。なお，追跡調査期に発現した事象は集計に含めず，一覧に示した。

解析対象集団

N2301 試験の安全性解析対象集団（safety set，SAF）（二重盲検期，投与中断・投与頻度低減期，非盲検期）は，「各投与期に治験薬が投与されたすべての被験者」とした。

併合解析では，「試験期間中に治験薬が投与されたすべての被験者」を SAF とした。

解析方法

- データベース

N2301 試験の 16 週中間集計では，疾患別（TRAPS，HIDS，crFMF）にランダム化群・二重盲検期の安全性データを集計した。投与群の情報は二重盲検期に実際に投与された薬剤に基づき，カナキヌマブを 1 度でも投与された被験者で発現した有害事象又は異常値はカナキヌマブ投与，

プラセボのみを投与された被験者で発現した有害事象はプラセボ継続に集計した。40 週中間集計では，投与中断・投与頻度低減期の安全性データを，投与中断・投与頻度低減期に実際に投与された薬剤に基づき，16 週中間集計と同様に集計した。

N2301 試験の 16 週中間集計では，最新の安全性集計（データカットオフ：2015 年 8 月 25 日）を対象に，疾患別と 3 疾患の併合（以下，HPF 併合データ），それぞれについて有害事象又は異常値を発現時の投与薬剤別に集計した。ただし本集計には，投与中断・投与頻度低減期，非盲検期のデータも含まれるが，本承認申請時点で投与中断・投与頻度低減期の割り付け情報は盲検化されているため，投与薬剤の情報は二重盲検期に実際に投与された薬剤に基づき集計した。本集計では，ランダム化時にプラセボに割り付けられた被験者のうち，再燃後にカナキヌマブの投与を受けた被験者は，プラセボ投与とカナキヌマブ投与の両方でそれぞれ被験者数 1 名とカウントした。このため，カナキヌマブ投与又はプラセボ投与の評価可能な被験者数の合計は，N2301 試験の組入れ患者数を上回る。発現した有害事象又は臨床検査値の異常は，発現時の投与薬剤に従って，カナキヌマブ投与又はプラセボ投与のいずれかで 1 名とカウントした。HPF 併合データの 40 週中間集計では，二重盲検期又は投与中断・投与頻度低減期あるいはその両方でカナキヌマブが投与されたすべての被験者（非ランダム化群，すなわち他試験から切替えの TRAPS，2 歳未満，及び non-exon10 crFMF の患者を含む）の安全性データを併合し，カナキヌマブ投与の各評価項目を要約した。プラセボ投与からカナキヌマブ投与に切り替えた被験者は，カナキヌマブの初回投与以降に発現した有害事象を集計対象とし，カナキヌマブ投与として集計した。治験デザイン上，二重盲検期にカナキヌマブ投与を受けなかった被験者は投与中断・投与頻度低減期に移行しないこととしていたため，プラセボ投与は集計しなかった。本集計には投与中断・投与頻度低減期までのデータを含め，非盲検期のデータは含めなかった。

- 曝露状況の解析

N2301 試験の治験薬の曝露期間は，治験薬の中断期間や投与間隔の長短にかかわらず，各投与期の初回投与日から各投与期の最終来院日までの期間とした（例：曝露期間 = 各投与期の最終来院日 − 各投与期の初回投与日 + 1 日）。併合解析では，治験薬の曝露期間は，治験薬の中断期間や投与間隔の長短にかかわらず，N2301 試験の初回投与日から最終来院日までの期間とした（例：曝露期間 = 最終来院日 − 初回投与日 + 1 日）。

- 有害事象

有害事象発現例数及び発現率を，投与群別，重症度別に集計した。また，HPF 併合データに対しては，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度も算出した。

- 臨床検査値，バイタルサイン，心電図

各臨床検査項目の基準値は年齢によって異なるものが多いため，全被験者の平均値又は中央値の推移ではなく，各項目の異常値の頻度を用いて評価した。臨床検査値，バイタルサイン，心電図に対して臨床的に注目すべき異常を定義し，基準に合致した頻度を集計した（2.7.4-Table 1-6，2.7.4-Table 1-7，2.7.4-Table 1-8）。

また，crFMF に対して，以下に示す eGFR に基づく chronic kidney disease（CKD）ステージ分類を用い，ベースラインと二重盲検期終了時の CKD ステージ分類をシフトテーブルを用いて要約した。

CKD ステージ 1: ≥ 90 mL/min/1.73 m^2

CKD ステージ 2: ≥ 60，＜ 90 mL/min/1.73 m^2

CKD ステージ 3a～b: ≥ 30，＜ 60 mL/min/1.73 m^2

CKD ステージ 4～5: ＜ 30 mL/min/1.73 m^2

- 注目すべきリスクの解析

16 週中間集計の解析では，解析実施時点で最新のカナキヌマブのグローバル医薬品リスク管理計画（1.11-2 Risk Management Plan，version 9.0）で重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスクとして規定された事象を，[2.7.4-Table 1-14]に示す定義に基づき集計した。40 週中間集計の解析では，16 週中間集計後に改訂された RMP version 10.0 で削除された血小板減少症，及び回転性めまい又は浮動性めまいを除く重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして規定された事象を，16 週中間集計と同様に解析した。

- 部分集団の解析

有害事象の解析では，HPF 併合データ（16 週中間集計）及び CAPS 併合データを対象に，以下を因子とした部分集団解析を実施した。

- 年齢（2 歳以上 4 歳未満，4 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上）
- 体重（40 kg 以下，40 kg 超）
- 性別（男性，女性）
- 人種別（HPF 併合データ：白人，黒人，アジア人，その他，CAPS 併合データ：白人，その他）
- 地域（北米，日本，その他）
- 二重盲検期のカナキヌマブの累積投与量別（600 mg 以下，600 mg 超）

また，部分集団解析は実施しなかったが，N2301 試験に組み入れられた 2 歳未満の患者，及び non-exon10 crFMF での安全性を評価した。

さらに，HPF 併合データ（40 週中間集計）を対象に，以下を因子とした部分集団解析を実施した。

- 二重盲検期及び投与中断・投与頻度低減期のカナキヌマブ累積投与量別（1050 mg 以下，1050 mg 超 1800 mg 未満，1800 mg 以上）

5.2 曝露状況

N2301 試験

- TRAPS

N2301 試験のランダム化群には，TRAPS の 46 名（150 mg q4w 群 22 名，プラセボ投与 24 名，以下同順）が組み入れられ，治験薬を投与された。プラセボ投与の被験者のうち 21 名がカナキヌマブを投与された。そのため，合計で TRAPS の 43 名が，1 回以上カナキヌマブの投与を受け，カナキヌマブの投与期間の中央値（最小～最大）は 113.0（82～127）日，投与回数の中央値（最小～最大）は 5（4～5）回であった。300 mg に増量した被験者は 13 名（11 名，2 名）であった。プラセボを二重盲検期の最後まで投与された被験者は 3 名であった（2.7.4-1.2.2.1 項）。

- HIDS

N2301 試験のランダム化群には，HIDS の 72 名（37 名，35 名）が組み入れられ，治験薬を投与された。プラセボ投与の被験者のうち 31 名がカナキヌマブを投与された。そのため，合計で HIDS の 68 名が，1 回以上カナキヌマブの投与を受け，カナキヌマブの投与期間の中央値（最小～最大）は 113.0（55～128）日，投与回数の中央値（最小～最大）は 5（3～6）回であった。300 mg に増量した被験者は 31 名（19 名，12 名）であった。プラセボを二重盲検期の最後まで投与された被験者は 4 名であった（2.7.4-1.2.2.1 項）。

- crFMF

N2301 試験のランダム化群には，crFMF の 63 名（31 名，32 名）が組み入れられ，治験薬を投与された。プラセボ投与の被験者のうち 27 名がナキヌマブを投与された。そのため，合計で crFMF の 58 名が，1 回以上カナキヌマブの投与を受け，カナキヌマブの投与期間の中央値（最小～最大）は 113.0（109～129）日，投与回数の中央値（最小～最大）は 4.5（3～7）回であった。300 mg に増量した被験者は 15 名（10 名，5 名）であった。プラセボを二重盲検期の最後まで投与された被験者は 5 名であった（2.7.4-1.2.2.1 項）。

非ランダム化群には 2 歳未満が 2 名（いずれも HIDS），non-exon10 crFMF が 2 名組み入れられ，カナキヌマブ（150 mg，2 mg/kg，又は 4 mg/kg）を投与された。このうち 2 歳未満の 1 名が有害事象のために治験薬の投与を中止し，治験薬の投与は Day 1 のみであった。その他の被験者は二重盲検期の最後まで治験薬を投与された（2.7.4-1.2.2.1 項）。

HPF 併合データ

HPF 併合データでは，N2301 試験で治験薬の投与を受けた全 181 名が SAF に含まれた。カナキヌマブ投与が 169 名（ランダム化時にプラセボに割り付けられ，再燃後にカナキヌマブの投与を受けた被験者を含む），プラセボ投与が 91 名であった。カナキヌマブ投与では，治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値，以下同様）は 260（61～401）日，総曝露期間は 114.85 人年であ

り，24 週以上投与が 139 名，48 週以上投与が 25 名であった。プラセボ投与では，ほとんどの被験者が試験開始後速やかにカナキヌマブ投与に移行したため，治験薬（プラセボ）投与期間は 14（7～296）日，総曝露期間は 9.39 人年であった（2.7.4-1.2.2.1 項）。

PoC 試験

TRAPS（D2203 試験）の 20 名の治験薬曝露期間（投与中断期を含む）は最長 1192 日であり，17 名の被験者が 925 日以上の投与を受けた。治験薬投与回数の中央値（最小値～最大値）は 26.5（18～32）回であった。治療期に 300 mg を投与された被験者は 2 名であった。長期投与期には，19 名が 150 mg 又は 2 mg/kg（体重 40 kg 以下），1 名が 300 mg，4 週間隔で再開した。全員が長期投与期に移行した後，投与間隔を 8 週間隔に調整した。長期投与期に 300 mg 又は 4 mg/kg（体重 40 kg 以下）に増量した被験者は 6 名であった（2.7.4-1.2.2.2 項）。

HIDS（D2402 試験）の 9 名の治験薬曝露期間（投与中断期を含む）は最長 2 年 9 ヵ月であり，8 名の被験者が 2 年以上の投与を受けた。治験薬投与回数の中央値（最小値～最大値）は 21.0（8～22）回であった。治療期の初回用量は，300 mg が 7 名，4 mg/kg が 2 名であった。Week 6 からの維持用量は，300 mg が 6 名，4 mg/kg（体重 40 kg 以下）が 1 名であり，初回用量から増量した 450 mg 又は 6 mg/kg（体重 40 kg 以下）が各 1 名であった。長期投与期には，7 名が 300 mg 又は 4 mg/kg（体重 40 kg 以下），2 名が 450 mg 又は 6 mg/kg（体重 40 kg 以下），6 週間隔で再開した。長期投与期に増量した被験者はいなかった（2.7.4-1.2.2.2 項）。

crFMF（D2204 試験）の 7 名の治験薬曝露期間（投与中止期を含む）は最長 5 ヵ月であり，7 名全員が治験実施計画書で規定された 3 回の投与を完了した。治療期に増量した被験者は 2 名（いずれも体重 40 kg 以下）であり，これら 2 名は Day 29 及び Day 57 に 4 mg/kg を投与した。残りの 5 名は，試験期間を通じて 150 mg 又は 2 mg/kg（体重 40 kg 以下）であった。

DTR01 試験の 9 名の治験薬曝露期間（投与中止期を含む）は最長 4 ヵ月であり，9 名全員が治験実施計画書で規定された 3 回の投与を完了した。投与量は，9 名全員が試験期間を通じて 150 mg であった（2.7.4-1.2.2.2 項）。

CAPS 併合データ

CAPS 併合（N = 194）の治験薬曝露期間の中央値（最小～最大）は 496（29～1884）日であり，9 割以上の被験者が 24 週（168 日）以上，約 7 割の被験者が 48 週（336 日）以上，約 4 割の被験者が 96 週（672 日）以上の治験薬曝露を受けた。総曝露期間は 289.33 人年であり，HPF 併合データのカナキヌマブ投与の 114.85 人年，プラセボ投与の 9.39 人年と比べて長かった（2.7.4-1.2.2.3 項）。

5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

N2301 試験及び PoC 試験（D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験）に組み入れられた被験者の背景は 4.3.2 項に示す。

5.4 有害事象

5.4.1 比較的よくみられる有害事象

5.4.1.1 N2301 試験：二重盲検期

本項では，主に N2301 試験の二重盲検期，ランダム化群の結果を，疾患（TRAPS，HIDS，crFMF）ごとに示す。安全性の結果は以下のとおり集計した。

- カナキヌマブ投与：二重盲検期に少なくとも 1 回カナキヌマブを投与された被験者を分母（N）として，二重盲検期に発現した有害事象の頻度（n）及び割合（%）を集計した。
- プラセボ継続：二重盲検期にプラセボのみを投与された被験者を分母（N）として，二重盲検期に発現した有害事象の頻度（n）及び割合（%）を集計した。

TRAPS

TRAPS で比較的よくみられる有害事象（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）を Table 5-1 に示す。

TRAPS（カナキヌマブ投与 43 名，プラセボ継続 3 名）での有害事象発現率は，カナキヌマブ投与 76.7%（33 名），プラセボ継続 100%（3 名）であった。プラセボ継続の被験者が少なく，投与群間の発現率の比較は困難であった。

器官別大分類（primary system organ class，SOC）別に，カナキヌマブ投与で最も発現率が高かったものは「感染症および寄生虫症」（34.9%，15 名）であり，次いで「胃腸障害」（32.6%，14 名），「一般・全身障害および投与部位の状態」（30.2%，13 名），「筋骨格系および結合組織障害」（23.3%，10 名）であった。このうち「感染症および寄生虫症」はプラセボ継続でも 2 名，「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」はプラセボ継続でも各 1 名に認められた。

基本語（preferred term，PT）別に，カナキヌマブ投与で最も発現率が高かった事象は，発熱（14.0%，6 名）であり，次いで腹痛，注射部位反応，及び鼻咽頭炎（各 11.6%，5 名）であった。プラセボ継続でこれらの事象の発現はなかった。

Table 5-1 TRAPS の PT 別の有害事象発現率（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）（N2301 試験：Week 16，SAF）

PT	Any ACZ885 N = 43 n (%)	Placebo N = 3 n (%)
合計	33 (76.7)	3 (100.0)
発熱	6 (14.0)	0 (0.0)
腹痛	5 (11.6)	0 (0.0)
注射部位反応	5 (11.6)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	5 (11.6)	0 (0.0)

PT	Any ACZ885 N = 43 n (%)	Placebo N = 3 n (%)
上腹部痛	4 (9.3)	0 (0.0)
鼻炎	4 (9.3)	0 (0.0)
上気道感染	4 (9.3)	0 (0.0)
嘔吐	4 (9.3)	0 (0.0)
咳嗽	3 (7.0)	0 (0.0)
頭痛	3 (7.0)	1 (33.3)
発疹	3 (7.0)	0 (0.0)
腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群	3 (7.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1a
PT はカナキヌマブ投与の発現率の降順に提示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント

カナキヌマブ投与で発現した有害事象の重症度は，ほとんどが軽度（44.2%，19 名）又は中等度（25.6%，11 名）であり，高度の事象は 3 名（7.0%）で認められた。高度の事象の内訳は，腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群（2 名），嚥下障害，喉頭狭窄，口腔咽頭痛，嘔吐，胃食道逆流性疾患（各 1 名，同一被験者に発現）であった。いずれも治験薬との関連を否定された。

HIDS

HIDS で比較的よくみられる有害事象（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）を Table 5-2 に示す。

HIDS（カナキヌマブ投与 68 名，プラセボ継続 4 名）での有害事象発現率は，カナキヌマブ投与 86.8%（59 名），プラセボ継続 100%（4 名）であった。プラセボ継続の被験者が少なく，投与群間の発現率の比較は困難であった。

SOC 別に，カナキヌマブ投与で最も発現率が高かったものは「感染症および寄生虫症」（57.4%，39 名）であり，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（38.2%，26 名），「胃腸障害」「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（各 25.0%，17 名）であった。このうち「感染症および寄生虫症」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「胃腸障害」はプラセボ継続でも各 2 名に認められた。

PT 別に，カナキヌマブ投与で最も発現率が高かった事象は，発熱（23.5%，16 名）であり，次いで頭痛（17.6%，12 名），下痢，口腔咽頭痛（各 11.8%，8 名），腹痛，関節痛，咳嗽，及び鼻咽頭炎（各 10.3%，7 名）であった。腹痛はプラセボ継続でも 2 名，発熱及び鼻咽頭炎はプラセボ継続でも各 1 名に認められた。

Table 5-2 HIDS の PT 別の有害事象発現率（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）（N2301 試験：Week 16，SAF）

PT	Any ACZ885 N = 68 n (%)	Placebo N = 4 n (%)
合計	59 (86.8)	4 (100.0)
発熱	16 (23.5)	1 (25.0)
頭痛	12 (17.6)	0 (0.0)
下痢	8 (11.8)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	8 (11.8)	0 (0.0)
腹痛	7 (10.3)	2 (50.0)
関節痛	7 (10.3)	0 (0.0)
咳嗽	7 (10.3)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	7 (10.3)	1 (25.0)
上気道感染	6 (8.8)	0 (0.0)
胃腸炎	5 (7.4)	0 (0.0)
高 IgD 症候群	5 (7.4)	0 (0.0)
注射部位反応	5 (7.4)	0 (0.0)
リンパ節症	5 (7.4)	0 (0.0)
鼻炎	5 (7.4)	0 (0.0)
上腹部痛	4 (5.9)	0 (0.0)
気道感染	4 (5.9)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1a
PT はカナキヌマブ投与の発現率の降順に提示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント

カナキヌマブ投与で発現した有害事象の重症度は，ほとんどが軽度（47.1%，32 名）又は中等度（32.4%，22 名）であり，高度の事象は 5 名（7.4%）で認められた。高度の事象の内訳は，口腔咽頭痛及び家族性地中海熱（各 1 名，同一被験者に発現），心膜炎，メバロン酸キナーゼ欠損症，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1 名）であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1 名）を除いて，いずれも治験薬との関連を否定された。

crFMF

crFMF で比較的よくみられる有害事象（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）を Table 5-3 に示す。

crFMF（カナキヌマブ投与 58 名，プラセボ継続 5 名）での有害事象発現率は，カナキヌマブ投与 81.0%（47 名），プラセボ継続 80.0%（4 名）であった。プラセボ継続の被験者が少なく，投与群間の発現率の比較は困難であった。

SOC 別に，カナキヌマブ投与で最も発現率が高かったものは「感染症および寄生虫症」（39.7%，23 名）であり，次いで「胃腸障害」（31.0%，18 名），「一般・全身障害および投与

部位の状態」（25.9%，15 名），「先天性，家族性および遺伝性障害」（22.4%，13 名）であった。このうち「先天性，家族性および遺伝性障害」，「胃腸障害」はプラセボ継続でも各 2 名，「感染症および寄生虫症」，「一般・全身障害および投与部位の状態」はプラセボ継続でも各 1 名に認められた。

PT 別に，カナキヌマブ投与で最も発現率が高かった事象は，家族性地中海熱（22.4%，13 名）であり，次いで注射部位反応（13.8%，8 名），下痢（12.1%，7 名），腹痛，頭痛，及び鼻咽頭炎（各 10.3%，6 名）であった。家族性地中海熱はプラセボ継続でも 2 名，腹痛及び頭痛は各 1 名に認められた。

Table 5-3 crFMF の PT 別の有害事象発現率（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）（N2301 試験：Week 16，SAF）

PT	Any ACZ885 N = 58 n (%)	Placebo N = 5 n (%)
合計	47 (81.0)	4 (80.0)
家族性地中海熱	13 (22.4)	2 (40.0)
注射部位反応	8 (13.8)	0 (0.0)
下痢	7 (12.1)	0 (0.0)
腹痛	6 (10.3)	1 (20.0)
頭痛	6 (10.3)	1 (20.0)
鼻咽頭炎	6 (10.3)	0 (0.0)
上気道感染	5 (8.6)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	4 (6.9)	1 (20.0)
紅斑	3 (5.2)	0 (0.0)
発熱	3 (5.2)	1 (20.0)
扁桃炎	3 (5.2)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1a
PT はカナキヌマブ投与の発現率の降順に提示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント

カナキヌマブ投与で発現した有害事象の重症度は，多くが軽度（32.8%，19 名）又は中等度（41.4%，24 名）であり，高度の事象は 4 名（6.9%）で認められた。高度の事象の内訳は，家族性地中海熱（2 名），腹水及び肝硬変（各 1 名，同一被験者に発現），処置後合併症（1 名）であった。処置後合併症以外は，いずれも治験薬との関連を否定された。

TRAPS，HIDS，crFMF のいずれでも，主に感染症（鼻咽頭炎），胃腸障害（下痢，腹痛），一般・全身障害および投与部位の状態（発熱，注射部位反応），神経系障害（頭痛）が共通して認められた。このうち，発熱，胃腸障害，頭痛は，原疾患に伴って現れる症状でもある。

HPF 併合データ

HPF 併合データを対象として，有害事象発現時の投与薬剤群別に有害事象を集計した。その結果では，カナキヌマブ投与（N＝169，総曝露期間 114.85 人年）で 83.4%（141 名）に有害事象が発現し，主に，鼻咽頭炎（10.7%，18 名）及び上気道感染（10.1%，17 名）等の「感染症および寄生虫症」（59.2%，100 名），発熱（21.3%，36 名），注射部位反応（12.4%，21 名）等の「一般・全身障害および投与部位の状態」（40.8%，69 名），下痢（13.0%，22 名）及び腹痛（12.4%，21 名）等の「胃腸障害」（37.3%，63 名），主に頭痛（17.8%，30 名）を含む「神経系障害」（23.1%，39 名）が認められた。PT 別のこれらの事象は，プラセボ投与（N＝91，総曝露期間 9.39 人年）でも認められた（1.1%～7.7%）。カナキヌマブ投与で認められた有害事象の内容は，N2301 試験の二重盲検期に認められた有害事象の内容と同様であった。

CAPS 併合（N＝194，総曝露期間 289.33 人年）でも，鼻咽頭炎（37.1%），上気道感染（21.2%），下痢（14.9%），腹痛（9.3%），発熱（11.3%），注射部位反応（0.5%），頭痛（24.2%）が認められた。

なお，「一般・全身障害および投与部位の状態」の総曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現頻度は，CAPS 併合と比べて HPF 併合のカナキヌマブ投与で高かった（CAPS 併合で 38.0，HPF 併合で 155.0，以下同順）。これは発熱（16.6，73.1）及び注射部位反応（0.3，42.7）が HPF 併合で多くみられたことによるものであった（2.7.4-2.1.1.1 項）。

PoC 試験

PoC 試験で認められた主な有害事象も N2301 試験と同様であった。TRAPS（D2203 試験）では，20 名全員に有害事象が発現し，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎（60.0%，12 名）であり，次いで腹痛，頭痛，口腔咽頭痛（いずれも 55.0%，11 名）であった。HIDS（D2402 試験）では，9 名全員で有害事象が発現し，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は発熱（44.44%，4 名）であり，次いで咽頭扁桃炎（33.33%，3 名）であった。crFMF（D2204 試験，DTR01 試験）のうち，D2204 試験の 7 名中 4 名で有害事象が発現し，PT 別で 2 名以上に発現した有害事象はなかった。DTR01 試験では 9 名中 8 名で有害事象が発現し，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は頭痛（44.4%，4 名）であり，次いで上気道感染（22.2%，2 名）であった。その他の有害事象はいずれも 1 名のみの発現であった（2.7.4-2.1.1.1 項）。

曝露と有害事象の関係

HPF 併合データを対象として，カナキヌマブの二重盲検期の累積投与量別（600 mg 以下，600 mg 超）に有害事象及び臨床検査値を評価した。なお，プラセボ投与では，プラセボ投与からカナキヌマブ投与に移行した被験者で，移行後のカナキヌマブ累積投与量（600 mg 以下，600 mg 超）の別に，プラセボ投与期間中に発現した有害事象を集計した。

カナキヌマブ投与の累積投与量が 600 mg 以下の被験者は 114 名，600 mg 超は 55 名であった。投与期間の中央値（最小～最大），総曝露期間はそれぞれ，600 mg 以下で 253.0（61～373）日，

74.99 人年，600 mg 超で 281.0（72～401）日，39.86 人年であり，投与期間に部分集団間で大きな違いはなかった。プラセボ投与からカナキヌマブ投与に移行した被験者で，移行後のカナキヌマブ累積投与量が 600 mg 以下が 75 名，600 mg 超が 16 名であり，投与期間の中央値（最小～最大），総曝露期間はそれぞれ，600 mg 以下で 14.0（7～296）日，8.70 人年，600 mg 超で 11.5（7～46）日，0.69 人年であった。

有害事象の発現率は，カナキヌマブ投与での 600 mg 以下で 78.9%（90 名），600 mg 超 92.7%（51 名）であり，600 mg 超の部分集団で発現率が高かった。プラセボ投与でも，600 mg 以下（57.3%，43 名）と比べて，600 mg 超（75.0%，12 名）で発現率が高かったが，600 mg 超の被験者数は少なかった。

カナキヌマブ投与で 600 mg 以下と比べて 600 mg 超で発現率が 10%以上高かった有害事象は，発熱［600 mg 以下 17.5%（20 名），600 mg 超 29.1%（16 名），以下同順］，頭痛［14.0%（16 名），25.5%（14 名）］，腹痛［7.0%（8 名），23.6%（13 名）］，下痢［8.8%（10 名），21.8%（12 名）］，咳嗽［5.3%（6 名），16.4%（9 名）］，鼻炎［3.5%（4 名），14.5%（8 名）］，リンパ節症［2.6%（3 名），12.7%（7 名）］，背部痛［2.6%（3 名），12.7%（7 名）］，非心臓性胸痛［0.9%（1 名），10.9%（6 名）］であった。これらの事象の多くは全体集団でも比較的よくみられた（発現率 5%以上）有害事象であった。

血液学的検査では，治験薬投与開始後に新たに認められた，グレード 1 の白血球数低値［600 mg 以下：18.6%（21 名），600 mg 超：27.3%（15 名），以下同順］，グレード 2 の好中球数低値［4.4%（5 名），12.7%（7 名）］が，600 mg 以下と比べて 600 mg 超で発現率が高かった。血液生化学検査では，治験薬投与開始後に新たに認められた，ベースラインから 25%以上のクレアチニン増加［24.6%（28 名），36.4%（20 名）］が，600 mg 以下と比べて 600 mg 超で発現率が高かったが，腎機能と関連する有害事象は少なかった（5.5 項，2.7.4-2.1.1.4.1 項）。

HPF 併合データで，重篤な有害事象発現時の投与量は，300 mg 投与時が 4 名，300 mg 投与中止後が 1 名，150 mg 投与時が 6 名，2 mg/kg 投与時が 1 名，プラセボ投与が 7 名，盲検下が 7 名であった[2.7.4-2.1.3 項]。投与中止に至った有害事象の発現時の投与量は，300 mg 投与時，4 mg/kg 投与時，プラセボ投与時，盲検下が各 1 名であった。重篤な有害事象発現時投与量，投与中止に至った有害事象の発現例数と発現時投与量の関係に特定の傾向は認められず，150 mg から 300 mg への増量に伴う忍容性の問題は認められなかった[2.7.4-2.1.4 項]。

5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

N2301 試験のランダム化群で認められた重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の概要を Table 5-4 に示す。また，休薬又は減量を要した有害事象の要約は，5.4.2.3.2 項に示した。

Table 5-4 有害事象の概要（N2301 試験：Week 16，SAF）

	N2301 試験						HPF 併合データ	
	TRAPS		HIDS		crFMF			
	ACZ885 N = 43 n (%)	Placebo N = 3 n (%)	ACZ885 N = 68 n (%)	Placebo N = 4 n (%)	ACZ885 N = 58 n (%)	Placebo N = 5 n (%)	ACZ885 N = 169 n (%)	Placebo N = 91 n (%)
総曝露期間（人年）	—	—	—	—	—	—	114.85	9.39
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (4.7)	0	8 (11.8)	2 (50.0)	5 (8.6)	1 (20.0)	18 (10.7)	7 (7.7)
投与中止に至った有害事象	0	0	2 (2.9)	1 (25.0)	0	0	3 (1.8)	1 (1.1)

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.4a，Table 14.3.1-1.5a，Table 14.3.1-1.6a，5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 7.1-1.1，Table 10.1-1.4，Table 10.1-1.6，Table 10.1-1.8

5.4.2.1 死亡

N2301 試験，PoC 試験（D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験）のいずれでも死亡の報告はなかった。

5.4.2.2 その他の重篤な有害事象

N2301 試験

TRAPS で，N2301 試験の二重盲検期にランダム化群で発現した重篤な有害事象発現率は，カナキヌマブ投与（N = 43）で 4.7%（2 名）であり，プラセボ継続（N = 3）での発現はなかった。いずれの事象も 1 名ずつの発現であり，すべて治験薬との関連を否定された。プラセボ-150-300 mg q4w 増量の 1 名（被験者番号 6009001）に発現した嚥下障害，喉頭狭窄，及び口腔咽頭痛は最終観察日も継続中であったが，その他の重篤な有害事象は薬物治療又は非薬物治療により消失した（2.7.4-2.1.3 項，2.7.4-Table 2-12）。

HIDS で，N2301 試験の二重盲検期にランダム化群で発現した重篤な有害事象発現率は，カナキヌマブ投与（N = 68）で 11.8%（8 名），プラセボ継続（N = 4）で 50.0%（2 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，カナキヌマブ投与での肺炎（2.9%，2 名）であった。治験薬との関連を否定されなかったものは，高度の肺炎（1 名，150 mg q4w 継続），軽度の肉芽腫性酒さ（1 名，プラセボ-150-300 mg q4w 増量），中等度の好中球減少症（1 名，プラセボ継続）であった。肉芽腫性酒さ（1 名）と，高度のメバロン酸キナーゼ欠損症（1 名，150-300 mg q4w 増量）は治験薬の休薬を要したが，肉芽腫性酒さは後遺症が残るが消失し，メバロン酸キナーゼ欠損症は最終観察日までに消失した。心膜炎（150-300 mg q4w 増量）及び好中球減少症（プラセボ継続）は治験薬の投与中止を要したが，処置なし又は薬物治療等の処置により消失した。その他に治験薬の投与中止を要するものはなかった。自傷行動（1 名，150-300 mg q4w 増量）は最終観察日も継続中であったが，その他の事象は，処置なし又は薬物治療により消失した（2.7.4-2.1.3 項，2.7.4-Table 2-13）。

crFMF で，N2301 試験の二重盲検期にランダム化群で発現した重篤な有害事象発現率は，カナキヌマブ投与（N = 58）で 8.6%（5 名），プラセボ継続（N = 5）で 20.0%（1 名）であった。治験薬との関連を否定されなかった事象は，中等度の肉芽腫性肝疾患（1 名，150 mg q4w 継続），中等度の咽頭扁桃炎（1 名，プラセボ-150 mg q4w 増量），高度の異型肺炎（1 名，プラセボ継続）であった。肉芽腫性肝疾患を発現した被験者では，肝硬変も重篤な有害事象として報告されたが，いずれに対しても処置は行われず，最終観察日も継続中であった。治験薬の投与中止を要した事象は，高度の家族性地中海熱（1 名，150 mg q4w 継続），中等度の臍ヘルニア，鼡径ヘルニア，及び発熱（1 名，150 mg q4w 継続）であり，家族性地中海熱は薬物治療等により，その他の事象は処置なしで消失した。その他の重篤な有害事象は，処置なし又は薬物治療等により消失した（2.7.4-2.1.3 項，2.7.4-Table 2-14）。

非ランダム化群の，2 歳未満の患者 2 名のうち 1 名（被験者番号 2504002）は肝不全，汎血球減少症，低カルシウム血症，及び低リン酸血症を発現し，治験薬の投与を中止した。肝不全及び汎血球減少症は重篤な有害事象として報告された。肝不全，汎血球減少症，及び低リン酸血症は治験薬との関連が否定されなかったが，低カルシウム血症は治験薬との関連を否定された。低カルシウム血症，肝不全，及び汎血球減少症は最終観察日も継続中であったが，低リン酸血症は加療により軽快，肝不全及び汎血球減少症は治験薬の投与中止後に消失した。本被験者は試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があった（2.7.4-5.1.1 項，2.7.4-Table 5-2）。残りの 1 名（被験者番号 5003005）で重篤な有害事象，治験薬の投与中止を要した事象はなかった。中等度の発熱は治験薬の休薬を要したが，治験薬との関連を否定され，処置により消失した。non-exon10 crFMF の 2 名では，重篤な有害事象，治験薬の投与中止又は休薬あるいは減量を要した事象もなかった（2.7.4-5.1.5 項，2.7.4-Table 5-4）。

HPF 併合データ

HPF 併合データでの重篤な有害事象発現率は，カナキヌマブ投与で 10.7%（18 名），プラセボ投与で 7.7%（7 名）であった。総曝露期間で調整した 100 人年あたりの重篤な有害事象発現頻度は，カナキヌマブ投与で 30.5（総曝露期間 114.85 人年，発現件数 35 件），プラセボ投与で 85.2（総曝露期間 9.39 人年，発現件数 8 件）であり，カナキヌマブ投与により重篤な有害事象の発現頻度が高まる傾向はみられなかった（2.7.4-2.1.3 項）。最も発現率が高かった事象は，肺炎（3 名）であり，次いで家族性地中海熱，臍ヘルニア（各 2 名）であり，その他の事象は 1 名ずつの発現であった。重篤な有害事象の内容は N2301 試験の二重盲検期と比べて，HPF 併合のカナキヌマブ投与で明らかに発現率が増加した事象はなかった（Table 5-5）。

Table 5-5 PT 別の重篤な有害事象の発現率（HPF 併合：Week 16）（HPF 併合カナキヌマブ投与で 1 名以上）

Preferred term	HPF ACZ885 N = 169 n (%)	HPF Placebo N = 91 n (%)
総曝露期間（人年）	114.85	9.39
合計	18 (10.7)	7 (7.7)
肺炎	3 (1.8)	0 (0.0)
家族性地中海熱	2 (1.2)	1 (1.1)
臍ヘルニア	2 (1.2)	0 (0.0)
発熱	1 (0.6)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.6)	0 (0.0)
心膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)
高 IgD 症候群	1 (0.6)	0 (0.0)
メバロン酸キナーゼ欠損症	1 (0.6)	0 (0.0)
腹水	1 (0.6)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (0.6)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	1 (0.6)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.6)	0 (0.0)
多発性漿膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)
胆管結石	1 (0.6)	0 (0.0)
肉芽腫性肝疾患	1 (0.6)	0 (0.0)
肝硬変	1 (0.6)	0 (0.0)
結膜炎	1 (0.6)	0 (0.0)
ロタウイルス胃腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)
骨盤膿瘍	1 (0.6)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.6)	0 (0.0)
咽頭扁桃炎	1 (0.6)	0 (0.0)
脱水	1 (0.6)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)
肥満	1 (0.6)	0 (0.0)
自傷行動	1 (0.6)	0 (0.0)
自殺企図	1 (0.6)	0 (0.0)
喉頭狭窄	1 (0.6)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)
肉芽腫性酒さ	1 (0.6)	0 (0.0)

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.4，Table 10.1-1.11

PT は HPF ACZ885 群の発現率の降順に提示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント

CAPS 併合（N = 194）での重篤な有害事象発現率は 14.4%（28 名），総曝露期間で調整した 100 人年あたりの重篤な有害事象発現頻度は 15.9（総曝露期間 289.33 人年，発現件数 46 件）で

あり，HPF 併合データのカナキヌマブ投与での発現と大きく異ならなかった。2 名以上に認められた事象は肺炎（3 名），回転性めまい，虫垂炎，扁桃炎，頭痛，妊娠，人工流産（各 2 名）であった（2.7.4-2.1.3 項）。

PoC 試験

TRAPS（D2203 試験 N = 20）では，7 名で 15 件の重篤な有害事象が報告された。2 名以上に発現した重篤な有害事象は腹痛（2 名，10.0%）であった。重篤な有害事象はすべて治験薬との関連を否定された。治験薬の投与中止を要した事象はなく，ほとんどの事象が処置なし又は薬物治療等の処置により消失した。

HIDS（D2402 試験，N = 9）では，4 名で 14 件の重篤な有害事象が報告された。2 名以上に発現した事象はなく，2 件以上発現した重篤な有害事象は貧血及び肺炎（各事象ともに同一被験者で 2 件以上発現）であった。重篤な有害事象はすべて治験薬との関連を否定された。治験薬の投与中止を要した事象はなく，すべての事象が薬物治療等の処置により消失した。

crFMF（D2204 試験 N = 7，DTR01 試験 N = 9）で重篤な有害事象の報告はなかった（2.7.4-2.1.3 項）。

5.4.2.3 その他の重要な有害事象

5.4.2.3.1 投与中止に至った有害事象

N2301 試験

TRAPS 及び crFMF では投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

HIDS で，投与中止に至った有害事象を発現した被験者は，カナキヌマブ投与で 2 名，プラセボ継続で 1 名であった。その内容は，高度の心膜炎（150-300 mg q4w 増量 1 名），中等度の高 IgD 症候群（プラセボ-150-300 mg q4w 増量 1 名），中等度の好中球減少症（プラセボ継続 1 名）であった。カナキヌマブ投与で発現した心膜炎及び高 IgD 症候群は治験薬との関連を否定され，薬物治療等により消失した。

HPF 併合データを対象として，有害事象発現時の投与薬剤群別に投与中止に至った有害事象を集計した。その結果では，カナキヌマブ投与（N = 169）で 1.8%（3 名），プラセボ投与（N = 91）で 1.1%（1 名）であり，二重盲検期以降に報告された事象は TRAPS のカナキヌマブ投与で好中球減少症（1 名）であった 。CAPS 併合（N = 194）での投与中止に至った有害事象の発現率は 3.1%（6 名）であり，2 名以上に発現した事象はなかった（2.7.4-2.1.4.1 項，2.7.4-Table 2-18，2.7.4-Table 7-8）。

PoC 試験で投与中止に至った有害事象の発現はなかった（2.7.4-2.1.4.1 項）。

5.4.2.3.2 休薬又は減量を要した有害事象

TRAPS，HIDS，crFMF のいずれでも休薬又は減量を要した事象の多くが治験薬との関連を否定され，最終観察日までに消失した（2.7.4-2.1.4.2 項）。

TRAPS

二重盲検期に休薬又は減量を要した有害事象は 4 名に認められた。2 名以上に発現した事象は発熱（150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量の各 1 名，計 2 名）であった。

HIDS

二重盲検期に休薬又は減量を要した有害事象は 12 名に認められた。2 名以上に発現した事象は発熱（150-300 mg q4w 増量，プラセボ-150-300 mg q4w 増量，プラセボ-150 mg q4w 増量の各 1 名，計 3 名），頭痛（プラセボ-150-300 mg q4w 増量の 2 名，150-300 mg q4w 増量の 1 名，計 3 名），腹痛（150-300 mg q4w 増量，プラセボ継続の各 1 名，計 2 名），及び高 IgD 症候群（150-300 mg q4w 増量，プラセボ-150-300 mg q4w 増量の各 1 名，計 2 名）であった。

crFMF

二重盲検期に休薬又は減量を要した有害事象は 8 名に認められた。2 名以上に発現した事象は家族性地中海熱（プラセボ-150 mg q4w 増量の 5 名，150-300 mg q4w 増量の 1 名，プラセボ-150-300 mg q4w 増量の 1 名，計 7 名）であった。

5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，カナキヌマブに関連した安全性の問題やリスクを検討するため，有害事象，臨床検査の結果を包括的に評価した。

評価の対象とした事象は，解析実施時点で最新のカナキヌマブのグローバル医薬品リスク管理計画（1.11-2 Risk Management Plan，Version 9.0）で重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスクとして規定された事象とした。

- 重要な特定されたリスク：感染症，日和見感染，好中球減少，血小板減少症
- 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍，ショック，アナフィラキシー，自己免疫反応，肝機能障害，リポ蛋白代謝障害，回転性めまい又は浮動性めまい，カナキヌマブと免疫抑制剤併用療法による毒性，ワクチンとの相互作用，薬力学的相互作用，cytochrome P450（CYP450）で代謝される薬剤との相互作用

N2301 試験の二重盲検期の安全性データ，及び HPF 併合データを対象に，注目すべきリスクのカテゴリー及び定義[2.7.4-Table 1-14]に基づき，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの項目ごとの発現率を集計した。その結果を Table 5-6 に示す。

また，重要な特定されたリスク（感染症，日和見感染，好中球減少，血小板減少症）について，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度を[2.7.4-Figure 2-1]に示した。100 人年あたりの

発現頻度のプラセボ投与に対するカナキヌマブ投与の比（95%信頼区間）が 1 を超えたものは，感染症［1.12（0.69，1.92）］であり，1 より少し大きかった。

重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを N2301 試験の二重盲検期の安全性データ，及び HPF 併合データを対象に評価した結果，新たなリスクは特定されなかった。また，N2301 試験の二重盲検期の安全性データと HPF 併合データで，発現傾向に大きな違いはなく，曝露期間の増加に伴って発現率が増加したリスク項目はなかった。

なお，再評価の結果，血小板減少症及び回転性めまい又は浮動性めまいは重要なリスクではないと判断し，最新の RMP（1.11-2 Risk Management Plan，Version 10）では削除した。

Table 5-6　　注目すべきリスクの要約（N2301 試験，HPF 併合：Week 16，SAF）

	N2301						HPF 併合	
	TRAPS		HIDS		crFMF			
	ACZ885 N = 43 n (%)	Placebo N = 3 n (%)	ACZ885 N = 68 n (%)	Placebo N = 4 n (%)	ACZ885N N = 58 n (%)	Placebo N = 5 n (%)	ACZ885 N = 169 n (%)	Placebo N = 91 n (%)
総曝露期間（人年）	—	—	—	—	—	—	114.85	9.39
重要な特定されたリスク								
感染症	15 (34.9)	2 (66.7)	39 (57.4)	2 (50.0)	23 (39.7)	1 (20.0)	100 (59.2)	14 (15.4)
日和見感染 a)	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少	2 (4.7)	0	3 (4.4)	1 (25.0)	0	0	5 (3.0)	3 (3.3)
血小板減少症	2 (4.7)	0	2 (2.9)	1 (25.0)	1 (1.7)	0	11 (6.5)	1 (1.1)
重要な潜在的リスク								
ショック，アナフィラキシー	3 (7.0)	0	2 (2.9)	0	0	0	6 (3.6)	2 (2.2)
自己免疫反応	4 (9.3)	0	6 (8.8)	1 (25.0)	14 (24.1)	2 (40.0)	22 (13.0)	17 (18.7)
肝機能障害	1 (2.3)	0	1 (1.5)	1 (25.0)	2 (3.4)	0	3 (1.8)	2 (2.2)
回転性めまい又は浮動性めまい	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.7)	1 (20.0)	4 (2.4)	2 (2.2)
悪性腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0
リポ蛋白代謝障害	0	0	0	0	0	0	0	0
カナキヌマブと免疫抑制剤併用療法による毒性	0	0	0	0	0	0	0	0
ワクチンとの相互作用	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (1.1)
薬力学的相互作用	0	0	0	0	0	0	0	0
CYP450 で代謝される薬剤との相互作用	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.14a，5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 7.1-1.1，Table 9.1-1.1，Table 9.1-1.2
a) 感染症判定委員会で日和見感染と認定された事象
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント。
HPF 併合は 16 週中間集計のデータカットオフ日までに得られた投与中断・投与頻度低減期以降のデータを含む。
HPF 併合でプラセボ投与からカナキヌマブ投与に移行した被験者では，事象発現時の投与薬剤に従って，カナキヌマブ投与又はプラセボ投与のいずれかで 1 件とカウントした。

5.4.3.1　感染症

N2301 試験の二重盲検期に，感染症は TRAPS のカナキヌマブ投与で 34.9%（15 名），HIDS で 57.4%（39 名），crFMF で 39.7%（23 名）であり，HIDS 及び crFMF ではプラセボ継続（それぞれ 50.0%，20.0%）より発現率が高かった。発現した有害事象の主な内容は，鼻咽頭炎，鼻炎，

及び上気道感染であった。重症度はすべて軽度又は中等度であった。重篤な感染症はわずかであった。

TRAPS では重篤な感染症はなかった。HIDS では，カナキヌマブ投与で 3 名，プラセボ継続で 1 名であり，その内容はプラセボ-150-300 mg q4w 増量で結膜炎，咽頭炎（各 1 名，同一被験者に発現），プラセボ-150 mg q4w 増量で肺炎（2 名），プラセボ継続で感染性下痢（1 名）であった。crFMF では，カナキヌマブ投与，プラセボ継続で各 1 名であり，その内容はプラセボ-150 mg q4w 増量で咽頭扁桃炎（1 名），プラセボ継続で異型肺炎（1 名）であった。crFMF の 2 名で発現した事象は治験薬との関連を疑われたが，その他の事象は治験薬との関連を否定された。いずれの事象も投与中止や休薬を要することなく，また処置を要することなく消失した。

HPF 併合データを対象として，有害事象発現時の投与薬剤群別に有害事象を集計した。その結果も，感染症の発現率は，プラセボ投与 15.4%（14 名）と比べて，カナキヌマブ投与 59.2%（100 名）で高かったが，総曝露期間で調整した 100 人年あたりの感染症の発現頻度はカナキヌマブ投与で 204.6（総曝露期間 114.85 人年，発現件数 235 件），プラセボ投与で 202.3（総曝露期間 9.39 人年，発現件数 19 件）であり大きく異ならなかった。100 人年あたりの感染症の発現頻度のプラセボ投与に対するカナキヌマブ投与の比（95%信頼区間）は 1.12（0.69，1.92）であり，1 より少し大きかった。カナキヌマブ投与で発現した感染症の主な内容は，鼻咽頭炎，鼻炎，及び上気道感染であった。CAPS 併合での感染症の発現率は 76.3%（148 名）であり，CAPS で発現した感染症の主な内容は鼻咽頭炎及び上気道感染であった。総曝露期間で調整した 100 人年あたりの感染症の発現頻度は，193.9（総曝露期間 289.33 人年，発現件数 561 件）であり，HPF 併合データのカナキヌマブ投与と大きく異ならなかった。

また，日和見感染の可能性がある事象を感染症判定委員会が評価した結果，N2301 試験の TRAPS，HIDS，crFMF，HPF 併合データ，CAPS 併合のいずれでも，日和見感染として特定されたものはなかった（2.7.4-2.1.5.1.1 項）。

以上から，TRAPS，HIDS，crFMF での感染症の発現率及び内容は，CAPS と類似していた。

5.4.3.2 好中球減少

N2301 試験の二重盲検期に，好中球減少の発現率は TRAPS でカナキヌマブ投与 4.7%（2 名），HIDS でカナキヌマブ投与 4.4%（3 名），プラセボ継続 25.0%（1 名）であり，crFMF での発現はなかった。カナキヌマブ投与で報告された事象は，重篤な事象や投与中止を要したものはなく，処置なしで消失した。

HPF 併合データを対象として，有害事象発現時の投与薬剤群別に有害事象を集計した。好中球減少の発現率は，カナキヌマブ投与で 3.0%（5 名），プラセボ投与で 3.3%（3 名）と低く，投与群間で同程度であった。

CAPS 併合データでは，好中球減少の発現率は，カナキヌマブ投与で 1.5%（3 名）であった。

N2301 試験の二重盲検期に，臨床検査で報告された好中球数低値は，ほとんどがグレード 1 又は 2 であった（グレード 1，2 それぞれ TRAPS で 11.6%，4.7%，HIDS で 11.8%，8.8%，crFMF で 12.1%，5.2%）。グレード 3 は TRAPS で 2.3%（1 名），HIDS で 1.5%（1 名）であり，いずれもカナキヌマブ投与であった。グレード 3 の異常値はいずれも一過性であり，グレード 1 又は正常値に回復した。TRAPS の 1 名（150-300 mg q4w 増量）では，グレード 3 の好中球数低値の発現前に中等度のインフルエンザが有害事象として報告されたが，処置により消失した。HIDS の 1 名（150 mg q4w 継続）ではグレード 3 の好中球数低値が認められた時期に感染症の報告はなかった。

HPF 併合データを対象として，発現時の投与薬剤群別に臨床検査異常を集計した。その結果も，N2301 試験の疾患別の結果と同様であった。臨床検査で報告された好中球数低値は，ほとんどがグレード 1 又は 2 であり［カナキヌマブ投与でグレード 1 が 13.7%（23 名），グレード 2 が 7.1%（12 名）］，グレード 3 は 1.2%（2 名）と稀であった。グレード 4 の異常はなかった。プラセボ投与ではグレード 1 が 1.3%（1 名），グレード 2 が 3.8%（3 名）であり，カナキヌマブ投与でグレード 1 又は 2 の異常値の発現率が高かった。CAPS では，グレード 1 が 3.7%（7 名），グレード 2 が 1.6%（3 名），グレード 3 が 0.5%（1 名）であり，グレード 4 の異常はなかった。

以上から，有害事象として好中球減少又は臨床検査で好中球数低値が認められた被験者は少なかった。また，臨床検査で好中球数低値が認められた場合も，その重症度はほとんどが軽度（CTC グレード 1 又は 2）であった。

5.4.3.3 血小板減少症

N2301 試験の二重盲検期に，血小板減少症は TRAPS のカナキヌマブ投与で 2 名，HIDS のカナキヌマブ投与で 2 名，プラセボ継続で 1 名，crFMF のカナキヌマブ投与で 1 名であり，いずれも少なかった。重篤な事象や投与中止を要した事象はなく，いずれも消失した。

HPF 併合データを対象として，有害事象発現時の投与薬剤群別に有害事象を集計した。その結果も，N2301 試験の疾患別の結果と同様であった。血小板減少症の発現率は，カナキヌマブ投与で 6.5%（11 名），プラセボ投与で 1.1%（1 名），CAPS で 15.5%（30 名）であり，TRAPS，HIDS，crFMF での発現率が CAPS と比べて低かった。カナキヌマブ投与で発現した事象のほとんどは，鼻出血（3.0%，5 名），点状出血（1.2%，2 名）等の出血関連事象であった（2.7.4-Table 2-22）。

N2301 試験の二重盲検期に，臨床検査で報告された血小板数低値は，いずれもカナキヌマブ投与であり，ほとんどがグレード 1（TRAPS で 9.3%，HIDS で 20.6%，crFMF で 13.8%）であり，グレード 3 は HIDS のカナキヌマブ投与で 1.5%（1 名）に発現した。グレード 2，グレード 4 の異常はなかった。グレード 3 の異常値は一過性であり，正常値に回復した。

HPF 併合データを対象として，発現時の投与薬剤群別に臨床検査値異常を集計した。その結果も，N2301 試験の疾患別の結果と同様であった。臨床検査として報告された血小板数低値は，カ

ナキヌマブ投与でグレード 1 が 27.8%（42 名）であったが，グレード 2，3 は各 0.6%（1 名）と稀であった。プラセボ投与ではグレード 1 が 4.1%（3 名）であり，カナキヌマブ投与でグレード 1 の異常値の発現率が高かった。グレード 4 の異常はなかった。CAPS では，グレード 1 が 0.5%（1 名）であり，血小板数低値はほとんど認められなかった。

以上から，有害事象として血小板減少症又は臨床検査で血小板数低値が認められた被験者は少なかった。また，臨床検査で血小板数低値が認められた場合も，その重症度はほとんどが軽度（CTC グレード 1）であった。なお，再評価の結果，血小板減少症は重要なリスクではないと判断し，最新の RMP（1.11-2 Risk Management Plan，Version 10）では削除した。

5.4.3.4　ショック，アナフィラキシー

N2301 試験の二重盲検期に，ショック，アナフィラキシーは TRAPS ではカナキヌマブ投与で 3 名に発現し，その内容は蕁麻疹（2 名），歯肉腫脹（1 名）であった。HIDS では，カナキヌマブ投与で 2 名に認められ，その内容は蕁麻疹，歯肉腫脹（各 1 名）であった。crFMF での発現はなかった。カナキヌマブ投与で報告された事象は，いずれも軽度であり，重篤な事象や投与中止を要したものはなく，薬物治療等の処置により消失した。

HPF 併合データを対象として，有害事象発現時の投与薬剤群別に有害事象を集計した。その結果も，N2301 試験の疾患別の結果と同様であった。ショック，アナフィラキシーの発現率は，カナキヌマブ投与で 3.6%（6 名），プラセボ投与で 2.2%（2 名），CAPS で 7.2%（14 名）であった。

以上から，ショック，アナフィラキシーが認められた被験者は少なかった。また，抗カナキヌマブ抗体が陽性の被験者はいなかった（3.4 項，2.7.4-2.1.5.2.1 項）。

5.4.3.5　自己免疫反応

N2301 試験の二重盲検期に，自己免疫反応は TRAPS のカナキヌマブ投与で 9.3%（4 名）に認められ，その内容は腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群（3 名），家族性地中海熱（1 名）であった。HIDS では，カナキヌマブ投与で 8.8%（6 名），プラセボ継続で 25.0%（1 名）に認められ，その内容は高 IgD 症候群（カナキヌマブ投与 5 名，プラセボ継続 0 名，以下同順），家族性地中海熱，メバロン酸キナーゼ欠損症（各 1 名，0 名），ワクチン接種合併症（0 名，1 名）であった。crFMF では，カナキヌマブ投与で 24.1%（14 名），プラセボ継続で 40.0%（2 名）に認められ，その内容は家族性地中海熱（13 名，2 名），乾癬（1 名，0 名）であった。

HPF 併合データを対象として，有害事象発現時の投与薬剤群別に有害事象を集計した。その結果も，N2301 試験の疾患別の結果と同様であった。自己免疫反応の発現率は，カナキヌマブ投与で 13.0%（22 名），プラセボ投与で 18.7%（17 名），CAPS で 5.2%（10 名）であり，HPF での発現率が CAPS と比べて高かった。

以上から，自己免疫疾患として報告された有害事象は，その多くが原疾患の再燃に伴うものであり，有効性の評価項目である再燃の定義に合致しないものであった。プラセボ投与と比べてカナキヌマブ投与での発現率は同程度又は低かった（2.7.4-2.1.5.2.2 項）。

5.4.3.6 肝機能障害

TRAPS（N2301 試験の二重盲検期）では，1 名（150-300 mg q4w 増）で軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められた。本事象は治験薬との関連を否定され，治験薬の投与中止，休薬，又は減量を要することなく，消失した。臨床検査では，治験薬投与開始後に新たに認められた臨床的に注目すべき肝機能検査値の異常は，カナキヌマブ投与でグレード 1 の ALP 増加（正常値上限の 1.5 倍を超える）が 2.3%（1 名），グレード 1 の総ビリルビン増加（正常値上限を超える）が 4.7%（2 名）であり，プラセボ継続では認められなかった。

HIDS（N2301 試験の二重盲検期）では，1 名（プラセボ-150-300 mg q4w 増量）で軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が，1 名（プラセボ継続）で中等度のトランスアミナーゼ上昇が認められた。いずれも治験薬との関連を否定され，治験薬の投与中止，休薬，又は減量を要することなく，消失した。臨床検査では，治験薬投与開始後に新たに認められた臨床的に注目すべき肝機能検査値の異常は，カナキヌマブ投与でグレード 1 の ALP 増加（正常値上限の 1.5 倍を超える）が 1.5%（1 名），グレード 1 の ALT 増加（正常値上限の 3 倍を超える）が 2.9%（2 名），グレード 1 の総ビリルビン増加（正常値上限を超える）が 1.5%（1 名）であり，プラセボ継続ではグレード 1 の総ビリルビン増加（正常値上限を超える）が 33.3%（1 名）であった。

crFMF（N2301 試験の二重盲検期）では，1 名（150 mg q4w 継続）で高度の腹水及び肝硬変，中等度の肉芽腫性肝疾患が認められ，これらは重篤な有害事象として報告された。肉芽腫性肝疾患を除いて，治験薬との関連を否定された。いずれも治験薬の投与中止，休薬，又は減量を要することなく，腹水は消失した。また，他の 1 名（プラセボ継続）で軽度の低アルブミン血症が認められた。

臨床検査では，N2301 試験の二重盲検期に治験薬投与開始後に新たに認められた臨床的に注目すべき肝機能検査値の異常は，カナキヌマブ投与でグレード 1 の ALP 増加（正常値上限の 1.5 倍を超える），ALT 増加（正常値上限の 3 倍を超える）が各 3.4%（2 名），グレード 1 の総ビリルビン増加（正常値上限を超える）が 1.7%（1 名）であり，プラセボ継続では認められなかった。

HPF 併合データを対象として，有害事象発現時の投与薬剤群別に有害事象を集計した。その結果では，肝機能障害と関連する可能性のある有害事象の発現率は，カナキヌマブ投与で 1.8%（3 名），プラセボ投与で 2.2%（2 名）であり，また，CAPS での発現率は 4.1%（8 名）であり，大きな違いはなかった。治験薬投与開始後に新たに認められた臨床的に注目すべき肝機能検査値の異常は，カナキヌマブ投与で ALP 増加のグレード 1（正常値上限の 1.5 倍を超える）が 3.0%（5 名），ALT 増加のグレード 1（正常値上限の 3 倍を超える）が 1.8%（3 名），総ビリルビン増加

のグレード 1（正常値上限を超える）が 3.6%（6 名），グレード 2（正常値上限の 1.5 倍を超える）が 1.2%（2 名），プラセボ投与で総ビリルビン増加のグレード 1（正常値上限を超える）が 2.5%（2 名）であり，いずれも少なかった。

CAPS で，治験薬投与開始後に新たに認められた臨床的に注目すべき肝機能検査値の異常値は，カナキヌマブ投与で ALP 高値のグレード 1（正常値上限の 1.5 倍を超える）が 4.3%（8 名），グレード 2（正常値上限の 3 倍を超える）が 0.5%（1 名），ALT 高値のグレード 1（正常値上限の 3 倍を超える）が 3.7%（7 名），グレード 2（正常値上限の 5 倍を超える）が 2.1%（4 名），グレード 3（正常値上限の 10 倍を超える）が 1.0%（2 名），グレード 4（正常値上限の 20 倍を超える）が 0.5%（1 名），AST 高値のグレード 1（正常値上限の 3 倍を超える）が 2.6%（5 名），グレード 2（正常値上限の 5 倍を超える）が 2.1%（4 名），グレード 3（正常値上限の 10 倍を超える）及びグレード 4（正常値上限の 20 倍を超える）が各 0.5%（1 名），総ビリルビン高値のグレード 1（正常値上限を超える）が 5.9%（11 名），γ-GTP 高値のグレード 1（正常値上限の 3 倍を超える）が 1.6%（3 名），グレード 2（正常値上限の 5 倍を超える）が 1.0%（2 名）であり，いずれも少なかった。

以上に示すとおり，肝機能障害と関連する可能性のある有害事象及び肝機能検査値の異常を評価した結果，肝機能障害のリスクは特定されなかった（2.7.4-2.1.5.2.3 項）。

5.4.3.7　回転性めまい又は浮動性めまい

N2301 試験の二重盲検期に，回転性めまいが発現した被験者は，HIDS のカナキヌマブ投与 1 名，crFMF でカナキヌマブ投与，プラセボ継続各 1 名であった。浮動性めまいの発現はみられず，TRAPS ではいずれも発現しなかった。カナキヌマブ投与で発現した事象に，重篤な事象や投与中止を要したものはなく，治験薬の休薬又は処置なしで消失した。

HPF 併合データを対象として，有害事象発現時の投与薬剤群別に有害事象を集計した。その結果も，N2301 試験の疾患別の結果と同様であった。回転性めまい又は浮動性めまいの発現率は，カナキヌマブ投与で 2.4%（4 名），プラセボ投与で 2.2%（2 名），CAPS で 10.8%（21 名）であり，TRAPS，HIDS，crFMF での発現率が CAPS と比べて低かった。

以上から，TRAPS，HIDS，crFMF での回転性めまい又は浮動性めまいの発現は稀であり，発現率は CAPS と比べて低かった（2.7.4-2.1.5.2.5 項）。なお，再評価の結果，回転性めまい又は浮動性めまいは重要なリスクではないと判断し，最新の RMP（1.11-2 Risk Management Plan，Version 10）では削除した。

TRAPS，HIDS，crFMF のカナキヌマブ投与でリポ蛋白代謝障害，ワクチンとの相互作用，悪性腫瘍，カナキヌマブと免疫抑制剤併用療法による毒性，薬力学的相互作用，及び CYP450 で代謝される薬剤との相互作用に該当する事象の発現はなかった（Table 5-6，2.7.4-2.1.5.2 項）。

5.5 臨床検査及びその他の検査

臨床検査

血液学的検査では，カナキヌマブ投与で好中球数低値，白血球数低値，血小板数低値が認められた。血液生化学的検査，尿検査で臨床的に問題となる異常は認められなかった。

TRAPS で，治験薬投与開始後に認められた血液学的検査の異常は，ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。プラセボ継続と比べてカナキヌマブ投与で発現率が 10%以上高かった異常は，好中球数低値グレード 1［カナキヌマブ投与 11.6%（5 名），プラセボ継続 0.0%（0 名），以下同順］，白血球数低値グレード 1［14.0%（6 名），0.0%（0 名）］，血小板数低値グレード 1［9.3%（4 名），0.0%（0 名）］であった。グレード 3 の異常は好中球数低値がカナキヌマブ投与で 1 名であった（2.7.4-Table 3-1）。

HIDS で，治験薬投与開始後に認められた血液学的検査の異常は，ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。プラセボ継続と比べてカナキヌマブ投与で発現率が 10%以上高かった異常は，好中球数低値グレード 1［11.8%（8 名），0.0%（0 名）］，血小板数低値グレード 1［20.6%（14 名），0.0%（0 名）］であった。グレード 3 の異常は好中球数低値，血小板数低値がカナキヌマブ投与で各 1 名であった（2.7.4-Table 3-2）。

crFMF で，治験薬投与開始後に認められた血液学的検査の異常は，すべてグレード 1 又は 2 であった。プラセボ継続と比べてカナキヌマブ投与で発現率が 10%以上高かった異常は，好中球数低値［12.1%（7 名），0.0%（0 名）］，血小板数低値［13.8%（8 名），0.0%（0 名）］であった（2.7.4-Table 3-3）。

好中球数低値，血小板数低値の詳細は 5.4.3.2 項，5.4.3.3 項に示す。

腎機能評価［chronic kidney disease（CKD）のステージ分類］

crFMF に対して，eGFR に基づく CKD のステージ分類をシフトテーブルを用いて集計した。ほとんどの被験者がベースライン及び二重盲検期最終評価時ともに腎機能は正常（ステージ 1：≥ 90 mL/min/1.73 m^2）であり，投与前後で変化が認められた被験者はわずかであった。

ステージ 1 からステージ 2（60 ～ < 90 mL/min/1.73 m^2）に悪化した被験者が，150 mg q4w 継続で 1 名，150-300 mg q4w 増量で 1 名，プラセボ-150 mg q4w 増量で 2 名，ステージ 2 からステージ 1 に改善した被験者が 150 mg q4w 継続で 2 名，ステージ 3（30 ～ < 60 mL/min/1.73 m^2）からステージ 2 に改善した被験者がプラセボ-150-300 mg q4w 増量 1 名であった。プラセボ継続で変化が認められた被験者はいなかった。

免疫原性

N2301 試験のランダム化群で，抗カナキヌマブ抗体が陽性と判定された被験者はいなかった（3.4 項）。免疫原性に関連すると示唆される有害事象は，TRAPS のカナキヌマブ投与で 3 名（蕁麻疹 2 名，歯肉腫脹 1 名），HIDS のカナキヌマブ投与で 2 名（蕁麻疹及び歯肉腫脹，各 1

名），HIDS のプラセボ継続で 1 名（ワクチン接種合併症 1 名）に報告された。これらの事象は治験薬投与中に消失又は軽快し，すべて治験薬との関連を否定された（5.4.3.4 項）。

5.6 バイタルサイン及び心電図

TRAPS，HIDS，crFMF のいずれでも，バイタルサイン及び心電図の異常の頻度は少なく，臨床的に問題となる変化は認められなかった（2.7.4-4 項）。

5.7 特別な患者集団での安全性

5.7.1 部分集団での検討

HPF 併合データを対象に有害事象及び臨床検査値異常に対する部分集団解析を行った。体重別（40 kg 以下，40 kg 超）の部分集団間で違いがみられたが，年齢（2 歳以上 4 歳未満，4 歳以上 6 歳未満，6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上），性（男性，女性），人種（白人，黒人，アジア人，その他），地域（北米，日本，その他）別の部分集団を含めて，有害事象及び臨床検査値異常の発現傾向に全体集団と比べて大きな違いはなかった。

体重（40 kg 以下，40 kg 超）別の部分集団は，40 kg 以下が 69 名，40 kg 超が 100 名であり，総曝露期間はそれぞれ 43.67 人年，71.18 人年であった。有害事象では，発熱の発現率が 40 kg 超（12.0%，12 名）と比べて 40 kg 以下（34.8%，24 名）で 10%以上高かった。また，注射部位反応の発現率が 40 kg 以下（7.2%，5 名）の部分集団と比べて 40 kg 超（16.0%，16 名）で 2 倍以上高かった。発熱及び注射部位反応の他に，部分集団間で発現率に明らかな違いがみられたものはなかった。グレード 1 の血小板数低値（40 kg 以下 38.7%，24 名；40 kg 超 20.2%，18 名，以下同順），好中球数低値（26.1%，18 名；5.1%，5 名），好酸球増加（正常値上限の 2.5 倍以上；11.8，8 名；1.0%，1 名），グレード 2 の好酸球増加（正常値上限の 3 倍以上；14.7%，10 名； 3.0%，3 名），ベースラインから 25%以上のクレアチニン増加（39.1%，27 名；21.0%，21 名）が 40 kg 超と比べて 40 kg 以下で 10%以上高かった（2.7.4-5.1.2 項，2.7.4-Table 5-3）。

2 歳未満の HIDS（2 名）で発現した重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，休薬又は減量を要した有害事象は 5.4.2.2 項，その他の有害事象の発現状況は[2.7.4-Table 5-2]に示す。

non-exon10 crFMF

2 名で発現した有害事象は，1 名（被験者番号 2501003，20 歳，女性）で，倦怠感，そう痒性皮疹，傾眠，薬疹，蕁麻疹，1 名（被験者番号 2502004，29 歳，女性）で，脱水，気管支炎であった。いずれも重症度は軽度であり，重篤な有害事象はなかった。150 mg q4w の投与を継続し，処置なし又は薬物治療により消失した。

日本人被験者

ランダム化群に組み入れられた日本人被験者は，TRAPS が 6 名，HIDS が 1 名，crFMF が 1 名であった。全員が治験薬を投与され，二重盲検期を完了した。本項ではこれらの被験者の安全性

の結果を HPF 併合データに基づき要約する。日本人の被験者の安全性の結果の詳細は 2.7.4-5.3 項に示す。また，非ランダム化群に non-exon10 crFMF が 2 名，2 歳未満の HIDS が 1 名組み入れられた。これらの被験者の結果は前項に示した。

ランダム化群に組み入れられた日本人被験者の背景は 4.4.1 項に示す。

有害事象は 8 名全員で発現し，SOC 別に最も発現率が高かったものは「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」（5 名），次いで「皮膚および皮下組織障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（3 名）であった。PT 別では，鼻咽頭炎，蕁麻疹，口腔咽頭痛が各 2 名（TRAPS で 150-300 mg q4w 増量 1 名，プラセボ-150 mg q4w 増量 1 名，HIDS でプラセボ-150 mg q4w 増量 1 名）で認められたが，その他の事象はすべて 1 名ずつの発現であった。重症度はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な有害事象は認められなかった。また，治験薬の投与中止や休薬，減量を要したものはなかった。治験薬との関連を否定されなかった事象は，TRAPS の 1 名で軽度の眼瞼炎，筋力低下，及び注射部位反応，crFMF の 1 名で軽度の頭痛及び上気道感染であった。筋力低下は処置なしで最終観察日も継続中であったが，その他は薬物治療により消失した（2.7.4-5.3 項，2.7.4-Table 5-6，2.7.4-Table 5-7）。

5.4.3 項に示した重要な特定されたリスクに該当する事象は，「感染症」が鼻咽頭炎（TRAPS で 1 名，HIDS で 1 名），上気道感染（crFMF で 1 名），胃腸炎，インフルエンザ，口腔ヘルペス（TRAPS で各 1 名），咽頭炎（crFMF で 1 名），「血小板減少症」が尿中血陽性（TRAPS で 1 名）であった。重要な潜在的リスクに該当する事象は，「ショック，アナフィラキシー」が蕁麻疹（TRAPS で 2 名），歯肉腫脹（TRAPS で 1 名），「肝機能障害」がアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（TRAPS で 1 名）であった。尿中血陽性（1 名）は日本人被験者のみで発現したが，その他の事象は全体集団で発現した事象と同様であった（2.7.4-5.3 項，2.7.4-Table 5-8）。

血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値のうち 2 名以上に発現したものは，好中球数低値（CTC グレード 2）及び白血球数低値（CTC グレード 1）（各 2 名，いずれも TRAPS）であった。CTC グレード 3 以上の異常値は発現しなかった。血液生化学的検査及び尿検査の臨床的に注目すべき異常値で 2 名以上に発現したもの，CTC グレード 3 以上の異常値は発現しなかった（2.7.4-5.3 項）。

以上から，日本人被験者で発現した有害事象及び臨床検査値異常は，全体集団と大きな違いはなく，特別な安全性の問題は認められなかった。

5.7.2 特別な患者集団での検討

肝機能障害患者，腎機能障害患者等の特別患者集団を対象とした試験は実施しなかった。

5.8 長期投与時の安全性データ（N2301 試験）

5.8.1 曝露状況

TRAPS

N2301 試験の投与中断・投与頻度低減期には，ランダム化群で二重盲検期を完了した TRAPS の 44 名のうち 42 名が移行した。42 名全員が投与中断・投与頻度低減期に治験薬の投与を受け，カナキヌマブの投与期間の中央値（最小値～最大値，以下同様）は 169（78～190）日，投与回数は 3（2～6）回であった。プラセボを投与中断・投与頻度低減期の最後まで投与された被験者は 3 名であった（2.7.4-5.10.1 項）。

HIDS

N2301 試験の投与中断・投与頻度低減期には，ランダム化群で二重盲検期を完了した 69 名のうち 66 名が移行した。66 名全員が投与中断・投与頻度低減期に治験薬の投与を受け，カナキヌマブの投与期間の中央値（最小値～最大値，以下同様）は 169（30～264）日，投与回数は 4.5（1～7）回であった。プラセボを投与中断・投与頻度低減期の最後まで投与された被験者は 2 名であった（2.7.4-5.10.1 項）。

crFMF

N2301 試験の投与中断・投与頻度低減期には，ランダム化群で二重盲検期を完了した 62 名のうち 59 名が移行した。59 名全員が投与中断・投与頻度低減期に治験薬の投与を受け，カナキヌマブの投与期間の中央値（最小値～最大値，以下同様）は 169（114～212）日，投与回数は 3（3～6）回であった。プラセボを投与中断・投与頻度低減期の最後まで投与された被験者は 3 名であった（2.7.4-5.10.1 項）。

N2301 試験の非ランダム化群では，2 歳未満の患者 1 名（HIDS），non-exon10 crFMF 患者 2 名が二重盲検期から投与中断・投与頻度低減期に移行し，カナキヌマブの投与を受けた。これらの 3 名全員が投与中断・投与頻度低減期の最後までカナキヌマブの投与を受けた（2.7.4-5.10.1 項）。

HPF 併合データ

HPF 併合データでは，N2301 試験でカナキヌマブの投与を受けた 193 名（非ランダム化群，すなわち他試験から切替えの TRAPS，2 歳未満，及び non-exon10 crFMF の患者を含む）全員が SAF に含まれた。カナキヌマブ投与では，治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は 275（45～391）日，総曝露期間は 135.81 人年であり，24 週以上投与が 183 名，48 週以上投与が 1 名であった（2.7.4-5.10.1 項）。

5.8.2 有害事象

5.8.2.1 比較的よくみられる有害事象

本項では，主に N2301 試験の投与中断・投与頻度低減期，ランダム化群の結果を，疾患（TRAPS，HIDS，crFMF）ごとに示す。安全性の結果は以下のとおり集計した。

- カナキヌマブ投与：投与中断・投与頻度低減期に少なくとも 1 回カナキヌマブを投与された被験者を分母（N）として，投与中断・投与頻度低減期に発現した有害事象の頻度（n）及び割合（%）を集計した。
- プラセボ継続：投与中断・投与頻度低減期にプラセボのみを投与された被験者を分母（N）として，投与中断・投与頻度低減期に発現した有害事象の頻度（n）及び割合（%）を集計した。

TRAPS

TRAPS で比較的よくみられる有害事象（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）を Table 5-7 に示す。

TRAPS（カナキヌマブ投与 39 名，プラセボ継続 3 名）での有害事象発現率は，カナキヌマブ投与 82.1%（32 名），プラセボ継続 66.7%（2 名）であった。プラセボ継続の被験者が少なく，投与群間の発現率の比較は困難であった。

SOC 別に，カナキヌマブ投与で発現率が最も高かった有害事象は「感染症および寄生虫症」（35.9%，14 名）であり，次いで「胃腸障害」（33.3%，13 名），「一般・全身障害および投与部位の状態」（20.5%，8 名）であった。このうち「感染症および寄生虫症」はプラセボ継続でも 2 名に認められた。

PT 別に，カナキヌマブ投与で発現率が最も高かった有害事象は頭痛（12.8%，5 名）であり，次いで鼻咽頭炎，腹痛，下痢，発熱（各 10.3%，4 名）であった。頭痛及び鼻咽頭炎はプラセボ継続でも各 1 名に認められた。

Table 5-7 TRAPS の PT 別の有害事象発現率（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）（N2301 試験：Week 40，SAF）

PT	Any ACZ885 N = 39 n (%)	Placebo N = 3 n (%)
合計	32 (82.1)	2 (66.7)
頭痛	5 (12.8)	1 (33.3)
鼻咽頭炎	4 (10.3)	1 (33.3)
腹痛	4 (10.3)	0 (0.0)
下痢	4 (10.3)	0 (0.0)
発熱	4 (10.3)	0 (0.0)
腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群	3 (7.7)	0 (0.0)

PT	Any ACZ885 N = 39 n (%)	Placebo N = 3 n (%)
上気道感染	3 (7.7)	0 (0.0)
背部痛	3 (7.7)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	3 (7.7)	0 (0.0)
発疹	3 (7.7)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (5.1)	1 (33.3)
関節痛	2 (5.1)	1 (33.3)
リンパ節症	2 (5.1)	0 (0.0)
好中球減少症	2 (5.1)	0 (0.0)
無力症	2 (5.1)	0 (0.0)
頚部痛	2 (5.1)	0 (0.0)
咳嗽	2 (5.1)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (5.1)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1b
PT はカナキヌマブ投与の発現率の降順に提示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント

HIDS

HIDS で比較的よくみられる有害事象（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）を Table 5-8 に示す。

HIDS（カナキヌマブ投与 64 名，プラセボ継続 2 名）での有害事象発現率は，カナキヌマブ投与 85.9%（55 名），プラセボ継続 100%（2 名）であった。プラセボ継続の被験者が少なく，投与群間の発現率の比較は困難であった。

SOC 別に，カナキヌマブ投与で，発現率が最も高かった有害事象は「感染症および寄生虫症」（56.3%，36 名）であり，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（50.0%，32 名），「胃腸障害」（26.6%，17 名），「筋骨格系および結合組織障害」（25.0%，16 名），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（23.4%，15 名）であった。このうち「感染症および寄生虫症」はプラセボ継続でも 2 名，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」はプラセボ継続でも各 1 名に認められた。

PT 別に，カナキヌマブ投与で発現率が最も高かった有害事象は発熱（39.1%，25 名）であり，次いで高 IgD 症候群，頭痛（各 14.1%，9 名），咳嗽（12.5%，8 名），腹痛，アフタ性潰瘍，嘔吐，関節痛，及び口腔咽頭痛（各 10.9%，7 名）であった。発熱はプラセボ継続でも 1 名に認められた。

Table 5-8 HIDS の PT 別の有害事象発現率（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）（N2301 試験：Week 40，SAF）

PT	Any ACZ885 N = 64 n (%)	Placebo N = 2 n (%)
合計	55 (85.9)	2 (100.0)
発熱	25 (39.1)	1 (50.0)
高 IgD 症候群	9 (14.1)	0 (0.0)
頭痛	9 (14.1)	0 (0.0)
咳嗽	8 (12.5)	0 (0.0)
腹痛	7 (10.9)	0 (0.0)
アフタ性潰瘍	7 (10.9)	0 (0.0)
嘔吐	7 (10.9)	0 (0.0)
関節痛	7 (10.9)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	7 (10.9)	0 (0.0)
リンパ節症	6 (9.4)	0 (0.0)
背部痛	6 (9.4)	0 (0.0)
上気道感染	5 (7.8)	1 (50.0)
鼻咽頭炎	5 (7.8)	0 (0.0)
肺炎	4 (6.3)	1 (50.0)
上腹部痛	4 (6.3)	0 (0.0)
下痢	4 (6.3)	0 (0.0)
無力症	4 (6.3)	0 (0.0)
注射部位反応	4 (6.3)	0 (0.0)
鼻炎	4 (6.3)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1b
PT はカナキヌマブ投与の発現率の降順に提示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント

crFMF

crFMF で比較的よくみられる有害事象（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）を Table 5-9 に示す。

crFMF（カナキヌマブ投与 55 名，プラセボ継続 3 名）での有害事象発現率は，カナキヌマブ投与 85.5%（47 名），プラセボ継続 66.7%（2 名）であった。プラセボ継続の被験者が少なく，投与群間の発現率の比較は困難であった。

SOC 別に，カナキヌマブ投与で発現率が最も高かった有害事象は「感染症および寄生虫症」（41.8%，23 名）であり，次いで「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，及び「筋骨格系および結合組織障害」（各 27.3%，15 名），「先天性，家族性および遺伝性障害」（23.6%，13 名）であった。このうち「感染症および寄生虫症」はプラセボ継続でも 2 名，「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」はプラセボ継続でも各 1 名に認められた。

PT 別に，カナキヌマブ投与で発現率が最も高かった有害事象は家族性地中海熱（23.6%，13 名）であり，次いで頭痛（12.7%，7 名），発熱，上気道感染，腹痛，注射部位反応，及び四肢痛（各 9.1%，5 名）であった。発熱及び上気道感染はプラセボ継続でも 1 名に認められた。

Table 5-9 crFMF の PT 別の有害事象発現率（カナキヌマブ投与で発現率 5%以上）（N2301 試験：Week 40，SAF）

PT	Any ACZ885 N = 55 n (%)	Placebo N = 3 n (%)
合計	47 (85.5)	2 (66.7)
家族性地中海熱	13 (23.6)	0 (0.0)
頭痛	7 (12.7)	0 (0.0)
発熱	5 (9.1)	1 (33.3)
上気道感染	5 (9.1)	1 (33.3)
腹痛	5 (9.1)	0 (0.0)
注射部位反応	5 (9.1)	0 (0.0)
四肢痛	5 (9.1)	0 (0.0)
インフルエンザ	4 (7.3)	0 (0.0)
胃腸炎	4 (7.3)	0 (0.0)
尿路感染	4 (7.3)	0 (0.0)
関節痛	4 (7.3)	0 (0.0)
歯痛	3 (5.5)	0 (0.0)
嘔吐	3 (5.5)	0 (0.0)
ウイルス感染	3 (5.5)	0 (0.0)
背部痛	3 (5.5)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1b
PT はカナキヌマブ投与の発現率の降順に提示
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント

TRAPS，HIDS，crFMF のいずれでも，二重盲検期と同様に，主に感染症（上気道感染，鼻咽頭炎），胃腸障害（下痢，腹痛），一般・全身障害および投与部位の状態（発熱，注射部位反応），神経系障害（頭痛）が共通して認められた。このうち，発熱，胃腸障害，頭痛は，原疾患に伴って現れる症状でもある。

HPF 併合データ

HPF 併合データのカナキヌマブ投与（N = 193，総曝露期間 135.81 人年）で 90.2%（174 名）に有害事象が発現し，主に，鼻咽頭炎（13.5%，26 名）及び上気道感染（12.4%，24 名）等の「感染症および寄生虫症」（60.1%，116 名），発熱（23.3%，45 名），注射部位反応（11.4%，22 名）等の「一般・全身障害および投与部位の状態」（42.0%，81 名），腹痛（15.5%，30 名）及び下痢（14.0%，27 名）等の「胃腸障害」（42.0%，81 名），主に関節痛（13.0%，25 名）を含む

「筋骨格系および結合組織障害」（31.6%，61 名）が認められた（2.7.4-5.10.2.1 項，2.7.4-5.10.2.2 項）。

SOC 別で発現率が高い有害事象の内容は「筋骨格系および結合組織障害」を除き 16 週中間集計と同様であり，PT 別で発現率が高い有害事象の内容は 16 週中間集計と同様であった。

5.8.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

N2301 試験のランダム化群で認められた重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の概要を Table 5-10 に示す。

Table 5-10 有害事象の概要（N2301 試験：Week 40，SAF）

	N2301 試験						HPF 併合データ
	TRAPS		HIDS		crFMF		
	ACZ885 N = 39 n (%)	Placebo N = 3 n (%)	ACZ885 N = 64 n (%)	Placebo N = 2 n (%)	ACZ885 N = 55 n (%)	Placebo N = 3 n (%)	ACZ885 N = 193 n (%)
総曝露期間（人年）	—	—	—	—	—	—	135.81
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	4 (6.3)	1 (50.0)	5 (9.1)	0	23 (11.9)
投与中止に至った有害事象	1 (2.6)	0	0	0	0	0	5 (2.6)

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.4b，Table 14.3.1-1.5b，Table 14.3.1-1.6b，5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 7.1-1.1，Table 10.1-1.4，Table 10.1-1.6，Table 10.1-1.8
HPF 併合データの N：二重盲検期又は投与中断・投与頻度低減期にカナキヌマブの投与を受けた被験者数。非ランダム化群，すなわち他試験から切替えの TRAPS，2 歳未満，及び non-exon10 crFMF の患者を含む。
HPF 併合データは，二重盲検期及び投与中断・投与頻度低減期のデータを提示した。プラセボ投与からカナキヌマブ投与に移行した被験者では，カナキヌマブの初回投与以降に発現した事象をカウントした。

5.8.2.2.1 死亡

N2301 試験で死亡の報告はなかった。

5.8.2.2.2 その他の重篤な有害事象

TRAPS で，N2301 試験の投与中断・投与頻度低減期に重篤な有害事象は発現しなかった（2.7.4-5.10.6 項）。

HIDS で，N2301 試験の投与中断・投与頻度低減期にランダム化群で発現した重篤な有害事象発現率は，カナキヌマブ投与（N = 64）で 6.3%（4 名），プラセボ継続（N = 2）で 50.0%（1 名）であった。事象の内訳は，カナキヌマブ投与で高 IgD 症候群（2 名），肉芽腫性洒さ及びロタウイルス胃腸炎（各 1 名），プラセボ継続で肺炎（1 名）であった。治験薬との関連を否定されなかったものは，肉芽腫性洒さ及び肺炎であった。治験薬の投与中止を要した事象はなかった。高 IgD 症候群（2 名）及び肉芽腫性洒さでは治験薬が休薬されたが，事象は消失又は後遺症が残るが消失した。その他の事象は処置なし又は加療により，いずれも消失した（2.7.4-5.10.6 項）。

crFMF で，N2301 試験の投与中断・投与頻度低減期にランダム化群で発現した重篤な有害事象発現率はカナキヌマブ投与（N = 55）で 9.1%（5 名）であり，プラセボ継続（N = 3）では発現しなかった。カナキヌマブ投与で発現した事象の内訳は，家族性地中海熱（2 名），脱水，低カリウム血症，蜂巣炎，骨盤腫瘍，鼠径ヘルニア，臍ヘルニア，発熱（各 1 名）であった。発現したすべての事象は治験薬との関連を否定された。治験薬の投与中止を要した事象はなかった。鼠径ヘルニア，臍ヘルニア及び発熱（同一被験者に発現），家族性地中海熱（2 名）では治験薬が休薬されたが，事象は消失した。その他の事象は処置なし又は加療により，いずれも消失した（2.7.4-5.10.6 項）。

非ランダム化群の，2 歳未満の患者 1 名（被験者番号 5003005）は喉頭炎を発現し，重篤な有害事象として報告された。喉頭炎は治験薬との関連を否定され，加療により消失した。治験薬の投与中止又は休薬あるいは減量を要した事象はなかった。non-exon10 crFMF 患者 2 名では，重篤な有害事象，治験薬の投与中止又は休薬あるいは減量を要した事象もなかった（2.7.4-5.10.8.1 項，2.7.4-5.10.8.2 項）。

HPF 併合データ

HPF 併合データでの重篤な有害事象発現率はカナキヌマブ投与（N = 193）で 11.9%（23 名）であった。最も発現率が高かった事象は，家族性地中海熱，高 IgD 症候群，肺炎（各 1.6%，3 名），次いで臍ヘルニア（1.0%，2 名）であり，その他の事象は 1 名のみの発現であった（2.7.4-5.10.6 項）。2 名以上にみられた重篤な有害事象の内容は，高 IgD 症候群を除き 16 週中間集計と同様であった。

5.8.2.2.3 その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象

TRAPS で N2301 試験の投与中断・投与頻度低減期に，治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は，カナキヌマブ投与（N = 39）で 1 名であり，プラセボ継続（N = 3）では発現しなかった。事象の内容は軽度の好中球減少症であった。好中球減少症は治験薬との関連を否定されなかったが，処置なしで消失した（2.7.4-5.10.7.1 項）。

HIDS 及び crFMF で N2301 試験の投与中断・投与頻度低減期に，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった（2.7.4-5.10.7.1 項）。

HPF 併合データでの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はカナキヌマブ投与（N = 193）で 2.6%（5 名）であった。2 名以上に発現した事象はなかった（2.7.4-5.10.7.1 項）。

休薬又は減量を要した有害事象

TRAPS

投与中断・投与頻度低減期に休薬又は減量を要した有害事象は 3 名に認められた。2 名以上に発現した事象はなかった。

HIDS

投与中断・投与頻度低減期に休薬又は減量を要した有害事象は 6 名に認められた。2 名以上に発現した事象は高 IgD 症候群（4 名）であった。

crFMF

投与中断・投与頻度低減期に休薬又は減量を要した有害事象は 10 名に認められた。2 名以上に発現した事象は家族性地中海熱（8 名）であった。

TRAPS，HIDS，crFMF のいずれでも休薬又は減量を要した事象の多くが治験薬との関連を否定され，最終観察日までに消失した（2.7.4-5.10.7.2 項）。

5.8.2.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，5.4.3 項で評価対象とした重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクと規定された事象を評価対象とした。このうち，血小板減少症，及び回転性めまい又は浮動性めまいは最新の RMP Version 10.0 で重要なリスクから削除されたため，評価対象から除外した。

40 週中間集計の HPF 併合データ（二重盲検期及び投与中断・投与頻度低減期のデータ）を対象に，注目すべきリスクのカテゴリー及び定義（2.7.4-Table 1-14）に基づき，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの発現率を集計した。その結果を Table 5-11 に示す。

重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを，HPF 併合データを対象に評価した結果，新たなリスクは特定されなかった。

Table 5-11 注目すべきリスクの要約（HPF 併合：Week 40）

	TRAPS ACZ885 N = 61 n (%)	HIDS ACZ885 N = 71 n (%)	crFMF ACZ885 N = 61 n (%)	HPF ACZ885 N = 193 n (%)
重要な特定されたリスク				
感染症	27 (44.3)	52 (73.2)	37 (60.7)	116 (60.1)
日和見感染 [a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少	3 (4.9)	1 (1.4)	1 (1.6)	5 (2.6)
重要な潜在的リスク				
自己免疫反応	3 (4.9)	15 (21.1)	17 (27.9)	35 (18.1)
ショック，アナフィラキシー	4 (6.6)	5 (7.0)	1 (1.6)	10 (5.2)
肝機能障害	1 (1.6)	3 (4.2)	1 (1.6)	5 (2.6)

	TRAPS ACZ885 N = 61 n (%)	HIDS ACZ885 N = 71 n (%)	crFMF ACZ885 N = 61 n (%)	HPF ACZ885 N = 193 n (%)
リポ蛋白代謝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ワクチンとの相互作用	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)
悪性腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カナキヌマブと免疫抑制剤併用療法による毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬力学的相互作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CYP 450 で代謝される薬剤との相互作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.1，Table 9.1-1.2，5.3.5.1-2-N2301 試験-12.3.3 項
N：二重盲検期又は投与中断・投与頻度低減期にカナキヌマブの投与を受けた被験者数。非ランダム化群，すなわち他試験から切替えの TRAPS，2 歳未満，及び non-exon10 crFMF の患者を含む。
a) 感染症判定委員会で日和見感染と認定された事象
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現している場合，1 名としてカウント。
二重盲検期及び投与中断・投与頻度低減期のデータを提示した。
プラセボ投与からカナキヌマブ投与に移行した被験者では，カナキヌマブの初回投与以降に発現した事象をカウントした。

5.8.2.3.1 感染症

HPF 併合データでの感染症の発現率は，カナキヌマブ投与（N = 193）で 60.1%（116 名）であり，TRAPS，HIDS，crFMF で大きな違いはみられなかった。総曝露期間で調整した 100 人年あたりの感染症の発現頻度は，カナキヌマブ投与で 218.7（総曝露期間 135.81 人年，発現件数 297 件）であり，16 週中間集計での 204.6（総曝露期間 114.85 人年，発現件数 235 件）と比べて総曝露期間が長くなっても，感染症の発現頻度が明らかに高まる傾向はみられなかった。カナキヌマブ投与で発現した主な感染症は，鼻咽頭炎，上気道感染，鼻炎，及びインフルエンザであり，事象の内容は 16 週中間集計と同様であった。総曝露期間で調整した 100 人年あたりの主な感染症の発現頻度は，40 週中間集計及び 16 週中間集計でそれぞれ，鼻咽頭炎で 33.9（発現件数 46 件）及び 31.3（発現件数 36 件），上気道感染 23.6（発現件数 32 件）及び 20.9（発現件数 24 件），鼻炎 14.7（発現件数 20 件）及び 13.9（発現件数 16 件），インフルエンザ 14.7（発現件数 20 件）及び 12.2（発現件数 14 件）であり，総曝露期間が長くなっても，発現頻度が明らかに高まる事象はなかった。

また，日和見感染の可能性がある事象を感染症判定委員会が評価した結果，日和見感染として特定されたものはなかった（2.7.4-5.10.4.1.1 項）。

以上から，HPF 併合データの 40 週中間集計の結果は 16 週中間集計の結果と類似しており，40 週中間集計で総曝露期間が長くなっても，感染症のリスクが高まる傾向はみられなかった。

5.8.2.3.2 好中球減少

HPF 併合データでの好中球減少の発現率は，カナキヌマブ投与（N = 193）で 2.6%（5 名）であり，TRAPS，HIDS，crFMF で大きな違いはみられなかった。カナキヌマブ投与で発現した事

象の内容は好中球減少症，白血球減少症，リンパ球減少症であり，事象の内容は 16 週中間集計と同様であった。カナキヌマブ投与で発現した事象に重篤なものはなかった。好中球減少症を発現した 1 名では治験薬の投与が中止され，事象は消失した。その他のすべての事象は処置なしで消失した（2.7.4-5.10.4.1.2 項）。

以上から，HPF 併合データの 40 週中間集計の結果は，16 週中間集計の結果と類似しており，好中球減少が認められた被験者は少なかった。

5.8.2.3.3 ショック，アナフィラキシー

HPF 併合データでのショック，アナフィラキシーの発現率は，カナキヌマブ投与（N = 193）で 5.2%（10 名）であった。crFMF では 1 名のみに発現したが，TRAPS 及び HIDS での発現は 4 名及び 5 名と同程度であった。カナキヌマブ投与で発現した事象の内容は蕁麻疹，歯肉腫脹，顔面浮腫，及び眼瞼浮腫であり，事象の内容は眼瞼浮腫を除き 16 週中間集計と同様であった。カナキヌマブ投与で発現した事象に重篤なものや投与中止を要したものはなく，処置なし又は加療により事象が消失した（2.7.4-5.10.4.2.1 項）。

以上から，HPF 併合データの 40 週中間集計の結果は，16 週中間集計の結果と類似しており，ショック，アナフィラキシーが認められた被験者は少なかった。

5.8.2.3.4 自己免疫反応

HPF 併合データでの自己免疫反応の発現率は，カナキヌマブ投与（N = 193）で 18.1%（35 名）であった。ほとんどの事象は HIDS（15/71 名）及び crFMF（17/61 名）で発現したが，これは原疾患の再燃，すなわち HIDS では高 IgD 症候群（13 名），crFMF では家族性地中海熱（14 名）によるものであった。

カナキヌマブ投与で発現した事象の内容は家族性地中海熱（15 名），高 IgD 症候群（13 名），腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群（3 名），乾癬（2 名），メバロン酸キナーゼ欠損症，強膜炎，及びワクチン接種合併症（各 1 名）であった。発現した事象の多くは，原疾患の再燃によるものであり，事象の内容は強膜炎及びワクチン接種合併症を除き 16 週中間集計と同様であった（2.7.4-5.10.4.2.2 項）。

以上から，HPF 併合データの 40 週中間集計の結果は，16 週中間集計の結果と類似しており，自己免疫疾患として報告された有害事象は，その多くが原疾患の再燃に伴うものであった。

5.8.2.3.5 肝機能障害

HPF 併合データでの肝機能障害の関連事象の発現率は，カナキヌマブ投与（N = 193）で 2.6%（5 名）であり，TRAPS，HIDS，crFMF ともに発現率は低かった。カナキヌマブ投与で発現した事象の内容はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 名），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 名）であり，事象の内容は肝不全（二重盲検期に発現したが，非ランダム

化群のため 16 週中間集計では併合解析の対象外）を除き 16 週中間集計と同様であった。カナキヌマブ投与で発現した事象のうち，腹水，肝硬変，及び肉芽腫性肝疾患（同一被験者に発現），並びに肝不全は重篤な有害事象として報告された。肝不全では治験薬の投与が中止されたが，その他の事象では治験薬の投与中止又は休薬あるいは減量はなかった。肝硬変及び肉芽腫性肝疾患は 40 週中間集計時点で継続中であったが，その他の事象は消失した。

以上に示すとおり，肝機能障害と関連する可能性のある有害事象を評価した結果，肝機能障害のリスクは特定されなかった（2.7.4-5.10.4.2.3 項）。

5.8.2.3.6 ワクチンとの相互作用

HPF 併合データでのワクチンとの相互作用の発現率は，カナキヌマブ投与（N = 193）で 0.5%（1 名）であり，TRAPS，HIDS，crFMF ともに発現率は低かった。カナキヌマブ投与で発現した事象の内容はワクチン接種合併症（医師記載名：reaction to flu vaccination）であり，1 日で消失した（2.7.4-5.10.4.2.4 項）。

以上から，ワクチンとの相互作用が認められた被験者は少なかった。

TRAPS，HIDS，crFMF のカナキヌマブ投与でリポ蛋白代謝障害，悪性腫瘍，カナキヌマブと免疫抑制剤併用療法による毒性，薬力学的相互作用，及び CYP450 で代謝される薬剤との相互作用に該当する事象の発現はなかった（Table 5-11，2.7.4-5.10.4.2 項）。

5.8.3 日本人被験者

N2301 試験には日本人被験者 11 名（TRAPS 6 名，HIDS 2 名，crFMF 3 名。2 歳未満の患者 1 名及び non-exon10 crFMF 患者 2 名を含む）が組み入れられ，10 名が投与中断・投与頻度低減期を完了した。本試験に組み入れられた 11 名全員が治験中にカナキヌマブ投与の投与を受け，40 週中間集計の HPF 併合データの SAF に含まれた。本項ではこれらの日本人被験者の安全性の結果を要約する。結果の詳細は 2.7.4-5.10.8.3 項に示す。

有害事象は 11 名全員で発現し，SOC 別に最も発現率が高かったものは「感染症および寄生虫症」（7 名）であり，次いで「胃腸障害」（6 名），「皮膚および皮下組織障害」（4 名），及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（3 名）であった。PT 別では，鼻咽頭炎が 5 名，蕁麻疹が 3 名，倦怠感が 2 名で認められたが，その他の事象はすべて 1 名ずつの発現であった。重篤な有害事象は HIDS の 1 名（被験者番号 2504002，1 歳，男性）に肝不全及び汎血球減少症が発現した。これらの事象は治験薬との関連を否定されなかった。肝不全及び汎血球減少症は，最終観察日も継続中であったが治験薬の投与中止後に消失した。治験薬の投与中止に至った有害事象は HIDS の 1 名（被験者番号 2504002）に肝不全，汎血球減少症，低カルシウム血症，及び低リン酸血症が発現した。肝不全及び汎血球減少症は，前述のとおり重篤な有害事象として報告された。低リン酸血症は治験薬との関連を否定されなかったが，低カルシウム血症は治験薬との関連を否定された。低カルシウム血症は最終観察日も継続中であったが，低リン酸血症は加療により軽快

した。治験薬との関連を否定されなかった事象は，TRAPS の各 1 名で眼瞼炎，筋力低下，注射部位反応，HIDS の 1 名で肝不全，汎血球減少症，及び低リン酸血症，crFMF の 1 名で倦怠感及びそう痒性皮疹，crFMF の 1 名で上気道感染及び頭痛が発現した（2.7.4-5.10.8.3 項）。

5.4.3 項に示した重要な特定されたリスクに該当する事象は，「感染症」が鼻咽頭炎（TRAPS で 3 名，HIDS 及び crFMF で各 1 名），胃腸炎，インフルエンザ，口腔ヘルペス（TRAPS で各 1 名），上気道感染，咽頭炎，気管支炎，結膜炎（crFMF で各 1 名）であった。重要な潜在的リスクに該当する事象は，「ショック，アナフィラキシー」が蕁麻疹（TRAPS で 2 名，crFMF で 1 名），歯肉腫脹（TRAPS で 1 名），「肝機能障害」が肝不全（HIDS で 1 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（TRAPS で 1 名），「自己免疫反応」が強膜炎（crFMF で 1 名）であった。肝不全及び強膜炎（各 1 名）は日本人被験者のみで発現したが，その他の事象は全体集団で発現した事象と同様であった（2.7.4-5.10.8.3 項）。

以上から，日本人被験者で発現した有害事象は，全体集団と大きな違いはなく，特別な安全性の問題は認められなかった。

5.9 中止した試験及び実施中の試験

TRAPS，HIDS，FMF の患者を対象としたカナキヌマブの臨床試験で，早期に中止した試験はない。

臨床データパッケージに含めた試験のうち，N2301 試験は本承認申請時点で進行中である。申請適応症で実施中の N2301 試験で 2015 年 6 月 17 日から 2015 年 11 月 6 日までに報告された死亡及び重篤な有害事象を，ノバルティス社の安全性データベースに基づき評価した。その結果，N2301 試験で死亡の報告はなく，新たな安全性の問題は特定されなかった（2.7.4-2.1.2 項，2.7.4-2.1.3 項）。

また，CAPS を対象とした外国試験（D2201 試験），2 型糖尿病患者を対象とした国際共同試験（I2202 試験）を，CAPS の承認申請以前に中止した。これらの試験で報告された重篤な有害事象は[1.13.1-1-2.7.4-6.1 項]に示した。

5.10 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.10.1 市販後の使用経験

カナキヌマブは本申請時点で，TRAPS，HIDS，FMF の治療薬として外国でも市販されておらず，TRAPS，HIDS，FMF に対する市販後の経験はない。ただし，CAPS，全身型若年性特発性関節炎，又は痛風の治療薬として，2009 年 6 月 17 日（国際誕生日）に米国で初めて承認され，2015 年 6 月現在，世界 70 ヵ国以上で承認されている。

市販後の使用経験として 2009 年 6 月 17 日から 2015 年 6 月 30 日までに収集された安全性情報が PSUR 1 から PSUR 12 に報告されており，発売から 2015 年 6 月 30 日までに 6922.7 人年に使用されたと推定された。PSUR 12（調査期間：2015 年 1 月 1 日から 2015 年 6 月 30 日）の調査期間

中に収集された安全性情報を検討した結果，新たな安全性の重点観察項目は特定されず，本剤の安全性プロファイルは最新の Company Core Data Sheet と一致したものであった。また，国内ではこれまでに第 1 回から第 6 回（調査期間：2014 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日）までの安全性定期報告及び医薬品未知非重篤副作用定期報告が作成されている。最新の安全性定期報告及び医薬品未知非重篤副作用定期報告によると，国内安全性情報，文献・学会情報並びに最新の PSUR，及び Company Core Data Sheet の記載内容について総合的に評価し，検討を行った結果，新たな安全性の問題は特定されず，添付文書改訂等の対応は不要と考えた[2.7.4-6.3 項]。

5.10.2 公表データ

カナキヌマブの TRAPS，HIDS，FMF に対する使用に関連する公表データを調査した結果は[2.7.4-6.1 項]に示す。新たな安全性の問題は特定されなかった。

5.11 安全性に関するその他の事項

5.11.1 過量投与

N2301 試験で過量投与の報告はなかった。PSUR 12 の調査期間中（2015 年 6 月 30 日）に，過量投与の報告はなかった[2.7.4-6.3.1.3 項]。

5.11.2 乱用を誘発する可能性

これまでに薬物乱用の可能性は報告されておらず，本承認申請に際して薬物乱用に関する新たな報告はない。

5.11.3 離脱症状及び反跳現象

これまでに離脱症状及び反跳現象は報告されていない。

5.11.4 妊娠，出産，及び授乳

カナキヌマブの臨床試験では妊婦及び授乳婦を除外し，試験中に妊娠した場合は投与を中止した。N2301 試験で妊娠に関連する事象の報告はなかった。PoC 試験（DTR01 試験）で crFMF の 1 件，CAPS 併合で 5 件，市販後（PSUR 12：調査期間 2015 年 1 月 1 日から 2015 年 6 月 30 日）に 8 件の妊娠に関連する事象が報告された。報告された妊娠例を評価した結果，本剤に起因する胎児異常又は先天異常は認められなかった[2.7.4-5.5 項，2.7.4-6.3.1.5 項]。

5.12 安全性の結論

比較対照試験（N2301 試験）の 2 回の中間集計の結果，並びに 4 つの PoC 試験（D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験）の結果より，カナキヌマブの安全性に関して以下の結論を得た。N2301 試験では，カナキヌマブを初回用量 150 mg（40 kg 以下では 2 mg/kg）で 1 日 1 回皮下投与し，効果不十分な場合は追加投与又は 300 mg（40 kg 以下では 4 mg/kg）に増量して 16 週間投与し，また，初回用量 150 mg（40 kg 以下では 2 mg/kg）で十分な効果が得られた場合は，

プラセボ投与に切替え又はカナキヌマブを 4 週間隔投与から 8 週間隔投与に投与頻度を低減して 24 週間投与した。

- TRAPS，HIDS，crFMF に対してカナキヌマブを投与した際の安全性プロファイルは，カナキヌマブの既承認の適応症に対する使用経験から報告されているものと同様であり，TRAPS，HIDS，crFMF で新たに認められた安全性の問題はなかった。
- 死亡の報告はなかった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，休薬又は減量を要した有害事象の発現はわずかであった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，休薬又は減量を要した有害事象の多くは，処置により消失した。
- 有害事象の主な内容は，TRAPS，HIDS，crFMF とも共通して鼻咽頭炎及び上気道感染等の感染症，下痢及び腹痛等の胃腸障害，発熱，注射部位反応，頭痛であった。重症度は軽度又は中等度の事象が多かった。ほとんどが処置なし，薬物治療等の処置により消失し，治験薬の投与中止や休薬を要することなく管理可能であった。
- 臨床検査値異常の主な内容は好中球数低値，白血球数低値，血小板数低値であった。これらの異常は，カナキヌマブの既承認の適応症に対する使用経験から副作用であることが報告されており，TRAPS，HIDS，crFMF で新たに認められたものではなかった。
- カナキヌマブの既承認の適応症での使用経験から予測されたリスクを評価した結果，感染症，好中球減少が TRAPS，HIDS，crFMF でも認められた。発現した事象の多くが処置なし，薬物療法，治験薬の休薬又は減量により消失し，治験薬の投与中止を要することなく管理可能であった。その他に発現が予測される 5.4.3 項に示すリスクについても調査したが，新たなリスクは特定されなかった。
- 重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象の発現例数と発現時投与量の関係に特定の傾向はなく，カナキヌマブの 150 mg から 300 mg への増量の有無に伴う明らかな安全性の問題はなかった。
- 年齢，性，人種，体重別に部分集団解析を行ったが，全体集団と大きな違いは認められなかった。なお，2 歳未満の被験者，non-exon10 crFMF を N2301 試験の非ランダム化群に組み入れ安全性を評価したが，被験者数はそれぞれ 2 名と少なかった。
- N2301 試験の二重盲検期及び投与中断・投与頻度低減期の安全性データと HPF 併合データで，有害事象，重篤な有害事象，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの発現傾向に大きな違いはなく，曝露期間の増加に伴う安全性の問題は認められなかった。また，PoC 試験［TRAPS（D2203 試験），HIDS（D2402 試験）］で 2 年を越える長期にカナキヌマブが投与された。有害事象や臨床検査値異常の発現状況は N2301 試験の二重盲検期と同様であり，発現率の増加や重症度の悪化はみられなかった。

以上より，TRAPS，HIDS，既存治療で効果不十分又は不耐容の FMF に対し，カナキヌマブを投与した場合の安全性プロファイルは，既承認の適応症に対する使用経験から特定された安全性プロファイルと同様であった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

TRAPS，HIDS，FMF は，日常生活に支障を来すほどの高熱と，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・頭痛等の臨床症状を伴う，全身性炎症発作を繰り返す。発作のたびに学校や仕事を休まざるを得ないために患者の日常生活や QOL は著しく障害されている。また，炎症が長期に持続するとアミロイドーシスを発症し生命を脅かす。現在，TRAPS，HIDS に対しては，発作の再燃予防や発作の持続期間を短縮する治療は存在しない。唯一，FMF に対しては，コルヒチンが再燃を抑制するとともにアミロイドーシスの発症リスクを低減できるが，反応性不良の患者や不耐容の患者も存在する。再燃をコントロールすることで QOL を改善し，全身性炎症を長期に抑制することでアミロイドーシスの発症リスクを低減することが臨床上の重要な課題である（1.1.2 項）。

このことから，TRAPS，HIDS，FMF のいずれでも，再燃のコントロール，炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A）の正常化，及び QOL の改善を重要なベネフィット，カナキヌマブ投与に伴う重要なリスクを，既承認の適応症から予測された感染症，好中球減少と考え，二重盲検期の結果からベネフィットとリスクのバランスを評価した。

6.1 ベネフィットの要約

N2301 試験では発作の再燃に対する効果の評価指標として，寛解すなわち，Day 15 までに index flare の寛解が得られ，Week 16 まで再燃しなかった被験者の割合を主要評価項目，臨床的寛解（PGA < 2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L），血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）を副次評価項目，QOL の評価指標である CHQ-PF50 スコア，SF-12 スコアの身体的スコアを探索的評価項目とした。

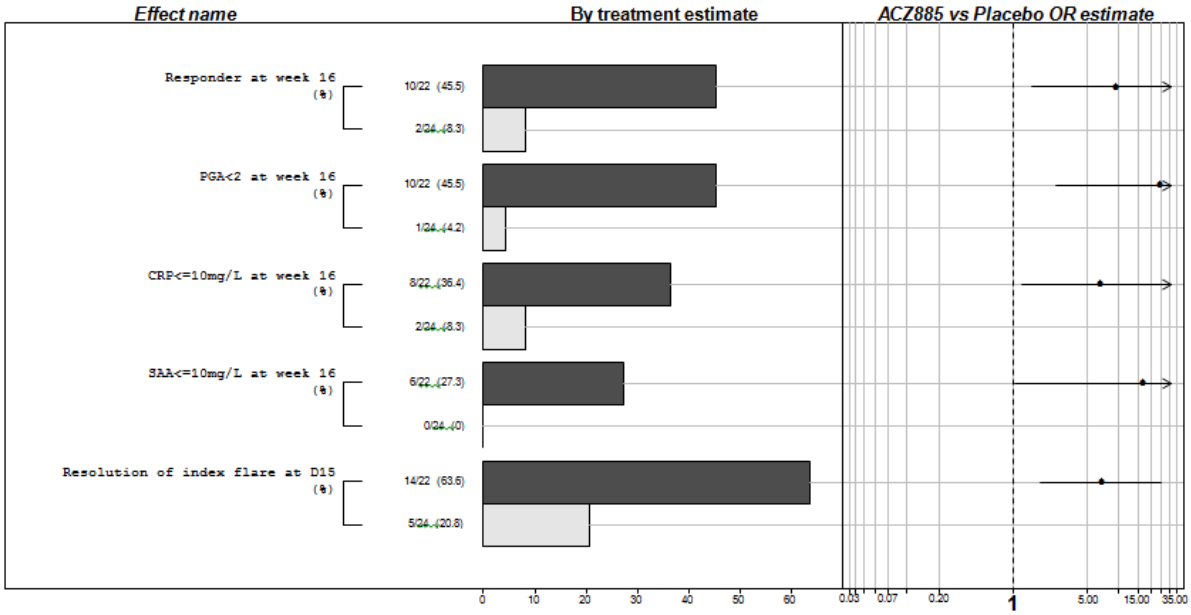
TRAPS

N2301 試験で，寛解すなわち，Day 15 までに index flare の寛解が得られ，Week 16 まで再燃しなかった被験者の割合を主要評価項目として，プラセボ群に対する 150 mg q4w 群の優越性が確認された。Week 16 の寛解率は 150 mg q4w 群 45.45%（10 名），プラセボ群 8.33%（2 名）であり，寛解率の投与群間差（150 mg q4w 群 − プラセボ群）は 37%であった。臨床的寛解（PGA < 2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L），血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合も，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で有意に高く，プラセボ群との差でそれぞれ約 41%，約 28%，約 27%高かった。

カナキヌマブの効果は投与直後から認められ，Day 15 までに 150 mg q4w 群の約 6 割で index flare が寛解した。医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A ともに Day 15 までに減少し，その後，二重盲検期最終評価時まで安定して維持された。また，QOL の評価指標である CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコアも改善した。

以上から，再燃のコントロール，炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A）の正常化，及び QOL の改善のいずれでもカナキヌマブの効果が一貫して示され，TRAPS に対するカナキヌマブのベネフィットが示された。

Figure 6-1　TRAPS の主要評価項目及び副次評価項目の結果（N2301 試験：Week 16，FAS）



Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Figure 11-3
Responder：寛解率，PGA < 2：臨床的寛解，CRP ≤ 10 mg/L：血清学的寛解，SAA ≤ 10 mg/L：血清アミロイド A の正常化，Resolution of index flare：index flare の寛解，OR：オッズ比
左側：黒の棒グラフが 150 mg q4w 群，グレーの棒グラフがプラセボ群を示す。
右側：黒丸がオッズ比の推定値，線が 95%信頼区間を示す。

HIDS

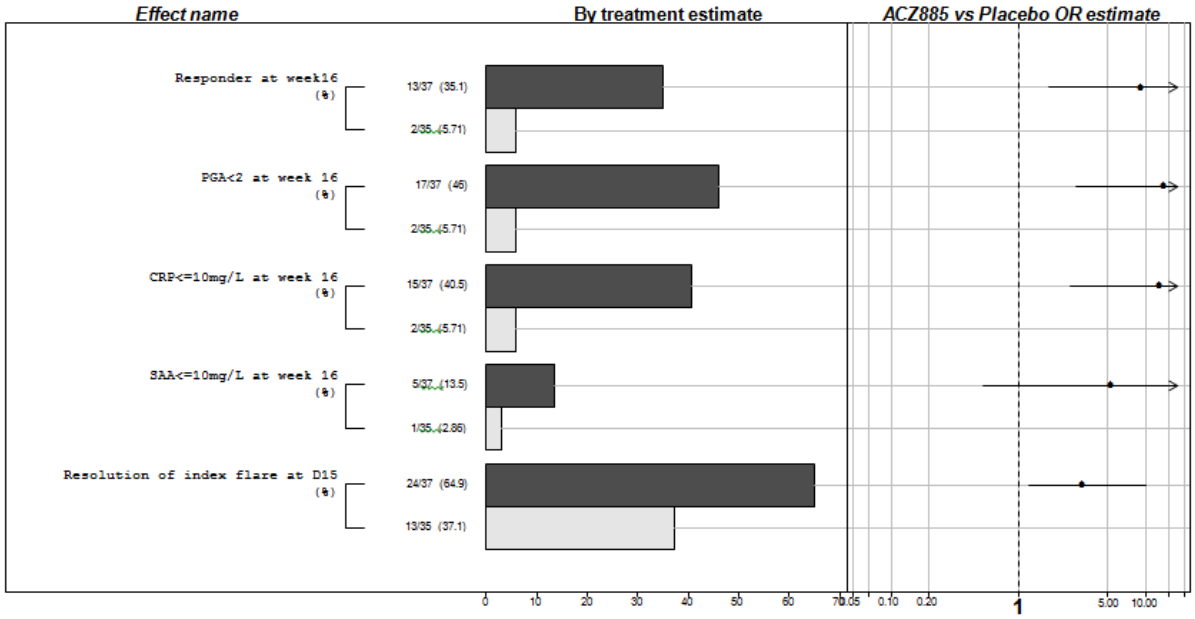
N2301 試験で，寛解すなわち，Day 15 までに index flare の寛解が得られ，Week 16 まで再燃しなかった被験者の割合を主要評価項目として，プラセボに対する 150 mg q4w の優越性が確認された。Week 16 の寛解率は 150 mg q4w 群 35.14%（13 名），プラセボ群 5.71%（2 名）であり，寛解率の投与群間差（150 mg q4w 群 − プラセボ群）は 29%であった。臨床的寛解（PGA < 2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合も，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で有意に高く，プラセボ群との差でそれぞれ約 40%，約 35%高かった。血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合は，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で高かったが，投与群間で有意差は認められず，150 mg q4w 群で約 1 割に留まった。

カナキヌマブの効果は投与直後から認められ，Day 15 までに 150 mg q4w 群の約 6 割で index flare が寛解した。医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A ともに Day 15 までに減少し，

その後，二重盲検期最終評価時まで安定して維持された。また，QOL の評価指標である CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコアも改善した。

以上から，再燃のコントロール，炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A）の正常化，及び QOL の改善のいずれでもカナキヌマブの効果が示され，HIDS に対してカナキヌマブのベネフィットが示された。

Figure 6-2　HIDS の主要評価項目及び副次評価項目の結果（N2301 試験：Week 16, FAS）



Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Figure 11-2
Responder：寛解率，PGA < 2：臨床的寛解，CRP ≤ 10 mg/L：血清学的寛解，SAA ≤ 10 mg/L：血清アミロイド A の正常化，Resolution of index flare：index flare の寛解，OR：オッズ比
左側：黒の棒グラフが 150 mg q4w 群，グレーの棒グラフがプラセボ群を示す。
右側：黒丸がオッズ比の推定値，線が 95%信頼区間を示す。

crFMF

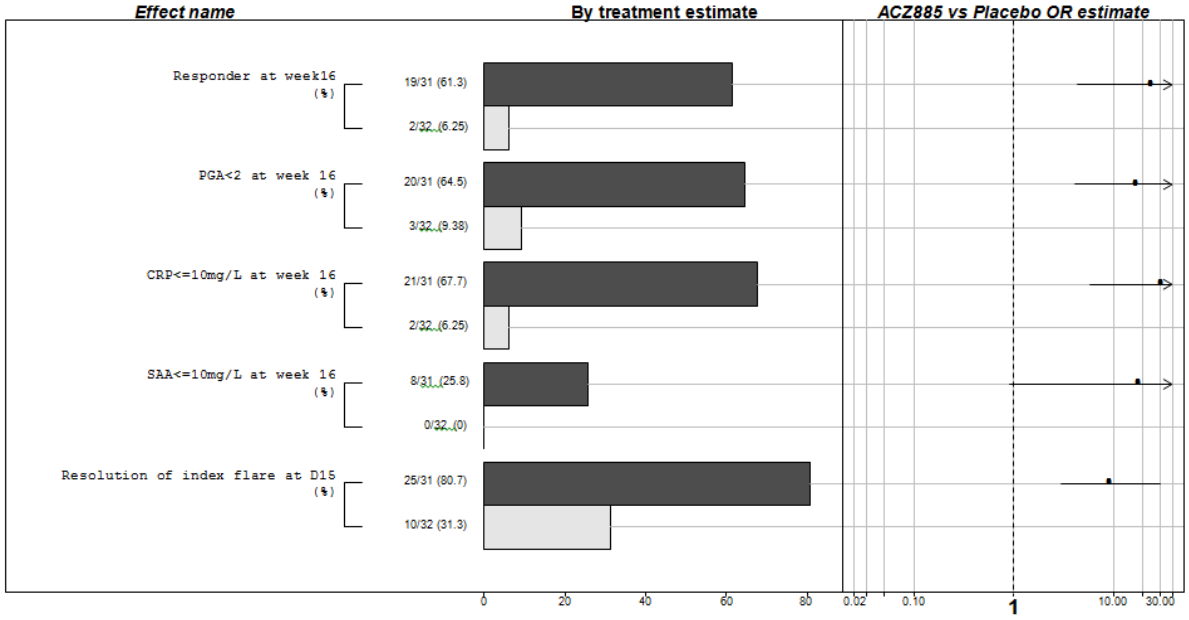
N2301 試験で，寛解すなわち，Day 15 までに index flare の寛解が得られ，Week 16 まで再燃しなかった被験者の割合を主要評価項目として，プラセボに対する 150 mg q4w の優越性が確認された。Week 16 の寛解率は 150 mg q4w 群 61.29%（19 名），プラセボ群 6.25%（2 名）であり，寛解率の投与群間差（150 mg q4w 群 − プラセボ群）は 55%であった。臨床的寛解（PGA < 2），血清学的寛解（CRP ≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合も，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で有意に高く，プラセボ群との差でそれぞれ約 55%，約 61%高かった。血清アミロイド A の正常化（≤ 10 mg/L）を示した被験者の割合は，プラセボ群と比べて 150 mg q4w 群で約 26%高かったが，投与群間で有意差は認められなかった。

カナキヌマブの効果は投与直後から認められ，Day 15 までに 150 mg q4w 群の約 8 割で index flare が寛解した。医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A ともに Day 15 までに減少し，

その後，二重盲検期最終評価時まで安定して維持された。また，QOL の評価指標である CHQ-PF50 スコアの身体的健康スコア，SF-12 スコアの身体的スコアも改善した。

以上から，再燃のコントロール，炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A）の正常化，及び QOL の改善のいずれでもカナキヌマブの効果が一貫して示され，crFMF に対するカナキヌマブのベネフィットが示された。

Figure 6-3　crFMF の主要評価項目及び副次評価項目の結果（N2301 試験：Week 16, FAS）



Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Figure 11-1
Responder：寛解率，PGA < 2：臨床的寛解，CRP ≤ 10 mg/L：血清学的寛解，SAA ≤ 10 mg/L：血清アミロイド A の正常化，Resolution of index flare：index flare の寛解，OR：オッズ比
左側：黒の棒グラフが 150 mg q4w 群，グレーの棒グラフがプラセボ群を示す。
右側：黒丸がオッズ比の推定値，線が 95%信頼区間を示す。

また，有効性では年齢，コルヒチンの併用有無（crFMF のみ），生物製剤による前治療の有無別に部分集団解析を行った。被験者数が極めて少なく十分に評価できなかった一部の部分集団を除いて，いずれの集団でも全体集団と同様にカナキヌマブの臨床的なベネフィットが示された。

6.2　リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点

本剤を TRAPS，HIDS，crFMF に投与した際に予測されるリスクの評価は，主に N2301 試験の安全性データを対象に，有害事象及び臨床検査値異常の評価，並びに ICH E2E「医薬品安全性監視の計画」での安全性検討項目のうち，重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスクを特定することにより実施した。

有害事象の主な内容は，TRAPS，HIDS，crFMF とも共通しており，鼻咽頭炎及び上気道感染等の感染症，下痢及び腹痛等の胃腸障害，発熱，注射部位反応，頭痛であった。発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度で，重篤な事象や投与中止に至るものはほとんどなかった。また，PoC の 2 試験［D2203 試験（TRAPS），D2402 試験（HIDS）］で 2 年を越える長期投与によっても，投与期間の延長に伴って有害事象発現率が上昇する傾向はみられなかった。

リスク評価の結果，新たなリスクは特定されず，既承認の適応症から特定された重要なリスクである，感染症，好中球減少が TRAPS，HIDS，crFMF でも認められた。100 人年あたりの発現頻度を用いて検討したリスク評価で，プラセボ投与に対するカナキヌマブ投与の比が 1 を超えたものは，感染症［1.12（0.69，1.92）］であり，1 より少し大きかった。

感染症

感染症は，TRAPS で 34.9%，HIDS で 57.4%，crFMF で 39.7%であり，HPF 併合データでは，プラセボ投与（15.4%）と比べてカナキヌマブ投与（59.2%）で発現率が高かった。主な内容は，軽度又は中等度の上気道の感染症であった。重篤な事象や投与中止を要する事象は少なく，ほとんどが薬物治療によって管理可能であった。また，日和見感染と特定された事象はなかった。添付文書案では，感染症が発現する可能性を患者に十分説明し，患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本剤を投与すること，十分な観察を行う等，感染症の発現に注意すること，本剤投与中は感染症の発現，再発及び増悪に十分注意するよう注意喚起した。

好中球減少

有害事象又は血液学的検査の異常で好中球減少の発現率は低かった。血液学的検査で報告された好中球減少は，TRAPS，HIDS，crFMF のカナキヌマブ投与ともに，ほとんどがグレード 1 又はグレード 2 であり（グレード 1，2 それぞれ TRAPS で 11.6%，4.7%，HIDS で 11.8%，8.8%，crFMF で 12.1%，5.2%），グレード 3 は TRAPS で 2.3%（1 名），HIDS で 1.5%（1 名）と稀であった。HPF 併合データのカナキヌマブ投与でもほとんどがグレード 1（13.7%）又はグレード 2（7.1%），グレード 3 は 1.2%（2 名）と稀であった。グレード 4 の異常はなかった。プラセボ投与ではグレード 1 が 1.3%（1 名），グレード 2 が 3.8%（3 名）であり，カナキヌマブ投与でグレード 1 又は 2 の異常値の発現率が高かった。重篤な事象や投与中止を要する事象は少なく，重篤な感染症を伴うものはなかった。また，グレード 3 の異常はすべて一過性であり，グレード 1 又は正常値に回復した。添付文書案で，本剤投与中は定期的に好中球数を測定するよう注意喚起した。

安全性の評価で，年齢，性，人種，体重別に部分集団解析を行った結果，特別な注意喚起を要する患者集団は特定されなかった。また，日本人部分集団でも特別な注意喚起を要するリスクは

特定されなかった。また，N2301 試験の非ランダム化群に組み入れられた 2 歳未満の被験者，non-exon10 crFMF の安全性も評価したが，被験者数はそれぞれ 2 名と少なかった。

6.3 推奨する使用法

推奨する用法用量は，主要な臨床試験である N2301 試験の成績を基に設定した。N2301 試験では，150 mg（体重 40 kg 以下では 2 mg/kg）を初回用量として，4 週間隔で投与し，効果不十分な場合には 300 mg に増量する用法用量でカナキヌマブを投与した。その結果，TRAPS，HIDS，crFMF のいずれでも 150 mg（体重 40 kg 以下では 2 mg/kg），4 週間隔投与の有効性が確認され，150 mg で効果不十分な患者に対する 300 mg への増量効果も示された。なお，HIDS に対しては，日本人の小児 1 名に対して実施されている臨床研究で投与中の用量も加味し，推奨する用法用量を検討した。

TRAPS

TRAPS に対する本剤の申請用法用量は，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 週ごとに皮下投与する。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 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 週ごとの次回投与時より，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 を超えないこととした。

この用法用量は，N2301 試験で有効性が検証され，安全性が確認された。150 mg（体重 40 kg 以下では 2 mg/kg），4 週間隔投与で，TRAPS ではプラセボとの差で 37%多くの被験者が Week 16 に寛解した。一方，Day 28 までに追加投与により 300 mg を投与された被験者は TRAPS で約 36%（8 名）であり，早期に増量することで寛解率が約 27%（6 名）増加し，300 mg への増量効果が示された。また，index flare の寛解でも早期増量の効果が示された。CRP，血清アミロイド A も速やかに改善した。日本人患者でも，全体集団と同様に，カナキヌマブ投与による臨床的なベネフィットが得られ，安全性は日本人患者集団と全体集団で同様であった。

HIDS

HIDS に対する本剤の申請用法用量は，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 週ごとに皮下投与する。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 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 週ごとの次回投与時より，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

ごとの次回投与時より，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 を超えないこととした。

150 mg から 300 mg（体重 40 kg 以下では 2 mg/kg から 4 mg/kg）の 4 週間隔投与は，N2301 試験で有効性が検証され，安全性が確認された。150 mg（体重 40 kg 以下では 2 mg/kg），4 週間隔投与で，HIDS ではプラセボとの差で 29%多くの被験者が Week 16 に寛解した。一方，Day 28 までに追加投与により 300 mg を投与された被験者は HIDS で約 32%（12 名）であり，早期に増量することで寛解率が約 22%（8 名）増加し，300 mg への増量効果が示された。また，index flare の寛解でも早期増量の効果が示された。CRP，血清アミロイド A も速やかに改善した。日本人患者でも，全体集団と同様に，カナキヌマブ投与による臨床的なベネフィットが得られ，安全性は日本人患者集団と全体集団で同様であった。

しかしながら，150 mg から投与を開始し 300 mg へ増量した被験者では，ベースラインと比べてカナキヌマブの投与開始後に CRP，血清アミロイド A が減少し改善を示したものの，増量後も CRP，血清アミロイド A が正常値より高い値のままであった。このことから，HIDS では 300 mg に増量しても十分なコントロールが得られない患者が存在すると考えられた。国内では HIDS の 1 名に対して臨床研究が実施中であり，その中間報告書では，6 mg/kg の 4 週間隔でしか疾患活動性を軽減できない患者が存在することが特定されている。6 mg/kg の 4 週間隔投与の忍容性の問題は報告されていない。6 mg/kg の 4 週間隔投与の用法用量は N2301 試験で検討されていないが，国内で承認されている CAPS での用法用量の範囲内である。したがって，HIDS では 450 mg（40 kg 以下では 6 mg/kg）増量可能とする推奨用法用量とした。

crFMF

crFMF に対する本剤の申請用法用量は，TRAPS と同じく，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 週ごとに皮下投与する。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 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 週ごとの次回投与時より，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 を超えないこととした。

この用法用量は，本剤の臨床試験で有効性が検証され，安全性が確認された。150 mg（体重 40 kg 以下では 2 mg/kg），4 週間隔投与で，crFMF ではプラセボとの差で 55%多くの被験者が Week 16 に寛解した。一方，Day 28 までに追加投与により 300 mg を投与された被験者は crFMF で約 16%（5 名）であり，早期に増量することで寛解率が約 10%（3 名）増加し，300 mg への増量効果が示された。また，index flare の寛解でも早期増量の効果が示された。CRP，血清アミロ

イド A も速やかに改善した。日本人患者でも，全体集団と同様に，カナキヌマブ投与による臨床的なベネフィットが得られ，安全性は日本人患者集団と全体集団で同様であった。

部分集団の解析で，有効性では年齢，コルヒチンの併用有無（crFMF のみ），生物製剤による前治療の有無別に，Week 16 の寛解率，臨床的寛解（PGA＜2），血清学的寛解（CRP ≤10 mg/L），血清アミロイド A の正常化（≤10 mg/L）を示した被験者の割合を評価した。HIDS の 18 歳以上，生物学的製剤による前治療有り，crFMF のコルヒチンの併用無しの被験者数は少なく，十分な評価ができなかったが，その他の部分集団ではカナキヌマブの効果が一貫して認められた。安全性では年齢，性別，人種，体重別に部分集団解析を行ったが，全体集団と大きな違いはみられなかった。以上の結果から，用量調節を必要とする患者集団は特定されなかった。また，N2301 試験の非ランダム化群に組み入れられた 2 歳未満の HIDS，non-exon10 crFMF でも，有効性及び安全性のデータを評価したが，被験者数はそれぞれ 2 名ずつと少なかった。

6.4 総合的なベネフィットとリスク

TRAPS，HIDS，FMF は，繰り返す発作とその治療に入院を要する等，患者の社会的 QOL は著しく障害されている。また，最悪の場合に死に至る重篤な疾患である。それにもかかわらず，治療選択肢は極めて限られており，新しい治療の開発が望まれている。

TRAPS，HIDS，FMF の臨床上の重要な課題は，発作のコントロールと QOL の改善，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。このことから，カナキヌマブ投与によって得られる，発作の再燃抑制，炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A）の正常化，及び QOL の改善を重要なベネフィットと考える。一方，重要なリスクを既承認の適応症から予測された感染症，好中球減少と考え，ベネフィットとリスクのバランスを評価した。

カナキヌマブは，N2301 試験で TRAPS，HIDS，crFMF に対し，再燃の寛解，炎症マーカーの正常化，QOL の改善効果を示した。感染症，好中球減少の発現率及び重症度は既承認の適応症から予測された程度であり，多くは軽度で処置により消失し，管理可能であった。したがって，TRAPS，HIDS，crFMF に対するカナキヌマブのベネフィットはリスクを上回ると考えた。

カナキヌマブは TRAPS，HIDS，既存治療で効果不十分又は不耐容の FMF に対して臨床的なベネフィットと安全性が確認された初めての薬剤であり，新たな治療を必要とする患者にとって有効な治療選択肢となる。

7 参考文献

[Aganna E, Hammond L, Hawkins PN, et al. (2003)] Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. Arthritis Rheum; 48(9):2632-44.

[Dascombe MJ, Rothwell NJ, Sagay BO, et al. (1989)] Pyrogenic and thermogenic effects of interleukin 1 beta in the rat. Am J Physiol; 256:E7-11.

[Elkordy M, Crump M, Vredenburgh JJ, et al. (1997)] A phase I trial of recombinant human interleukin-1 beta (OCT-43) following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant; 19(4):315-22.

[Hoffman HM and Simon A (2009)] Recurrent febrile syndromes: what a rheumatologist needs to know. Nat Rev Rheumatol; 5(5):249-56.

[Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al. (2002)] The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. Medicine (Baltimore); 81:349-68.

[Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. (2014)] The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. Ann Rheum Dis; 73(12):2160-7.

[Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. (1997)] Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum; 40(10):1879-85.

[Onen F (2006)] Familial Mediterranean fever. Rheumatol Int; 26(6):489-96.

[Piram M, Frenkel J, Gattorno M, et al. (2011)] A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference. Ann Rheum Dis; 70(2):309-14.

[ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. (2015)] Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. Ann Rheum Dis; 74(9):1636-44.

[ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al. (2013)] Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. Ann Rheum Dis; 72(5):678-85.

[Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. (2012)] An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. Ann Rheum Dis; 71(7):1177-82.

[van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP (2005)] Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. Clin Exp Med; 5(3):87-98.

楠原浩一 (2010a) 自己炎症性疾患の診断と治療. 小児感染免疫; 22:43-51. (available upon request)

楠原浩一 (2010b) 解明が進む TRAPS の発症機序. 医学のあゆみ; 235:1164-9. (available upon request)

厚生科学審議会 (2015) 平成 27 年 3 月 9 日厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会 (第 10 回); 資料 1-2 指定難病として検討する疾患 (Internet) Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000077094.pdf> (Accessed 08 Mar 2016) (available upon request)

厚生労働省 (2015a) 平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病（新規）TNF 受容体関連周期性症候群 (Internet) Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089945.pdf> (Accessed 08 Mar 2016) (available upon request)

厚生労働省 (2015b) 平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病（新規）高 IgD 症候群 (Internet) Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000085536.pdf> (Accessed 08 Mar 2016) (available upon request)

厚生労働省 (2015c) 平成 27 年 7 月 1 日施行の指定難病（新規・更新）家族性地中海熱 (Internet) Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000101069.pdf> (Accessed 08 Mar 2016) (available upon request)

酒井秀政, 平家俊男 (2012a) 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠乏症). 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患; 東京:診断と治療社. p. 70-2. (available upon request)

酒井秀政, 平家俊男 (2012b) 家族性地中海熱 (FMF). 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患; 東京:診断と治療社. p. 67-9. (available upon request)

[酒井秀政, 平家俊男 (2011)] 日本における高 IgD 症候群の診断と展望. Jpn J Clin Immunol; 34(5):382-7.

難病情報センター (2012a) TNF 受容体関連周期性症候群 (平成 24 年度) (Internet) Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3245> (Accessed 08 Mar 2016) (available upon request)

難病情報センター (2012b) 高 IgD 症候群熱 (平成 24 年度) (Internet) Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3239> (Accessed 08 Mar 2016) (available upon request)

難病情報センター (2012c) 家族性地中海熱 (平成 24 年度) (Internet) Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4448> (Accessed 08 Mar 2016) (available upon request)

[増本純也 (2011)]インフラマソーム. Jpn J Clin Immunol; 34(5):346-54.

[右田清志, 上松一永 (2011)] 家族性地中海熱の臨床. Jpn J Clin Immunol; 34(5):355-60.