# 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

# 目　次

目　次 ..... 2
表 一 覧 ..... 2
図 一 覧 ..... 2
略号一覧 ..... 3
1 背景及び概観 ..... 4
1.1 製剤開発の経緯 ..... 4
1.2 分析方法 ..... 5
2 個々の試験結果の要約 ..... 6
2.1 健康被験者における試験 ..... 6
2.1.1 凍結乾燥製剤及びプレフィルドシリンジ製剤の比較（A2104 試験） ..... 6
2.2 患者における試験 ..... 9
2.2.1 バイアル入り液剤を用いた第 III 相試験（N2301 試験） ..... 9
3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 9
3.1 臨床試験で使用した製剤の組成と同等性／同質性 ..... 9
3.2 生物学的同等性 ..... 10

# 表 一 覧

Table 1-1 臨床試験で用いた製剤一覧 ..... 5
Table 2-1 試験一覧 ..... 6
Table 2-2 カナキヌマブの PK パラメータの幾何平均値の比（プレフィルドシリンジ製剤／凍結乾燥製剤）とその 90%信頼区間（A2104 試験） ..... 8
Table 3-1 臨床試験で使用した製剤の組成 ..... 10

# 図 一 覧

Figure 2-1 150 mg の凍結乾燥製剤又はプレフィルドシリンジ製剤を単回皮下投与したときの血清中カナキヌマブ濃度推移（平均値±SD）（A2104 試験） ..... 7
Figure 2-2 150 mg の凍結乾燥製剤又はプレフィルドシリンジ製剤を単回皮下投与したときの血清中総 IL-1β 濃度推移（平均値±SD）（A2104 試験） ..... 8
Figure 3-1 臨床試験で使用した製剤間の関係 ..... 10

# 略号一覧

| 略号 | 略していない表現 (英) | 略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| AUClast | area under the drug serum concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time) | 血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点） |
| CAPS | cryopyrin-associated periodic syndrome | クリオピリン関連周期性症候群 |
| Cmax | maximal drug serum concentration | 最高血清中薬物濃度 |
| crFMF | colchicine resistant familial Mediterranean fever | コルヒチン抵抗性家族性地中海熱 |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay | 特異的競合酵素結合免疫測定（吸着）法 |
| FMF | familial Mediterranean fever | 家族性地中海熱 |
| HIDS | hyper IgD syndrome | 高 IgD 症候群（別名：メバロン酸キナーゼ欠損症，MKD） |
| Ig | immunoglobulin | 免疫グロブリン |
| IL-1β | interleukin-1β | インターロイキン-1β |
| LLOQ | lower limit of quantification | 定量下限値 |
| LOD | Limit of detection | 検出限界値 |
| PD | pharmacodynamics | 薬力学 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態（学） |
| PoC | Proof of concept | ― |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| Tmax | time to reach the maximum drug serum concentration following drug administration | 最高血清中薬物濃度到達時間 |
| 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 |

# 1 背景及び概観

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。今回，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）の適応症取得を目的として申請する。

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。TRAPS，HIDS，又はコルヒチン抵抗性あるいは不耐容の FMF（以下，crFMF）患者を対象とした第 II 相試験（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第 I 相試験（A2104 試験）では，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証した。これら臨床試験で用いた 3 製剤間（凍結乾燥製剤，バイアル入り液剤，及びプレフィルドシリンジ製剤）の同等性については第 3 項で述べる。また，臨床試験における血清中カナキヌマブ濃度及び血清中総 IL-1β の測定法，並びに抗カナキヌマブ抗体の測定法については1.2 項で述べる。

## 1.1 製剤開発の経緯

承認申請データパッケージに含めた臨床試験で使用した製剤をTable 1-1に示す。凍結乾燥製剤については，第 I 相試験（A2104）及び PoC 試験（D2203，D2402，D2204，DTR01）では国内市販製剤と同一処方の凍結乾燥製剤を用いた。

**Table 1-1 臨床試験で用いた製剤一覧**

| 試験区分 | 試験番号（国内／海外） | 製剤 | 資料区分 |
|---|---|---|---|
| 第 I 相試験 | A2104（海外） | 凍結乾燥製剤，プレフィルドシリンジ製剤 | 評価 |
| 第 III 相試験 | N2301（日本を含む国際共同治験） | バイアル入り液剤 | 評価 |
| PoC 試験 | D2203（海外） | 凍結乾燥製剤 | 参考 |
| | D2402（海外） | 凍結乾燥製剤 | 参考 |
| | D2204（海外） | 凍結乾燥製剤 | 参考 |
| | DTR01（海外） | 凍結乾燥製剤 | 参考 |
| その他の試験 | D2308，D2201，D2304，A2102，D2306（いずれも海外） | 凍結乾燥製剤 | 参考 |
| その他の情報 | HIDS を対象とした臨床研究（国内） | 凍結乾燥製剤 | 参考 |

## 1.2 分析方法

今回の申請に際し実施した臨床試験におけるカナキヌマブ，IL-1β，及び抗カナキヌマブ抗体の測定法の概要を以下に記載する。

### ヒト血清中カナキヌマブ濃度の測定方法

ヒト血清中カナキヌマブ濃度は，特異的競合酵素結合免疫測定（吸着）法（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）により測定した（ICPP(EU) R0250521 及びその Amendment，CAPS の承認申請で提出済み，並びにクロスバリデーションレポート 5.3.1.4-1-NBx R0850250a）。定量下限値（lower limit of quantification，LLOQ）は 100 ng/mL であった（5.3.1.4-2-BxSD RS710569，5.3.1.4-3-BxSD RS710569-01）。

### ヒト血清中総 IL-1β 濃度の測定方法

ヒト血清中総 IL-1β 濃度（遊離の IL-1β とカナキヌマブに結合した IL-1β の総和）は市販のキット（R&D System 社の Quantikine-HS kit）を用いてサンドイッチ ELISA 法により測定した（BMD R0250659，CAPS の承認申請で提出済み，並びにクロスバリデーションレポート 5.3.1.4-4-NBx R0850250）。検出限界値（limit of detection，LOD）は 0.1 pg/mL，LLOQ は 0.5 pg/mL であった。

### 抗カナキヌマブ抗体の測定方法

第 I 相（A2104 試験）及び第 II 相臨床試験（D2203，D2204，D2402 及び DTR01 試験）におけるヒト血清中抗カナキヌマブ抗体の測定には，電気化学発光法によるブリッジング免疫原性アッセイを用いた（5.3.1.4-5-BxSD RS690259，5.3.1.4-6-BxSD RS710574，5.3.1.4-7-BxSD RS710574-

01）。陽性対照として濃度 100 ng/mL のウサギ抗カナキヌマブポリクローナル抗体を使用したときの感度は 24.2 ng/mL で，drug tolerance は 15.7 µg/mL であった。

第 III 相試験では，感度，drug tolerance 及び特異性を向上させた測定法（以下，改良法）を用いた（5.3.1.4-8-DMPK R1381027-ig，5.3.1.4-9-DMPK R1381027-ig-01）。この改良法の感度は，ウサギ抗カナキヌマブポリクローナル抗体を使用した場合は 12 ng/mL，モノクローナル抗体を使用した場合は 42.8 ng/mL であった。また， drug tolerance は，陽性対照として 250 ng/mL のウサギ抗カナキヌマブポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体を使用したとき，それぞれ 34 µg/mL 及び 133 µg/mL であった。

# 2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学に関する試験一覧表を以下に示す。N2301 試験は患者を対象に有効性・安全性を評価した試験ではあるが，患者におけるバイアル入り液剤投与時 と過去に得られている凍結乾燥製剤投与時の薬物動態の類似性を評価するために使用した。

**Table 2-1 試験一覧**

| 試験番号 | 目的 | 投与量 | 対象，年齢 | 被験者数 | 製剤 |
|---|---|---|---|---|---|
| A2104 | 生物学的同等性 | 150 mg 単回皮下投与 | 健康被験者，18～45 歳 | 130 | 凍結乾燥製剤，プレフィルドシリンジ製剤 |
| N2301 | 有効性，安全性 | 150 mg 皮下投与 (40 kg 以上の被験者は 2 mg/kg), 4 週間隔 | TRAPS，HIDS，及び crFMF 患者，2～76 歳 | 181 | バイアル入り液剤 |

## 2.1 健康被験者における試験

### 2.1.1 凍結乾燥製剤及びプレフィルドシリンジ製剤の比較（A2104 試験）

A2104 試験は外国人健康被験者を対象として 150 mg の凍結乾燥製剤とプレフィルドシリンジ製剤を単回皮下投与したときの生物学的同等性を検証するランダム化，非盲検，単回投与，並行群間試験であった。

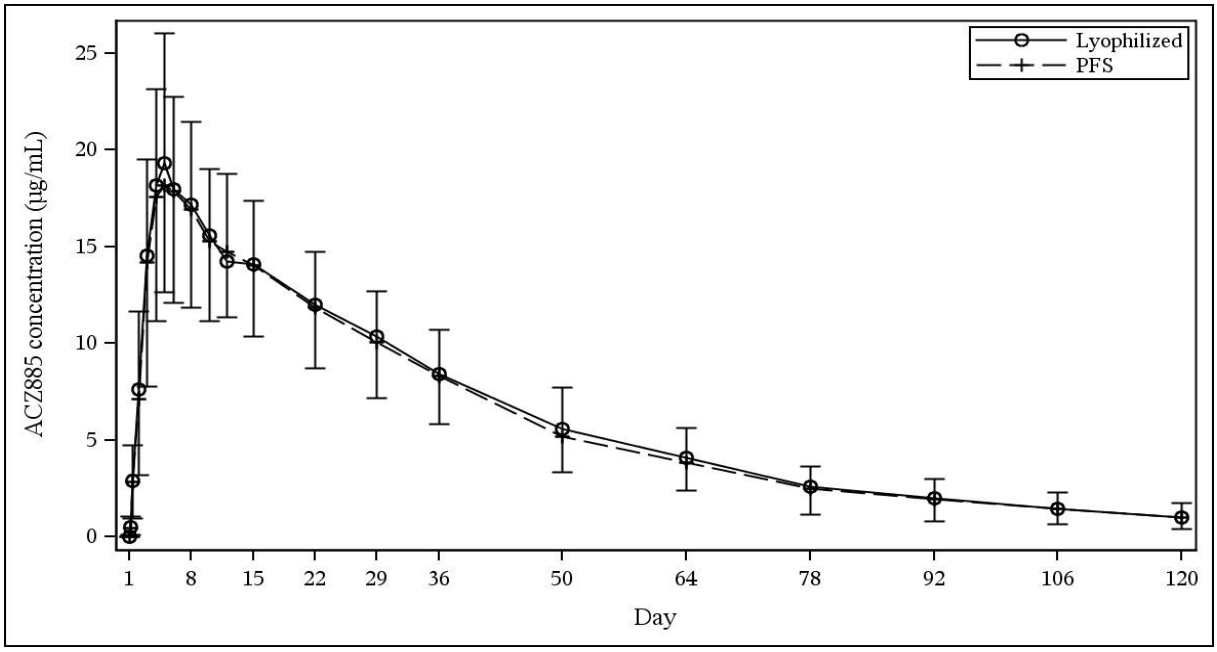
130 名の被験者が試験に組み入れられ，64 名が凍結乾燥製剤投与群，66 名がプレフィルドシリンジ製剤投与群に割り付けられ，投与を受けた。投与ミスにより規定の投与量 が投与されなかった凍結乾燥製剤投与群の被験者 1 名を除く 129 名を PK 及び PD 解析対象集団とした。

カナキヌマブの凍結乾燥製剤とプレフィルドシリンジ製剤を 150 mg 単回皮下投与したときの平均血清中濃度推移をFigure 2-1に，Cmax 及び AUClast の幾何平均値，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），及びその 90%信頼区間をTable 2-2に示す。Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比はそれぞれ 0.99 及び 1.01 であった。90%信頼区間はそれぞれ（0.90～1.08）及び（0.94～1.09）であり，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）を満たした。以上の結果よ

り，カナキヌマブのプレフィルドシリンジ製剤と凍結乾燥製剤は生物学的に同等であることが示された。

カナキヌマブの凍結乾燥製剤とプレフィルドシリンジ製剤を 150 mg 単回皮下投与したときの平均血清中総 IL-1β 濃度推移をFigure 2-2に示す。両製剤の血清中総 IL-1β 濃度推移は類似していた。凍結乾燥製剤とプレフィルドシリンジ製剤の Cmax はそれぞれ 8.27 pg/mL 及び 8.91 pg/mL, AUClast は 551 day･pg/mL 及び 578 day･pg/mL であった。血清中総 IL-1β 濃度の Tmax は血清中カナキヌマブの Tmax（4～5 日）より遅く，凍結乾燥製剤で 28.0 日，プレフィルドシリンジ製剤で 28.1 日であった（2.7.6-Table 1-8）。

**Figure 2-1　150 mg の凍結乾燥製剤又はプレフィルドシリンジ製剤を単回皮下投与したときの血清中カナキヌマブ濃度推移（平均値±SD）（A2104 試験）**




Source：5.3.1.2-1-A2104 試験-Figure 11-1

凍結乾燥製剤 N=63，プレフィルドシリンジ製剤 N=66

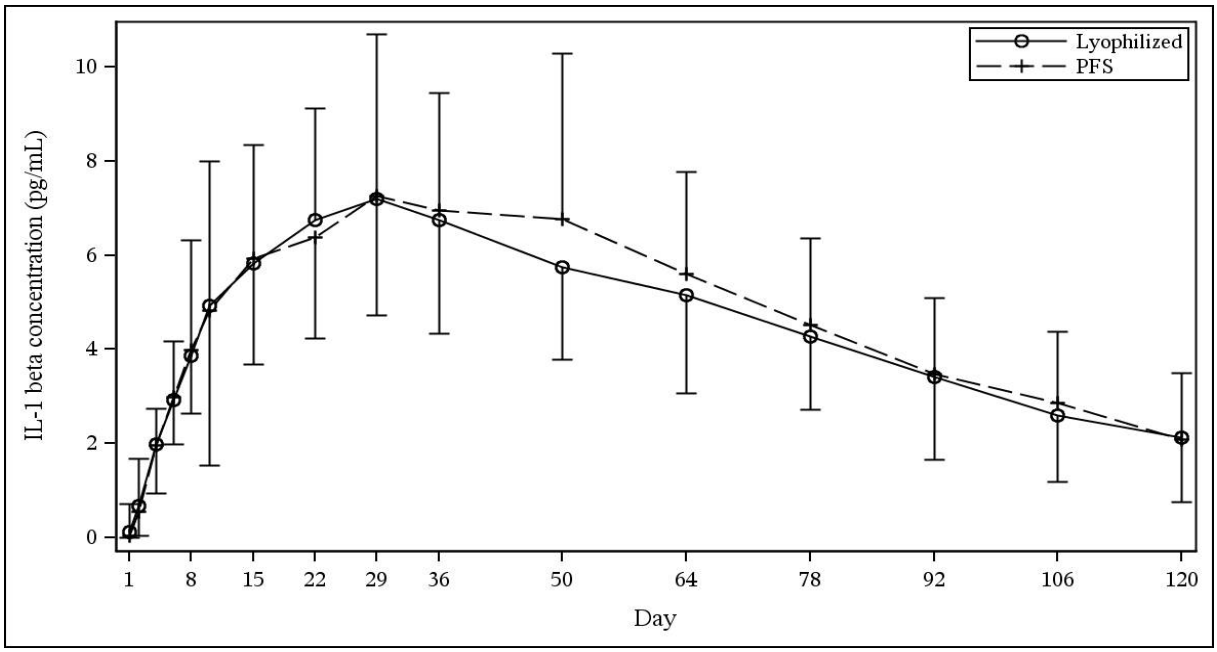
Lyopholized, 凍結乾燥製剤; PFS, プレフィルドシリンジ製剤

**Table 2-2 カナキヌマブの PK パラメータの幾何平均値の比（プレフィルドシリンジ製剤／凍結乾燥製剤）とその 90%信頼区間（A2104 試験）**

| PK パラメータ | 幾何平均値 | | 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) | 90%信頼区間（上限値～下限値） |
|---|---|---|---|---|
| | プレフィルドシリンジ製剤 | 凍結乾燥製剤 | | |
| Cmax (μg/mL) | 19.04 | 19.23 | 0.99 | 0.90～1.08 |
| AUClast (day･μg/mL) | 697.15 | 687.92 | 1.01 | 0.94～1.09 |

Source：5.3.1.2-1-A2104 試験-Table 11-4

**Figure 2-2 150 mg の凍結乾燥製剤又はプレフィルドシリンジ製剤を単回皮下投与したときの血清中総 IL-1β 濃度推移（平均値±SD）（A2104 試験）**




Source：5.3.1.2-1-A2104 試験-Figure 11-2

凍結乾燥製剤 N=63，プレフィルドシリンジ製剤 N=66

Lyophilized, 凍結乾燥製剤; PFS, プレフィルドシリンジ製剤

## 2.2 患者における試験

### 2.2.1 バイアル入り液剤を用いた第 III 相試験（N2301 試験）

N2301 試験は TRAPS，HIDS，及び crFMF 患者を対象に，カナキヌマブ 150 mg を 4 週間隔で皮下投与した時の有効性及び安全性を検証するランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。本試験ではバイアル入り液剤を使用した。

ランダム化群では，疾患別（TRAPS，HIDS，及び crFMF）に 3 つのコホートに被験者を組み入れた。試験期間は，スクリーニング期（最長 12 週間），カナキヌマブのプラセボに対する有効性及び安全性を検証する二重盲検期（16 週間），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を評価する非盲検期（72 週間）の 4 期で構成された。

合計で 181 名 （TRAPS 46 名，HIDS 72 名，crFMF 63 名，以下同順）が本試験に組み入れられ，そのうち 175 名（44 名，69 名，62 名）が二重盲検期を完了した。加えて，非ランダム化群の被験者（HIDS 2 名，crFMF 2 名）もカナキヌマブの投与を受けた。血清中カナキヌマブのトラフ濃度をベースライン（Day1）及び 1，3，5，9，13，及び 17 週目に測定した。プラセボ群の患者のうち，疾患活動性が持続する場合又は再燃が認められた場合は，Day 8～29 に 1 回 150 mg のカナキヌマブの追加投与することを可能とした。また，Day 29 以降に非盲検下のカナキヌマブ投与に移行することも可能とした。これらの被験者から得られた血清中カナキヌマブ濃度も評価に含めた。

免疫原性評価のため採取された 639 サンプルのうち，33 サンプルが抗カナキヌマブ抗体陽性判定の 基準値を超えた。しかしながら，これらの測定値ではいずれ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。詳細は[2.7.2-4.1 項] に記載した。

本試験及び TRAPS 患者を対象に実施した第 II 相試験（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）の PK データをプールして解析することにより母集団 PK モデルを構築した（2.7.2-2.4 項）。母集団 PK モデルを用いて製剤の影響について評価した結果，バイアル入り注射液剤と凍結乾燥製剤の間のクリアランスは類似していたことから（幾何平均値の比が 0.96，95%信頼区間は 0.90～1.02），TRAPS，HIDS，crFMF 患者にカナキヌマブ投与したときの PK に製剤の違いは影響しないと示唆された[5.3.3.5-1-PPK report-Table 5-10]。

# 3 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床試験で使用した製剤間の比較について本項で述べる。

## 3.1 臨床試験で使用した製剤の組成と同等性／同質性

凍結乾燥製剤（国内市販製剤），プレフィルドシリンジ製剤，及びバイアル入り液剤の組成を Table 3-1に示す。

**Table 3-1　　臨床試験で使用した製剤の組成**

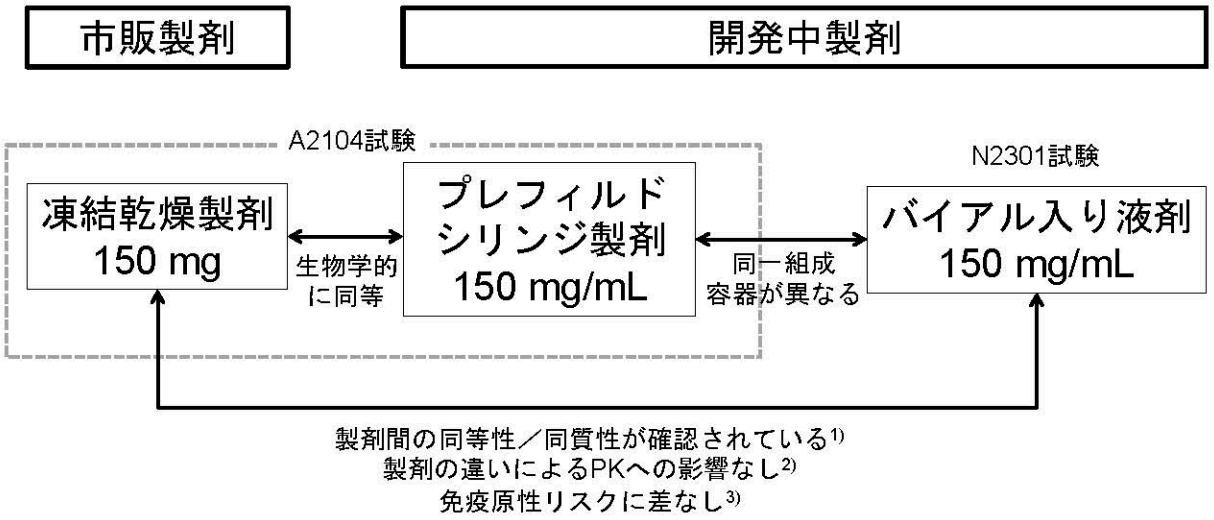
| | 凍結乾燥製剤 150 mg<br>（注射用水 1.0 mL で溶解後） | プレフィルドシリンジ製剤 150 mg/mL<br>バイアル入り液剤 150 mg/mL |
|---|---|---|
| カナキヌマブ (mg/mL) | 150 | 150 |
| 精製白糖 (mM) | 270 | [redacted] |
| [redacted] (mM) | - | [redacted] |
| ヒスチジン緩衝液(mM) | 26 | [redacted] |
| ポリソルベート 80 (%) | 0.06 | [redacted] |
| 薬液の pH | 6.5 | [redacted] |

プレフィルドシリンジ製剤とバイアル入り液剤は同一製剤処方の注射液を充填していることから，組成は同一である。また，凍結乾燥製剤とバイアル入り液剤については，ICH Q5E に準じて製剤間の同等性／同質性が確認されている（5.3.1.3-1-CMC report）。

## 3.2　　生物学的同等性

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をFigure 3-1に示す。

**Figure 3-1　　臨床試験で使用した製剤間の関係**




1) 3.1 項，5.3.1.3-1-CMC-report
2) 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（A2104 試験，2.1.1 項）。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。上述したように，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（3.1 項，5.3.1.3-1-CMC report）。また，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プールして母集団 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（2.2.1 項）。さらに，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，臨床試験で用いられた凍結乾燥製剤，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。

# 2.7.2 臨床薬理試験

# 目　次

目　次 ..... 2
表 一 覧 ..... 3
図 一 覧 ..... 3
略号一覧 ..... 5
1 背景及び概観 ..... 6
1.1 一般的概観 ..... 6
1.2 総括的結論の概要 ..... 6
1.2.1 薬物動態 ..... 6
1.2.2 薬力学 ..... 6
1.2.3 曝露量－反応関係 ..... 7
1.2.4 免疫原性 ..... 7
1.3 臨床薬理試験の概観 ..... 8
2 個々の試験結果の要約 ..... 10
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 ..... 10
2.2 健康被験者における試験 ..... 10
2.3 患者における試験 ..... 10
2.3.1 D2203 試験 ..... 10
2.3.2 N2301 試験 ..... 11
2.4 母集団 PK 解析 ..... 11
3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 14
3.1 薬物動態 ..... 14
3.1.1 用量比例性 ..... 14
3.1.2 反復投与 ..... 14
3.2 薬力学及び曝露量－反応関係 ..... 15
3.2.1 薬力学的指標の評価 ..... 15
3.2.2 安全性 ..... 18
3.2.3 曝露量－反応関係 ..... 18
3.3 部分集団における薬物動態・薬力学の比較 ..... 25
3.3.1 患者と健康被験者 ..... 25
3.3.2 性別 ..... 25
3.3.3 高齢者 ..... 25
3.3.4 小児 ..... 25
3.3.5 民族的要因 ..... 25
3.4 医薬品の相互作用 ..... 26
3.4.1 *In vitro* 試験 ..... 26

3.4.2 *In vivo* 試験 ..... 26
4 特別な試験 ..... 26
4.1 免疫原性 ..... 26
4.1.1 個々の試験における免疫原性の結果 ..... 27
4.1.2 免疫原性の概要 ..... 27
5 付録 ..... 29

## 表一覧

Table 1-1 薬物動態，薬力学特性，又は免疫原性の検討に使用した臨床試験の概要 ..... 9
Table 2-1 母集団 PK 解析で構築した最終モデルにおけるパラメータ ..... 12
Table 3-1 TRAPS，HIDS，crFMF 患者に用量 150 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの PK パラメータの推定値 ..... 14
Table 3-2 再燃の有無別の血清中カナキヌマブ濃度推定値の幾何平均値（疾患別） ..... 19
Table 5-1 血清中カナキヌマブ濃度の要約統計量（D2203 試験） ..... 29
Table 5-2 血清中カナキヌマブ濃度の要約統計量（N2301 試験） ..... 29

## 図一覧

Figure 2-1 体重別に示した Week 16 のカナキヌマブトラフ濃度の推定値 ..... 13
Figure 2-2 疾患別に示したクリアランス（相対値） ..... 13
Figure 3-1 TRAPS，HIDS，crFMF 患者に 150 mg の用量で 4 週間隔で皮下投与したときの濃度－時間推移の実測値とシミュレーション結果の比較 ..... 15
Figure 3-2 ベースライン時の総 IL-1β 濃度（N2301 試験） ..... 16
Figure 3-3 総 IL-1β 濃度の経時推移（N2301 試験） ..... 16
Figure 3-4 総 IL-1β 濃度（中央値）の経時推移（N2301 試験） ..... 17
Figure 3-5 カナキヌマブ投与群の Week 2 における血清中総 IL-1β 濃度（N2301 試験） ..... 18
Figure 3-6 疾患別に示した血清中カナキヌマブ濃度推定値と再燃の関係（N2301 試験） ..... 19
Figure 3-7 血清中カナキヌマブ濃度推定値と再燃の関係（投与量別，HIDS，N2301 試験） ..... 20
Figure 3-8 再燃の確率と血清中カナキヌマブ濃度推定値の関係（ロジスティック回帰モデル，N2301 試験） ..... 21
Figure 3-9 CRP と血清中カナキヌマブ濃度推定値の関係（N2301 試験） ..... 22
Figure 3-10 SAA と血清中カナキヌマブ濃度推定値の関係（N2301 試験） ..... 22
Figure 3-11 PGA と血清中カナキヌマブ濃度推定値の関係（N2301 試験） ..... 23

Figure 3-12 絶対好中球数と血清中カナキヌマブ濃度推定値の関係（N2301 試験） ... 24
Figure 3-13 絶対好中球数低値（CTC グレード 1 以上）の発現率（N2301 試験） ..... 24

# 略号一覧

| 略号 | 略していない表現 (英) | 略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| 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 |
| AUCtau | area under the drug serum concentration-time curve during a dosing interval | 投与間隔（tau）における血清中薬物濃度曲線下面積 |
| CAPS | cryopyrin-associated periodic syndrome | クリオピリン関連周期性症候群 |
| Cav | mean or average drug serum concentration | 平均血清中薬物濃度 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CL | clearance | クリアランス |
| Cmin | minimum drug serum concentration | 最小血清中薬物濃度 |
| CRP | c-reactive protein | C 反応性蛋白 |
| crFMF | colchicine resistant familial Mediterranean fever | コルヒチン抵抗性家族性地中海熱 |
| CTC | common toxicity criteria | 共通毒性規準 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| EC50 | Half maximal (50%) effective concentration | ― |
| Emax | maximum effect | 最大効果 |
| FMF | familial Mediterranean fever | 家族性地中海熱 |
| HIDS | hyper IgD syndrome | 高 IgD 症候群（別名：メバロン酸キナーゼ欠損症，MKD） |
| Ig | immunoglobulin | 免疫グロブリン |
| IL-1β | interleukin-1β | インターロイキン-1β |
| ka | absorption rate constant | 吸収速度定数 |
| LLOQ | lower limit of quantification | 定量下限値 |
| 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評価 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態（学） |
| SAA | serum amyloid A | 血清アミロイド A |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| T1/2 | elimination half life | 消失半減期 |
| 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 |

# 1 背景及び概観

## 1.1 一般的概観

カナキヌマブ（開発コード：ACZ885）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（アイソタイプ：IgG1/κ）である。本剤は国内で 2011 年 9 月にクリオピリ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。今回，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て承認申請する。

健康被験者及び CAPS 患者におけるカナキヌマブの薬物動態（PK），薬力学（PD），及び免疫原性については，CAPS の承認申請で評価されている（1.13.1-1-2.7.2）。本書では，TRAPS，HIDS，又はコルヒチン抵抗性あるいは不耐容の FMF（以下，crFMF）患者を対象とした臨床試験で得られたカナキヌマブの PK，PD，及び免疫原性の成績について述べる。

## 1.2 総括的結論の概要

TRAPS，HIDS，crFMF 患者におけるカナキヌマブの PK，PD，曝露量－反応関係，並びに免疫原性について，以下で概説する。

### 1.2.1 薬物動態

TRAPS，HIDS，crFMF，及び CAPS 患者における血清中カナキヌマブ濃度を用いて行った母集団 PK 解析結果を以下に示す。

- 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，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。

### 1.2.2 薬力学

TRAPS，HIDS，crFMF 患者での PD 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。

- ベースライン時の血清中総 IL-1β 濃度は，TRAPS 及び crFMF 患者と比較して HIDS 患者で高い傾向がみられた。
- 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。

### 1.2.3 曝露量－反応関係

**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），C 反応性蛋白（c-reactive protein，CRP），及び血清アミロイド A（serum amyloid A，SAA）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の上昇に伴って好中球数の平均値は減少した。しかしながら，血清中カナキヌマブ濃度が上昇したときに好中球数低値［共通毒性規準（common toxicity criteria，CTC）グレード 1 以上］の発現率が上昇することはなかった。血清中カナキヌマブ濃度とリンパ球数低値，白血球数低値，血小板数低値（CTC グレード 1 以上）の発現率の関連もみられなかった。

### 1.2.4 免疫原性

- TRAPS，HIDS，crFMF 患者にカナキヌマブを投与した試験において，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。

## 1.3 臨床薬理試験の概観

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（Table 1-1），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，コンパートメント法による母集団 PK 解析に D2203 及び N2301 試験のデータを（5.3.3.5-1-PPK report），PK－有効性及び PK－安全性関係，並びに総 IL-1β 濃度の解析に N2301 試験のデータを使用した（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。薬物動態，薬力学特性，又は免疫原性の検討に使用した臨床試験の概要をTable 1-1に示す。なお，今回の申請に際しては，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 CTD 2.7.1 に記載した。

**Table 1-1 薬物動態，薬力学特性，又は免疫原性の検討に使用した臨床試験の概要**

| 試験番号/実施地域 | 相 | 対象患者 | カナキヌマブの投与量 | カナキヌマブ（PK）及び IL-1β（PD）濃度測定時点 | 資料区分 | 当該データを用いた解析* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| N2301/国際共同 | III | TRAPS, HIDS, crFMF | ・体重 40 kg 超: 150 mg s.c. q4w (300 mg s.c. q4w への増量可)<br>・体重 40 kg 以下: 2 mg/kg s.c. q4w (4 mg/kg s.c. q4w への増量可) | ベースライン時（1 日目）及び投与期間中の Week 1，3，5，9，13 及び 17 | 評価 | PPK<br>PKPD<br>免疫原性 |
| D2203/海外 | II | TRAPS | ・体重 40 kg 超: 150 mg s.c. q4w (300 mg s.c. q4w への増量可)<br>・体重 40 kg 以下: 2 mg/kg s.c. q4w (4 mg/kg s.c. q4w への増量可) | ベースライン時（1 日目）及び投与 3，8，15，29，57，85，113，141，169，197，225 及び 253 日目 | 参考 | PPK<br>免疫原性 |
| D2402/海外 | II | HIDS | ・体重 40 kg 超: 300 mg s.c. q6w (450 mg s.c. q6w への増量可)<br>・体重 40 kg 以下: 4 mg/kg s.c. q6w (6 mg/kg s.c. q6w への増量可) | ベースライン時（1 日目）及び投与 4，15，43，85，127，169，197，225，253，281，309 及び 337 日目 | 参考 | 免疫原性 |
| D2204/海外 | II | crFMF | ・体重 40 kg 以上: 150 mg s.c. q4w (300 mg s.c. q4w への増量可)<br>・体重 40 kg 未満: 2 mg/kg s.c. q4w (4 mg/kg s.c. q4w への増量可) | ベースライン時（1 日目）及び投与 3，8，29，57，86，115 及び 144 日目 | 参考 | 免疫原性 |
| DTR01/海外 | II | crFMF | ・体重 40 kg 以上: 150 mg s.c. q4w (300 mg s.c. q4w への増量可)<br>・体重 40 kg 未満: 2 mg/kg s.c. q4w (4 mg/kg s.c. q4w への増量可) | ベースライン時（1 日目）及び投与 3，8，29，57 及び 86 日目 | 参考 | 免疫原性 |
| D2304/海外 | III | CAPS | パート 1<br>・体重 40 kg 超: 150 mg, s.c.<br>・体重 15-40 kg: 2 mg/kg, s.c.<br>パート 2，3<br>・体重 40 kg 超: 150 mg, s.c. q8w<br>・体重 15-40 kg: 2 mg/kg, s.c. q8w | ベースライン時（1 日目）及び投与 8, 29, 57, 85, 113, 141, 169, 197, 225, 253, 281, 309, 337 日目 | 参考 | PPK |
| D2306/海外 | III | CAPS | 初回用量<br>・体重 40 kg 超: 150 mg, s.c. q8w<br>・体重 40 kg 以下: 2 mg/kg, s.c. q8w<br>漸増<br>・体重 40 kg 超: 300, 600 mg, s.c. q8w<br>・体重 40 kg 以下: 4, 8 mg/kg, s.c. q8w | ベースライン時（1 日目）及び投与 8, 29, 57, 113, 169, 225, 281, 337, 393, 449, 505, 561, 617, 673, 729 日目 | 参考 | PPK |
| D2308/国内 | III | CAPS | 初回用量<br>・体重 40 kg 超: 150 mg s.c. q8w<br>・体重 40 kg 以下: 2 mg/kg s.c. q8w<br>漸増<br>・体重 40 kg 超: 300, 450, 600 mg s.c. q8w<br>・体重 40 kg 以下: 4, 6, 8 mg/kg s.c. q8w | ベースライン時（1 日目）及び 8, 29, 57, 85, 113, 141, 169, …日目 | 参考 | PPK |

* PPK は母集団 PK 解析レポート（5.3.3.5-1-PPK report），PKPD は PK-有効性及び PK-安全性の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解析したレポート（5.3.3.5-2-PKPD report）を示す。免疫原性については各試験の総括報告書に記載した。

D2304 及び D2306 試験は CAPS の承認申請時に評価されている。

s.c. ：皮下投与

# 2 個々の試験結果の要約

## 2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

新たなデータなし。

## 2.2 健康被験者における試験

新たなデータなし。

## 2.3 患者における試験

TRAPS，HIDS，crFMF 患者を対象とした D2203，D2204，D2402，DTR01，N2301 試験で血清中カナキヌマブ濃度及び総 IL-1β 濃度を測定した（Table 1-1）。後述のとおり，D2203 及び N2301 のデータを使用してコンパートメント法による母集団 PK 解析を実施し（2.4 項），N2301 試験では曝露量－反応関係に関する解析も実施した（3.2.3 項）。D2203 及び N2301 試験の結果の要約を以下に示し，血清カナキヌマブ濃度の要約統計量を本書の付録 Table 5 に示す。

### 2.3.1 D2203 試験

D2203 試験は，反復性又は慢性の活動性 TRAPS 患者を対象として，カナキヌマブ 150 mg（又は体重 40 kg 以下の被験者では 2 mg/kg）を 4 週間隔で皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する非盲検，非対照試験であった。

体重 40 kg 以下の被験者には，カナキヌマブ 2 mg/kg を 4 週間隔で合計 4 ヵ月間にわたり皮下投与した。用量 150 mg（又は体重 40 kg 以下の被験者では 2 mg/kg）の投与で効果が認められない被験者については，8～28 日目にカナキヌマブ 150 mg の追加投与を 1 回のみ可とした。追加投与後も被験者の状態が改善しない場合は，29 日目以降にカナキヌマブ 300 mg の 4 週間隔投与への増量を可とした。また，追跡調査期間中に再発した被験者については，投与期間中に投与した最終用量（85 日目）と同じ用量のカナキヌマブを 1 回追加投与し，2 週間後に来院（追跡調査終了時来院）して有効性及び安全性を評価することとした。5 ヵ月間の追跡調査期間を完了するか，又は再発したすべての被験者に対して，長期投与期間として，85 日目と同じ用量のカナキヌマブを 4 週間隔で継続投与した。ただし，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た。総試験期間は最長 33 ヵ月間（4 ヵ月の投与期間と最長 5 ヵ月の追跡調査（投与中断）期間＋最長 24 ヵ月の長期投与期間）であった。

合計 20 名の被験者が本試験に組み入れられ，すべての被験者の結果を解析に用いた。被験者 20 名全員が最初の 4 ヵ月間の投与期間及び追跡調査期間を完了し，そのうち 18 例が長期投与期間を完了した。被験者の平均年齢は 34.6 歳（範囲：7～77 歳）であり，18 歳未満の小児被験者は 6 名であった。被験者の多くが男性（65%）及び白人（95%）であった。

投与初日（1 日目）及び投与 3，8，15，29，57，85，113，141，169，197，225，及び 253 日目にカナキヌマブ（PK）及び IL-1β（PD）濃度測定用の血清試料を採取した。本試験の PK データを使用してコンパートメント法による母集団 PK 解析を実施した（2.4 項）。

### 2.3.2 N2301 試験

N2301 試験は TRAPS，HIDS，及び crFMF 患者を対象に，カナキヌマブ 150 mg（バイアル入り液剤を使用）を 4 週間隔で皮下投与した時の有効性を検証するランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。

ランダム化群では，疾患別（TRAPS，HIDS，及び crFMF）に 3 つのコホートに被験者を組み入れた。試験期間は，スクリーニング期（最長 12 週間），カナキヌマブのプラセボに対する有効性及び安全性を検証する二重盲検期（16 週間），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を評価する非盲検期（72 週間）の 4 期で構成された。上記の他に，非盲検下でカナキヌマブの投与を行う非ランダム化群を設定し，エクソン 10 以外に変異を有する日本人 crFMF 患者，生後 29 日以上 2 歳未満の患者及び他試験から切替えの TRAPS 患者を組み入れた。

合計で 181 名（TRAPS 46 名，HIDS 72 名，crFMF 63 名，以下同順）が本試験に組み入れられ，そのうち 175 名（44 名，69 名，62 名）が二重盲検期を完了した。加えて，非ランダム化群の被験者（HIDS 2 名，crFMF 2 名）もカナキヌマブの投与を受けた。血清中カナキヌマブの濃度をベースライン（Day 1）及び Week 1，3，5，9，13，及び 17 に測定した。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を可能とした。増量はカナキヌマブ 300 mg 4 週間隔投与を上限とした。プラセボ群の被験者のうち，疾患活動性が持続する場合又は再燃が認められた場合は，Day 8～29 に 1 回 150 mg のカナキヌマブの追加投与することを可能とした。また，Day 29 以降に非盲検下のカナキヌマブ投与に移行することも可能とした。これらの被験者から得られた血清中カナキヌマブ濃度も評価に含めた。本試験の PK，PD データを使用してコンパートメント法による母集団 PK 解析（2.4 項）及び曝露量－反応関係に関する解析（3.2.3 項）を実施した。

免疫原性評価のために採取された 639 検体のうち，33 検体が抗カナキヌマブ抗体陽性判定の基準値を超えた。しかしながら，これらの測定値ではいずれ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。

## 2.4 母集団 PK 解析

TRAPS，HIDS，crFMF 患者における血清中カナキヌマブ濃度を用いて行った母集団 PK 解析結果について以下に述べる。

TRAPS，HIDS，crFMF 患者を対象とした N2301 試験及び TRAPS 患者を対象とした 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（5.3.3.5-1-PPK report）。

カナキヌマブの PK に対する共変量となる可能性のある因子として，体重，年齢，性別，ベースラインのアルブミン濃度，及び疾患を評価し，血清中カナキヌマブのクリアランス（以下，ク

リアランス）に及ぼす影響を検討した。体重については分布容積に及ぼす影響も検討した。体重以外の因子は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから，最終モデルには体重のみを共変量として組み入れた。

本母集団 PK 解析で構築した最終モデルにおけるパラメータをTable 2-1に示す。体重 55 kg の被験者におけるカナキヌマブのクリアランスは 0.14 L/日，これに対応する分布容積は 4.96 L と推定された。クリアランス及び分布容積は体重によって変動し，アロメトリック関係式の累乗指数はクリアランスの場合 0.86，分布容積の場合 1.02 であった。カナキヌマブの半減期（T1/2）は 25.7 日と推定された。

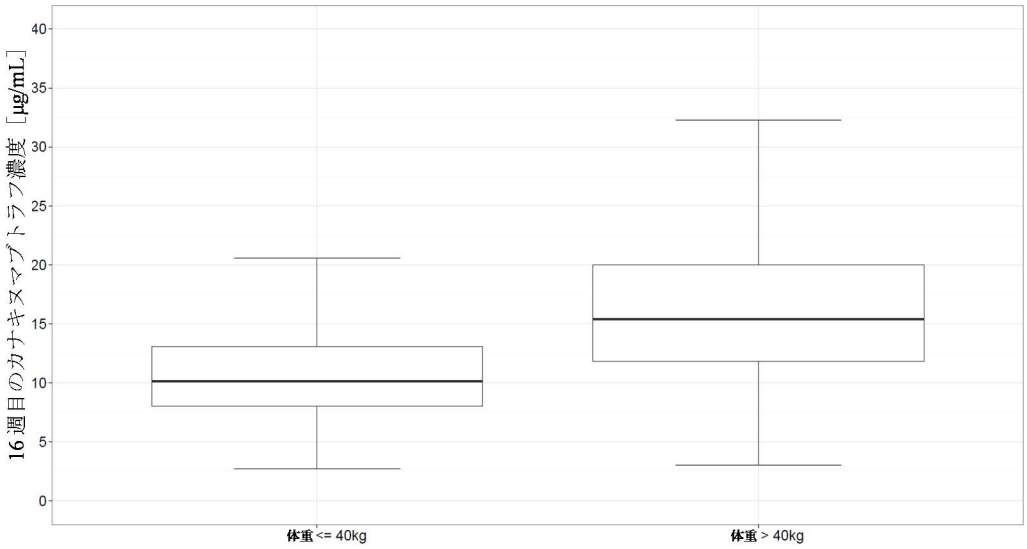
**Table 2-1　母集団 PK 解析で構築した最終モデルにおけるパラメータ**

| パラメータ名 | 推定値 | %RSE |
|---|---|---|
| CL [L/day] | 0.14 | 2 |
| $V_c$ [L] | 4.96 | 2 |
| $k_a$ [1/day] | 0.38 (fixed) | - |
| $F_{abs1}$ (cell type D) [%] | 65.8 (fixed) | - |
| WT0 on CL | 0.86 | 3 |
| WT0 on $V_c$ | 1.02 | 3 |
| AGE0 on $k_a$ | -0.45 (fixed) | - |
| CELLB on $k_a$ | -0.32 (fixed) | - |
| CELLC on $k_a$ | -0.27 (fixed) | - |
| CELLB on $F_{abs1}$ | 0.18 (fixed) | - |
| CELLC on $F_{abs1}$ | 0.49 (fixed) | - |
| IIV on CL | 0.30 | 4 |
| IIV on $V_c$ | 0.27 | 5 |
| IIV on $k_a$ | - | - |
| IIV on $F_{abs1}$ | - | - |
| CL-$V_c$ (correlation) | 0.63 | 7 |
| Additive error | 2.14 | 1 |
| Proportional error | 0.15 | 1 |

Source: 5.3.3.5-1-PPK report-Table 5-8

最終モデルで推定した個々のカナキヌマブトラフ濃度を体重別に集計した結果をFigure 2-1に示す。高体重群（> 40 kg）の患者に用量 150 mg を 4 週間隔投与したときと，低体重群（≤ 40 kg）の患者に用量 2 mg/kg を 4 週間隔投与したときの Week 16 のトラフ濃度の推定値は同程度であると推定された。

**Figure 2-1　　体重別に示した Week 16 のカナキヌマブトラフ濃度の推定値**

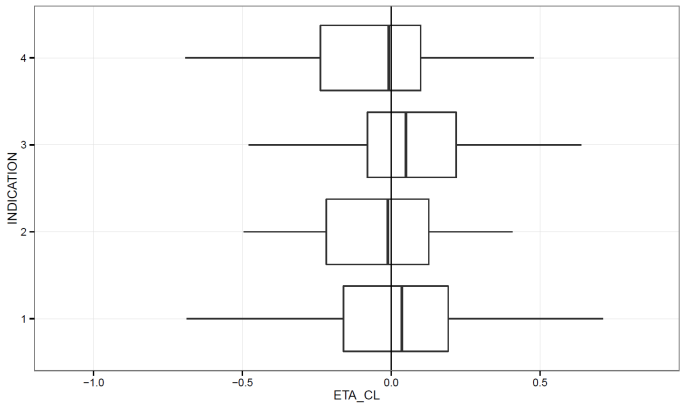



Source：5.3.3.5-1-PPK report-Figure 5-14

体重 > 40 kg：150 mg q4w，体重 ≤ 40 kg：2 mg/kg q4w

最終モデルにより推定した個々の被験者のクリアランスを疾患別に集計した結果を Figure 2-2 に示す。クリアランスの値は TRAPS，HIDS，crFMF，及び CAPS の疾患によらず類似していた。

**Figure 2-2　　疾患別に示したクリアランス（相対値）**




Source：5.3.3.5-1-PPK report-Figure 5-12

1=CAPS，2=crFMF，3=HIDS/MKD，4=TRAPS。標準的な被験者におけるクリアランス値（CL=0.14 L/day）を基準として，事後的経験ベイズ推定値に基づき算出したクリアランスとの相対値を示した（たとえば，値 0.1 はクリアランスが相対的に 10%上昇したことを意味する）。ひげの左端は 5 パーセンタイル値，右端は 95 パーセンタイル値を示す。また，箱の左端は第 1 四分位数（25%），中央線は第 2 四分位数（中央値），右端は第 3 四分位数（75%）を示す。

反復投与の影響については3.1.2 項に，性別，年齢，及び人種がカナキヌマブの PK に及ぼす影響については3.3 項に，製剤の影響については[2.7.1-2.2.1 項]に記載する。

# 3 全試験を通しての結果の比較と解析

## 3.1 薬物動態

カナキヌマブの吸収，分布，代謝，及び排泄に関して新たに得られた試験成績はない[1.13-1-2.7.2-3 項]。

### 3.1.1 用量比例性

TRAPS，HIDS，crFMF，及び CAPS 患者における血清中カナキヌマブ濃度を用いて行った母集団 PK 解析（2.4 項）の結果，カナキヌマブの PK は用量線形性を示した[5.3.3.5-1-PPK report-Section 7]。

### 3.1.2 反復投与

TRAPS，HIDS，crFMF，及び CAPS 患者における血清中カナキヌマブ濃度を用いて，母集団 PK 解析（2.4 項）により反復投与の影響を検討した。反復投与によるクリアランスの経時的な上昇はなく，時間依存的な変化は認められなかった（Figure 3-1）。母集団 PK モデルにより TRAPS，HIDS，crFMF 患者におけるカナキヌマブの PK パラメータを推定した。150 mg のカナキヌマブを 4 週間隔で皮下投与したときの，Week 16 におけるカナキヌマブの最低濃度（Cmin）は 15.4 ± 6.6 µg/mL，定常状態における AUCtau は 636.7 ± 260.2 µg·day/mL であった（Table 3-1）。消失半減期は約 25.7 ± 6.5 日であった。TRAPS，HIDS，crFMF 患者に 150 mg の用量で 4 週間隔で投与したときの濃度－時間推移のシミュレーション結果は，N2301 及び D2203 試験で得られた実測値と一致していた（Figure 3-1）。

**Table 3-1 TRAPS，HIDS，crFMF 患者に用量 150 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの PK パラメータの推定値**

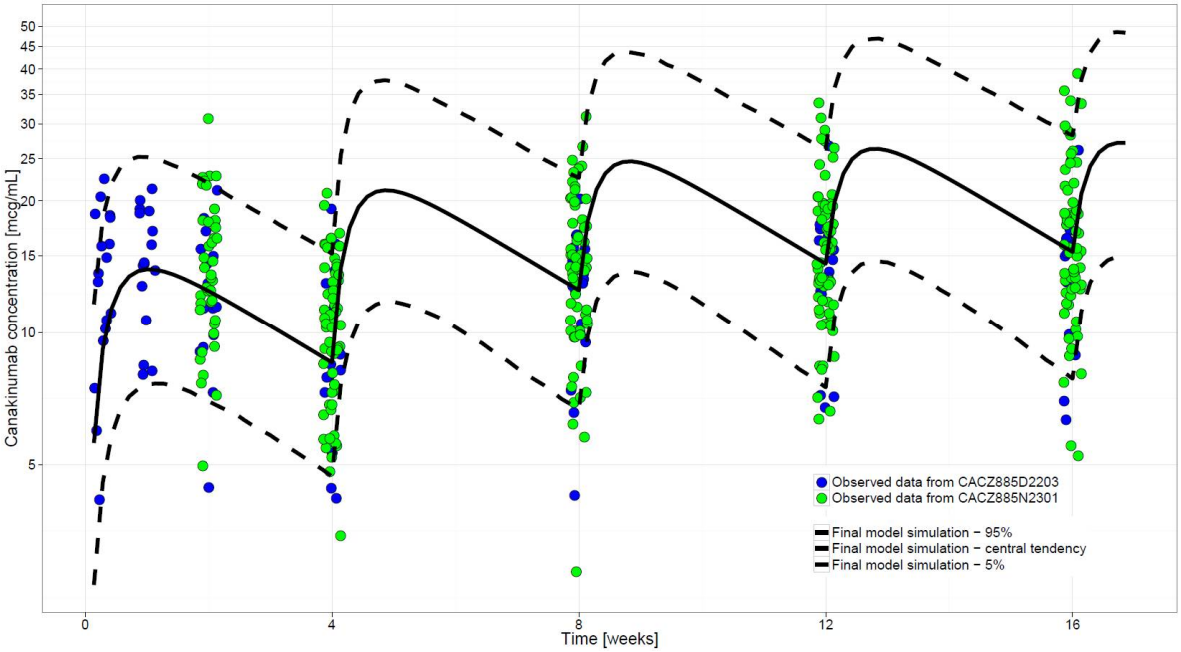
| | 中央値 | SD | 範囲 (90%) |
|---|---|---|---|
| Week 16 における Cmin [µg/mL] | 15.4 | 6.6 | [7.8 – 28.2] |
| 定常状態における Cmin [µg/mL] | 16.4 | 7.4 | [8.2 – 30.7] |
| 定常状態における Cavg [µg/mL] | 22.7 | 9.3 | [12.2 – 41.0] |
| 定常状態における AUCtau [µg·day/mL] | 636.7 | 260.2 | [341.6 – 1147.2] |
| 終末相半減期 [日] | 25.7 | 6.5 | [17.2 – 38.3] |

Source：5.3.3.5-1-PPK report-Table 5-9

最終モデルから得られた母集団パラメータ推定値を使用し，推定された変動パラメータに基づいて被験者間の変量効果をサンプリングした。また，体重について，データセットで認められた分布からリサンプリングした。被験者 1000 例の毎日の PK 濃度をシミュレートした。各疑似被験者について曝露量パラメータを計算した後，中央値，標準偏差（SD）を使って集計した。範囲は，シミュレーションした分布からの 5 及び 95 パーセンタイル値を示す。

定状状態の PK パラメータの推定値には 1 年後（Week 52）の値を使用した。

**Figure 3-1　TRAPS，HIDS，crFMF 患者に 150 mg の用量で 4 週間隔で皮下投与したときの濃度－時間推移の実測値とシミュレーション結果の比較**




Source：5.3.3.5-1-PPK report-Figure 5-13

○：増量なしで用量 150 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの実測値，緑：N2301 試験，青：D2203 試験

線：母集団 PK モデルからシミュレーションした濃度－時間推移の中央値。

破線：シミュレーションした分布の 5 及び 95 パーセンタイル値。

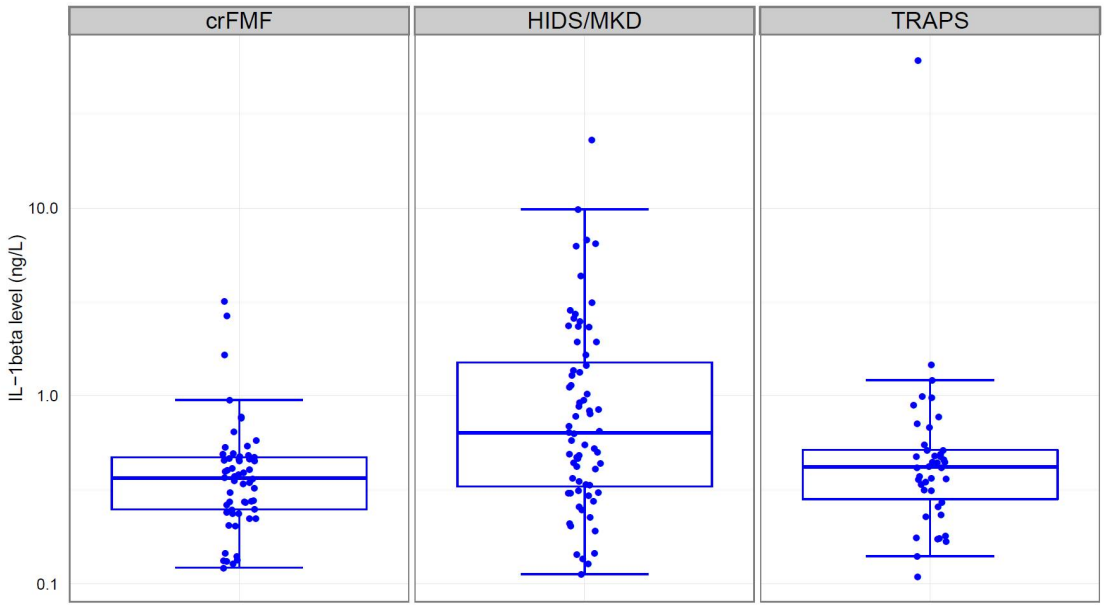
## 3.2　薬力学及び曝露量－反応関係

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。N2301 試験のデータを薬力学的指標の評価に用いた。

### 3.2.1　薬力学的指標の評価

ベースライン時点で血清中総 IL-1β 濃度が定量下限（LLOQ）である 0.5 ng/L 以上であった被験者（全体の 35%）の血清中総 IL-1β 濃度を疾患別に集計しFigure 3-2に示した。HIDS 患者の総 IL-1β 濃度は，crFMF 及び TRAPS 患者に比べて高値を示した。

**Figure 3-2　　ベースライン時の総 IL-1β 濃度（N2301 試験）**



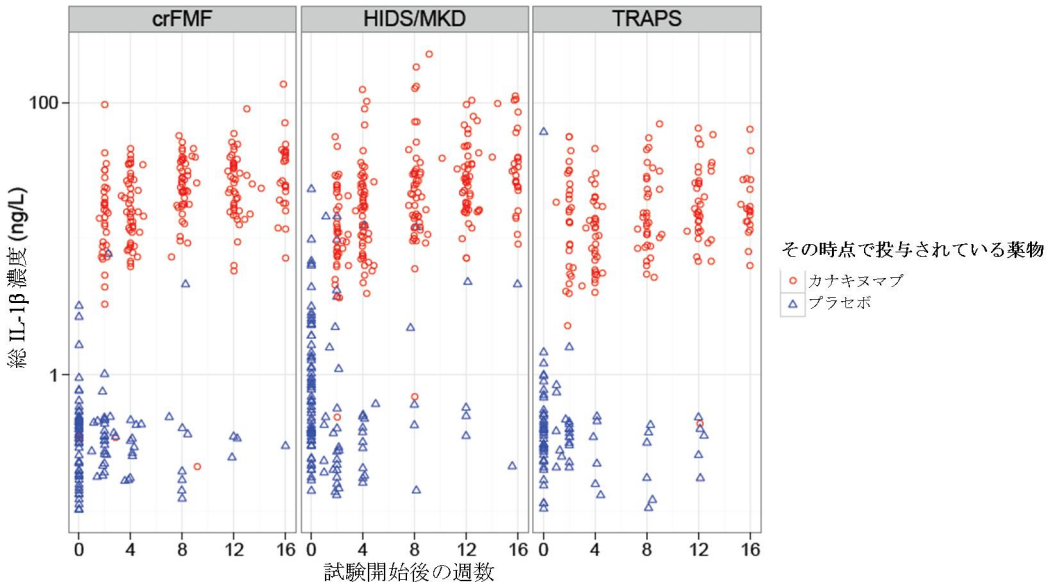

Source：5.3.3.5-2-PKPD report-Figure 5-13

箱の下限と上限は 25%及び 75%パーセンタイルを，太線は中央値を，ひげの下限と上限はそれぞれ 5%及び 95%パーセンタイルを示す。プロットは総 IL-1β 濃度の測定値を示す。

LLOQ（0.5 ng/L）の値は 0.1~0.5 ng/L の範囲内にランダムに分布させて図示した。

TRAPS，HIDS，crFMF 患者のいずれにおいてもカナキヌマブが経時的に標的に結合したことを意味する総 IL-1β の上昇が認められた（Figure 3-3）。

**Figure 3-3　　総 IL-1β 濃度の経時推移（N2301 試験）**

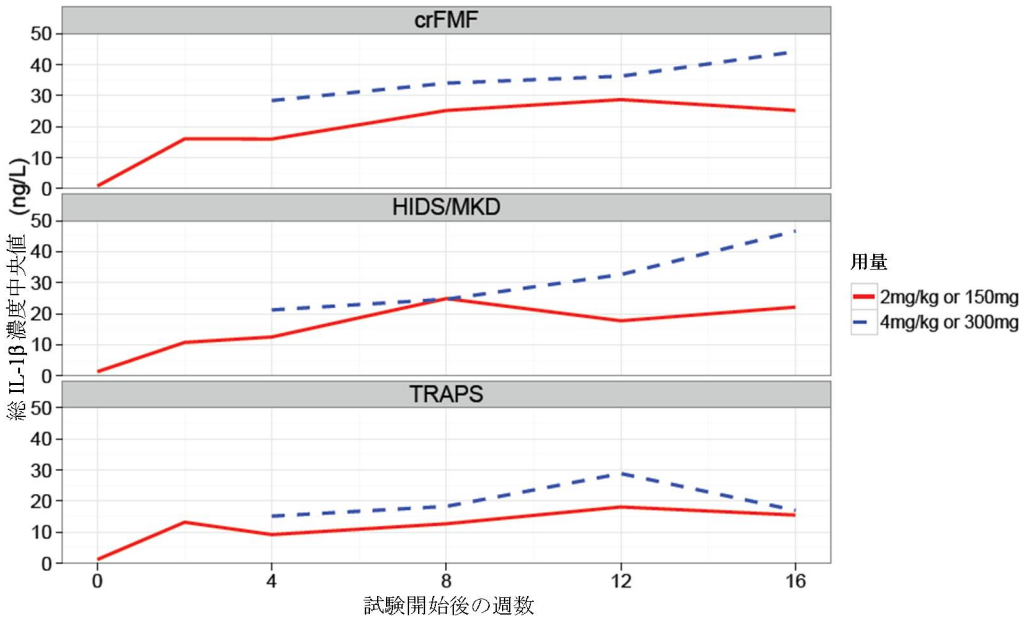



Source：5.3.3.5-2-PKPD report- Figure 5-14

カナキヌマブ投与群のベースライン時（Week 0）の値はすべてプラセボ（△）として表示した。

カナキヌマブ投与群にランダム化された患者における総 IL-1β 濃度中央値の経時推移をFigure 3-4に示す。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 IL-1β 濃度は高かったことから，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。300 mg（又は 4 mg/kg）投与による総 IL-1β 濃度の上昇が最も顕著にみられたのは HIDS 患者であった。HIDS 患者に 300 mg（又は 4 mg/kg）を投与したときの総 IL-1β 濃度は経時的に上昇した。

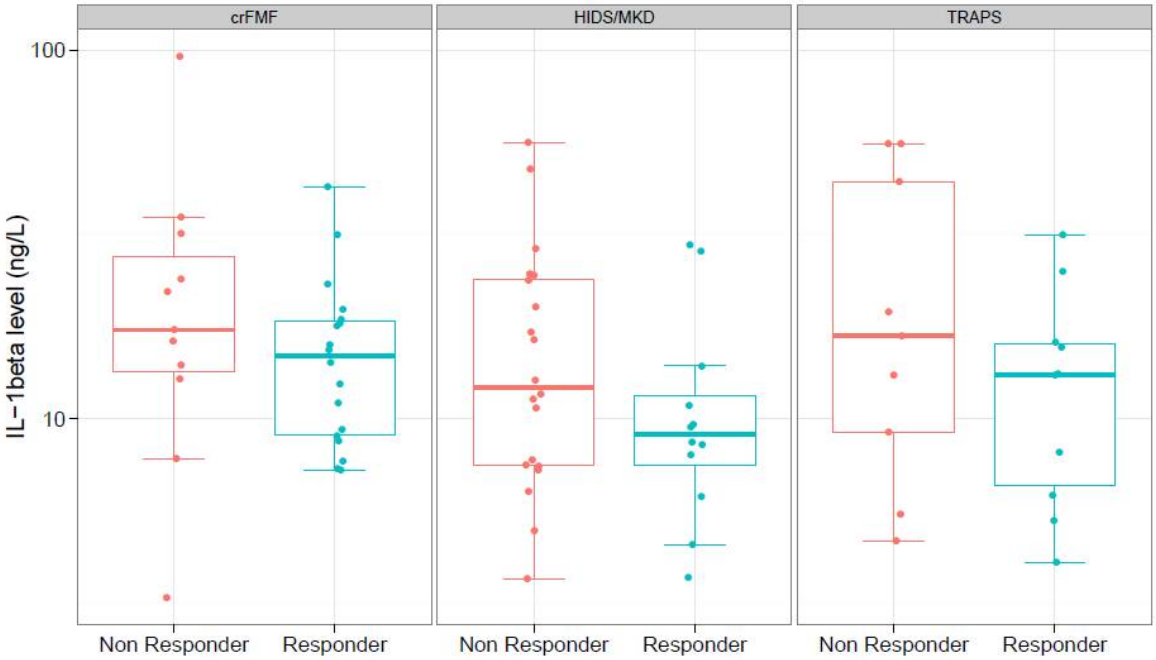
**Figure 3-4　　総 IL-1β 濃度（中央値）の経時推移（N2301 試験）**




Source：5.3.3.5-2-PKPD report- Figure 5-15
線：カナキヌマブ投与群にランダム化された患者における総 IL-1β 濃度の中央値

ほとんどの被験者でベースライン時点で血清中遊離 IL-1β 濃度が定量下限（LLOQ）未満であったことから（3.2.1 項），Week 2 の総 IL-1β 濃度を個々の被験者の遊離 IL-1β 濃度の指標として用いた。カナキヌマブ投与群にランダム化された被験者のうち，主要評価項目で寛解が得られた被験者を responder，非寛解の被験者を non-responder と定義し，Week 2 における総 IL-1β 濃度を responder，non-responder 別に集計した結果をFigure 3-5に示す。Responder と比較して non-responder では総 IL-1β 濃度が高い傾向がみられ，HIDS 及び TRAPS 患者で比較的その差が大きかった。

**Figure 3-5　　カナキヌマブ投与群の Week 2 における血清中総 IL-1β 濃度（N2301 試験）**




Source：5.3.3.5-2-PKPD report -Figure 5-16

箱の下限及び上限は分布の 25 及び 75 パーセンタイルを，箱の中の太い線は中央値を，ひげはデータの 5 及び 95 パーセンタイルを，プロットは総 IL-1β 濃度を示す。

### 3.2.2　　安全性

すべての TRAPS，HIDS，crFMF 患者を対象とした臨床試験の併合データによる安全性評価は CTD 2.7.4 臨床的安全性の概要を参照のこと。血清中カナキヌマブ濃度と安全性の関係は3.2.3.3 項に記載する。

### 3.2.3　　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[5.3.3.5-2-PKPD report]。検討に用いた有効性・安全性の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。

曝露量－有効性関係では，PGA ≥2 及び CRP ≥ 30 mg/L を再燃と定義し検討した（3.2.3.1 項）。最大限にデータを利用するため，index flare の寛解に関係なくこの再燃の定義をランダム化後のすべての来院に適用した。ロジスティック回帰モデルを用いて，再燃の確率を推定濃度の Emax 関数としてモデル化し，推定した。また，再燃の定義の主要要素（CRP 及び PGA），並びに SAA に関する曝露量－反応解析も行った（3.2.3.2 項）。

曝露量－安全性関係の検討では，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（3.2.3.3 項）。

### 3.2.3.1 血清中カナキヌマブ濃度と再燃の関係

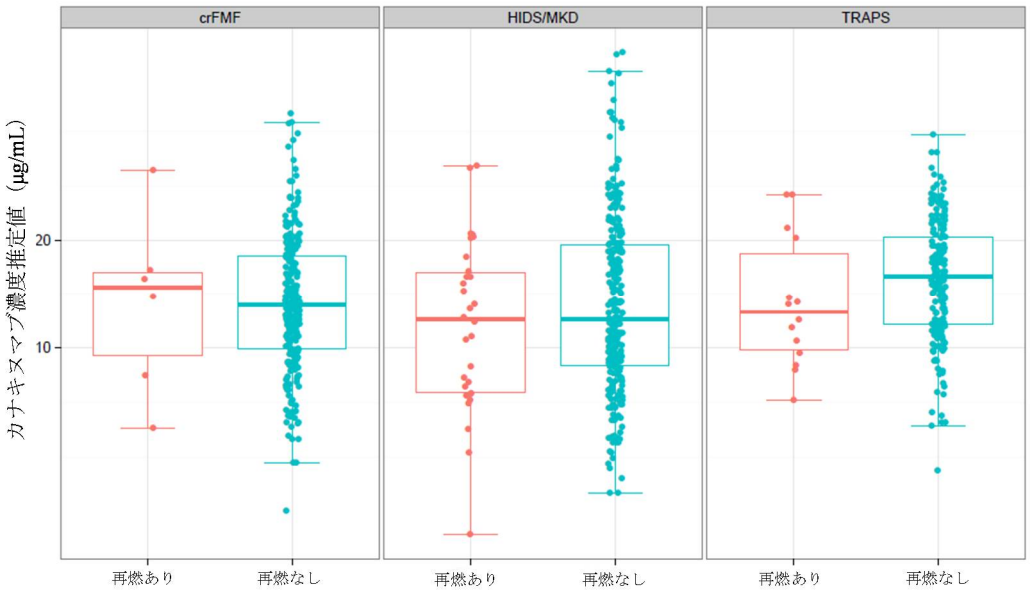
血清中カナキヌマブ濃度推定値と再燃の関係を Figure 3-6 に，再燃の有無別の血清中カナキヌマブ濃度推定値の幾何平均値を Table 3-2 に示す。HIDS 及び TRAPS 患者において，再燃が認められた来院日の血清中カナキヌマブ濃度推定値の幾何平均値は，それ以外の来院日に比べて 30%低く，この差は統計学的に有意であった。crFMF 患者では再燃の有無による血清中カナキヌマブ濃度の有意差はなかった（Table 3-2）。

**Table 3-2 再燃の有無別の血清中カナキヌマブ濃度推定値の幾何平均値（疾患別）**

| | 血清中カナキヌマブ濃度推定値 (μg/mL, 幾何平均値 [95%CI]) | |
|---|---|---|
| | 再燃の認められた来院日（再燃あり） | それ以外の来院日（再燃なし） |
| crFMF | 12.1 [9.2-16.0] | 13.4 [12.1-14.8] |
| HIDS | 9.2 [7.9-10.7] | 12.9 [11.8-14.2] |
| TRAPS | 11.1 [9.0-13.6] | 15.3 [13.6-17.3] |

Source：5.3.3.5-2-PKPD report-Table 5-1

**Figure 3-6 疾患別に示した血清中カナキヌマブ濃度推定値と再燃の関係（N2301 試験）**

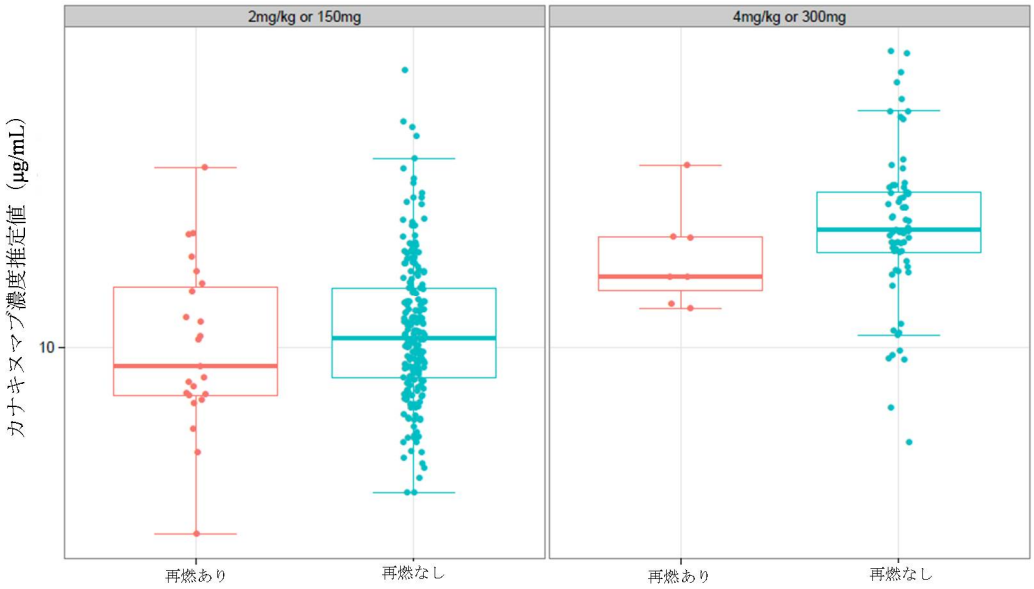



Source：5.3.3.5-2-PKPD report Figure 5-1

箱の下限及び上限は分布の 25 及び 75 パーセンタイルを，箱の中の太い線は中央値を，ひげはデータの 5 及び 95 パーセンタイルを，プロットは血清中カナキヌマブ濃度推定値を示す。

さらに，HIDS 患者でカナキヌマブを 300 mg（又は 4 mg/kg）へと増量した被験者で同様に検討した結果，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（Figure 3-7）。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，さらに増量し血清中カナキヌマブ濃度を高く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。

**Figure 3-7　　血清中カナキヌマブ濃度推定値と再燃の関係（投与量別，HIDS，N2301 試験）**

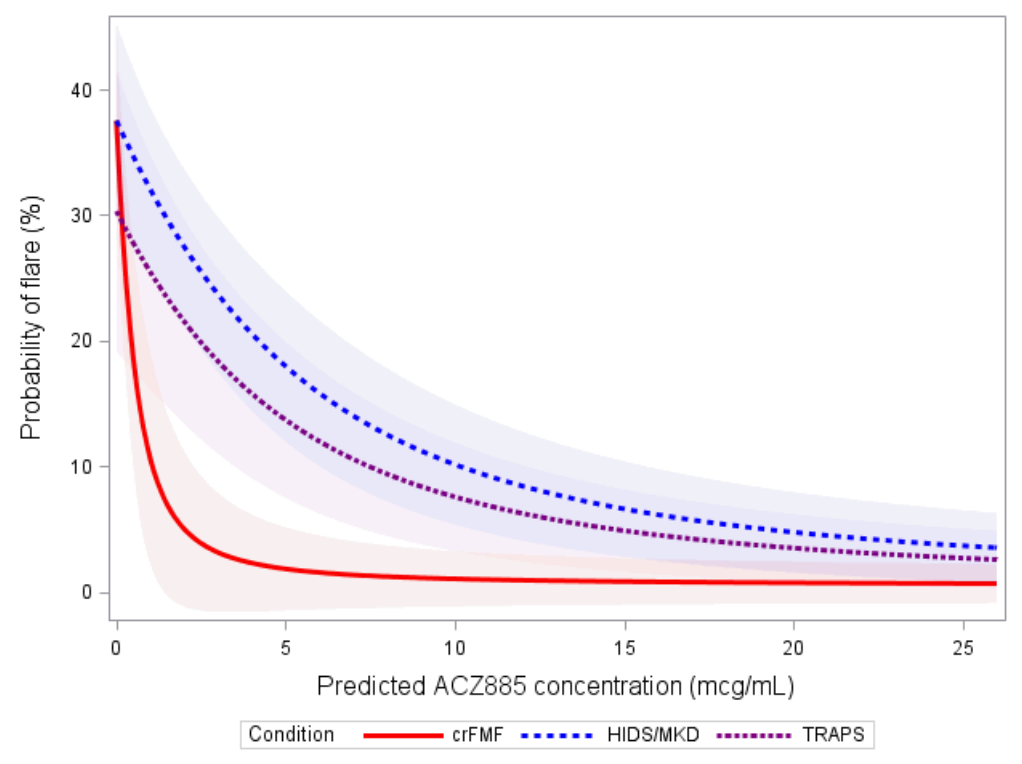



Source：5.3.3.5-2-PKPD report Figure 5-2

箱の下限及び上限は分布の 25 及び 75 パーセンタイルを，箱の中の太い線は中央値を，ひげはデータの 5 及び 95 パーセンタイルを，点は血清中カナキヌマブ濃度推定値を示す。

曝露量-反応モデルによる解析結果をFigure 3-8に示す。HIDS 及び TRAPS 患者を併合して推定した再燃の logit-probability を 50%低下させる濃度（EC50）は約 20 μg/mL であった。crFMF 患者では反応曲線が急峻であったため，EC50 を推定することはできなかったが，HIDS 及び TRAPS 患者の EC50 よりも低値と推測された。以上より，crFMF 患者と HIDS 及び TRAPS 患者との間で薬剤感受性に差があることが示唆された。

**Figure 3-8　再燃の確率と血清中カナキヌマブ濃度推定値の関係（ロジスティック回帰モデル，N2301 試験）**

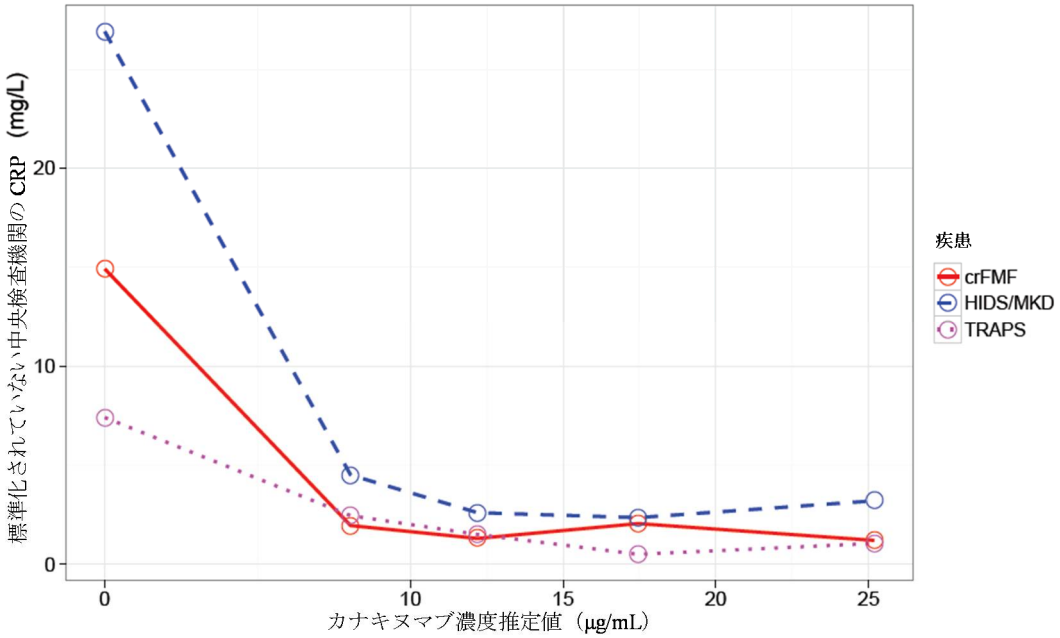



Source：5.3.3.5-2-PKPD report- Figure 5-4
再燃の確率とその 95%信頼区間を示した。

### 3.2.3.2　血清中カナキヌマブ濃度と PGA，CRP，SAA の関係

血清中カナキヌマブ濃度の推定値と PGA，CRP，SAA の中央値との関係をプロットした（Figure 3-9，Figure 3-10，Figure 3-11）。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 PGA，CRP，及び SAA が低下した。HIDS 患者の CRP 及び SAA は，crFMF 及び TRAPS 患者に比べて概ね高値を示し，HIDS 患者では crFMF 及び TRAPS よりも高用量が必要となる可能性が示唆された。PGA では 15 µg/mL 付近まで血清中カナキヌマブ濃度に依存して値が低下したが，さらに高濃度になると上昇する傾向がみられた（Figure 3-11）。増量が必要であった被験者の PGA の値が高い可能性があり，このため高濃度域では PGA の中央値が高値となった可能性があると考えられる。

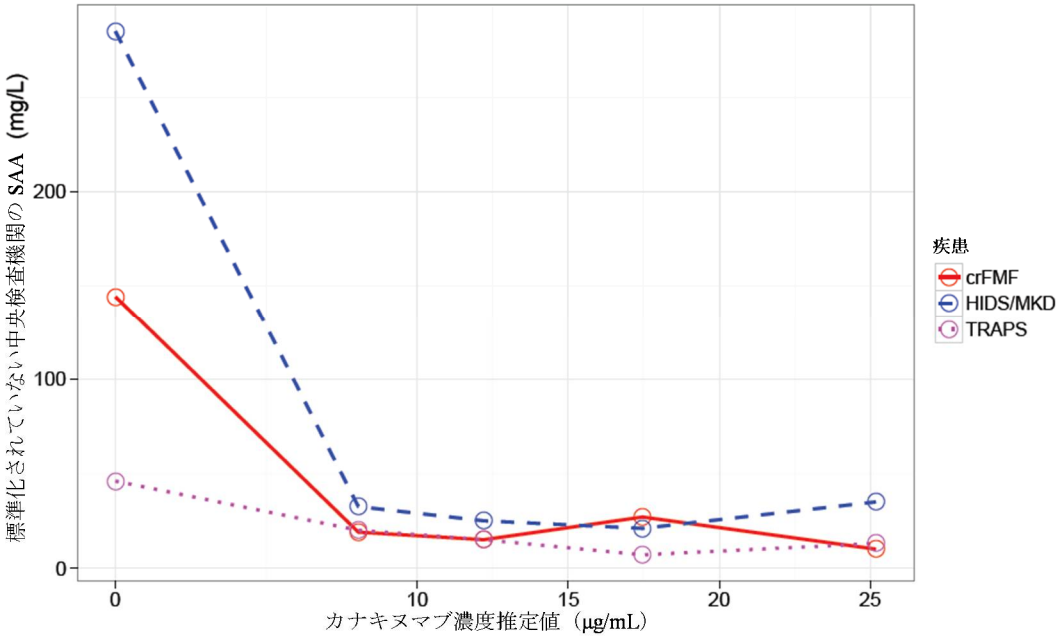
**Figure 3-9　　CRP と血清中カナキヌマブ濃度推定値の関係（N2301 試験）**




Source：5.3.3.5-2-PKPD report Figure 5-5

プロット：濃度間隔 0＝プラセボ，0～10，10～15，15～20 及び>20 μg/mL での CRP の中央値。この図では，ベースライン後の標準化されていない中央検査機関の値を使用した。

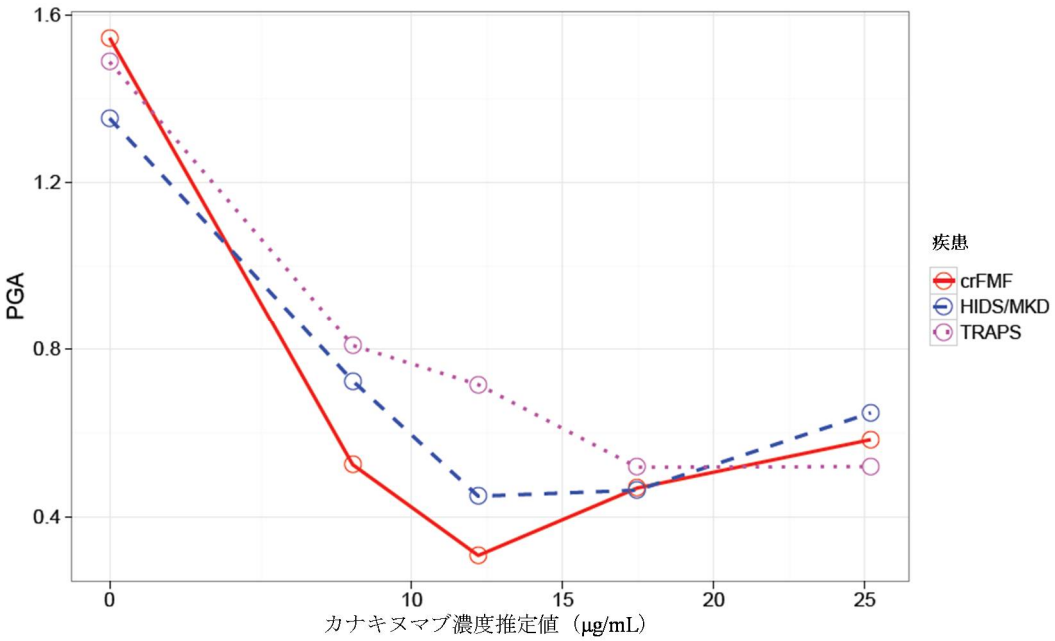
**Figure 3-10　　SAA と血清中カナキヌマブ濃度推定値の関係（N2301 試験）**




Source：5.3.3.5-2-PKPD report- Figure 5-6

プロット：濃度間隔 0＝プラセボ，0～10，10～15，15～20 及び>20 μg/mL での SAA の中央値。この図では，ベースライン後の標準化されていない中央検査機関の値を使用した。

**Figure 3-11　　PGA と血清中カナキヌマブ濃度推定値の関係（N2301 試験）**



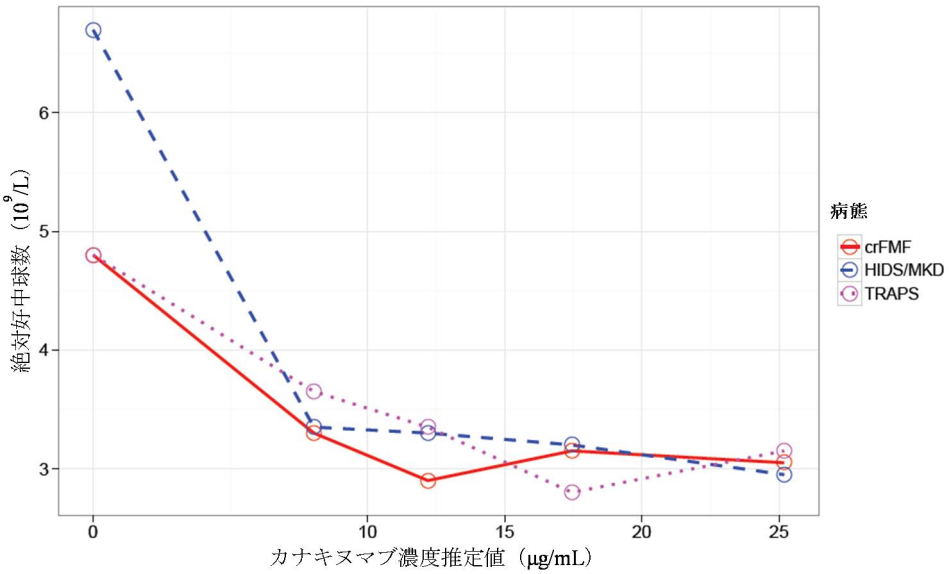

Source：5.3.3.5-2-PKPD report- Figure 5-7

プロット：濃度間隔 0＝プラセボ，0～10，10～15，15～20 及び>20 μg/mL での PGA の中央値。この図では，ベースライン後の値を使用した。

### 3.2.3.3　血清中カナキヌマブ濃度と安全性の関係

血清中カナキヌマブ濃度（推定値）と絶対好中球数の関係をFigure 3-12に，血清中カナキヌマブ濃度と好中球数低値（CTC グレード 1 以上）の発現率の関係をFigure 3-13に示す。カナキヌマブの濃度の上昇に伴って絶対好中球数は減少した。しかしながら，血清中カナキヌマブ濃度の上昇に伴って好中球数低値（CTC グレード 1 以上）の発現率が上昇する傾向はみられなかった。なお，リンパ球数低値（基準値下限未満）についても血清中カナキヌマブ濃度との関連はみられなかった[5.3.3.5-2-PKPD report-Figure 5-10]。また，白血球数低値（CTC グレード 1 以上）及び血小板数低値（CTC グレード 1 以上）については，プラセボ投与と比較してカナキヌマブ投与後に多く認められたものの，血清中カナキヌマブ濃度との関連はみられなかった[5.3.3.5-2-PKPD report-Figure 5-11][5.3.3.5-2-PKPD report-Figure 5-12]。

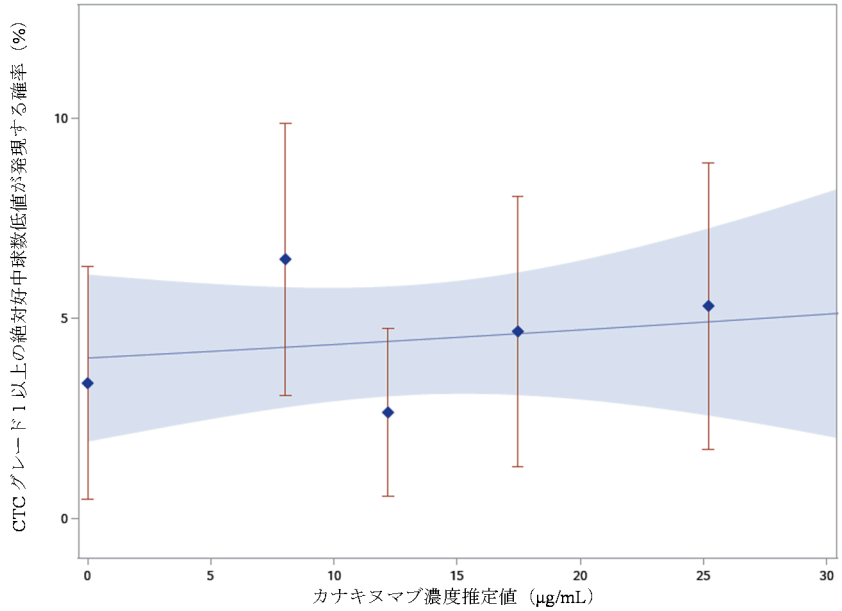
**Figure 3-12　　絶対好中球数と血清中カナキヌマブ濃度推定値の関係（N2301 試験）**




Source：5.3.3.5-2-PKPD report- Figure 5-8

プロット：濃度間隔 0＝プラセボ，0～10，10～15，15～20 及び>20 μg/mL での絶対好中球数の中央値。この図では，ベースライン後の値を使用した。

**Figure 3-13　　絶対好中球数低値（CTC グレード 1 以上）の発現率（N2301 試験）**




Source：5.3.3.5-2-PKPD report- Figure 5-9

濃度間隔 0＝プラセボ，0～10，10～15，15～20 及び>20 μg/mL での好中球数低値（CTC グレード 1 以上）発現の確率を示す。この図では，3 つの疾患のベースライン後の値をプールして使用した。実測値（点）及びモデル予測値（実線）を 95% CI とともに示す。

## 3.3 部分集団における薬物動態・薬力学の比較

種々の共変量がカナキヌマブの PK に及ぼす影響について母集団 PK 解析で検討した（2.4 項，5.3.3.5-1-PPK report）。部分集団の PK に関して得られた結果について，以下で考察する。

### 3.3.1 患者と健康被験者

体重で補正したカナキヌマブのクリアランスは，TRAPS，HIDS，crFMF，及び CAPS の疾患によらず類似していた（2.4 項）。健康被験者と CAPS 患者の間に PK パラメータの差は認められていない[1.13.1-1-2.7.2-3.3.1 項]。

### 3.3.2 性別

TRAPS，HIDS，FMF 試験及び CAPS 試験に参加した男性 171 名及び女性 191 名の PK データを用いて，母集団 PK モデルによりカナキヌマブの PK に及ぼす性別の影響を検討した。いずれの患者集団についても，体重で補正したカナキヌマブのクリアランスに性差は認められなかった[5.3.3.5-1-PPK report Figure5-8，Table9-1]。

### 3.3.3 高齢者

65 歳以上の高齢患者 10 名（TRAPS，HIDS，crFMF 患者 3 名を含む）が母集団 PK 解析（年齢 2～91 歳）に含まれた。データ数が限られているため，評価は限定的であるが，体重で補正したカナキヌマブのクリアランスに年齢の影響は認められなかった[5.3.3.5-1-PPK report - Figure5-8]。

### 3.3.4 小児

2 歳以上 18 歳未満の小児 TRAPS，HIDS，crFMF 患者 100 名が母集団 PK 解析に含まれた。体重で補正したカナキヌマブのクリアランスに年齢の影響は認められなかった[5.3.3.5-1-PPK report - Figure5-8，Table9-1]。

### 3.3.5 民族的要因

N2301 試験に参加した日本人 TRAPS，HIDS，crFMF 患者 8 名及び D2308 試験に参加した日本人 CAPS 患者 19 名の計 27 名が母集団 PK 解析に含まれた。母集団 PK モデルでクリアランスの相対的変化を推定することにより，人種（日本人 vs. 非日本人）の影響を評価した。日本人患者と非日本人患者のクリアランス推定値の比は 1.07 であり，95% CI（0.96～1.20）は 20%の範囲内に収まっていた。したがって，これらの結果から，日本人 TRAPS，HIDS，crFMF 患者と非日本人患者にカナキヌマブを投与したときの薬物動態は類似していると考えられた[5.3.3.5-1-PPK report - Table5-10]。

## 3.4 医薬品の相互作用

### 3.4.1 *In vitro* 試験

CAPS の承認申請資料に記載した通り，カナキヌマブの PK に，一般的に薬物間相互作用の要因となる代謝酵素（CYP 等），トランスポーター及び蛋白結合は関与していないと考えられる。よって，*in vitro* の薬物間相互作用試験は実施していない [1.13.1-1-2.7.2-3.5.1 項]。

### 3.4.2 *In vivo* 試験

CAPS の承認申請資料に記載した通り，モノクローナル抗体であるカナキヌマブは CYP による代謝を受けず，異化作用を介して消失すると報告されている。したがって，併用薬が CYP を介した相互作用によりカナキヌマブの薬物動態に影響を与えることはないと考えられ，カナキヌマブと他の薬剤との相互作用に関する臨床試験は実施していない[1.13.1-1-2.7.2-3.5.2 項]。

慢性炎症性疾患では，IL-1β 等のサイトカイン 濃度が上昇することにより，CYP450 の発現が抑制されるとの報告がある。カナキヌマブは IL-1β を阻害することから，カナキヌマブを投与すると CYP の発現が投与前に比べて増加することが予想され，治療域の狭い CYP の基質である薬剤とカナキヌマブの間に臨床上問題となる相互作用が生じる可能性がある。CYP の基質である治療域の狭い薬剤を投与されている患者にカナキヌマブを投与する場合は，その併用薬剤の効果及び安全性をモニタリングし，必要に応じて用量を調節することが推奨される[1.13.1-1-2.7.2-3.5.2 項]。

N2301 試験の二重盲検期 において，crFMF 患者の約 87%がコルヒチンの併用投与を受けた。母集団 PK モデルを用いてカナキヌマブのクリアランスに対するコルヒチン併用の影響について評価した。コルヒチンを併用した crFMF 患者と併用しなかった crFMF 患者の間で，クリアランス推定値の比は 0.98 であり，95% CI（0.9～1.07）は生物学的同等性基準である±20%の範囲内であった。したがって，これらの結果から crFMF 患者にコルヒチンを併用投与してもカナキヌマブの薬物動態に影響はないと考えられた [5.3.3.5-1-PPK report Table 5-10]。さらに，1 日あたりのコルヒチンの総投与量はランダム化された投与群間（カナキヌマブ vs プラセボ）で同程度であり，responder と non-responder で同程度であった（N2301 試験）。この結果は，crFMF 患者でコルヒチンの併用によりカナキヌマブの効果が減弱する可能性は低いことを示唆している[5.3.3.5-2-PKPD report]。

# 4 特別な試験

## 4.1 免疫原性

カナキヌマブは組換え蛋白であるため，抗カナキヌマブ抗体の産生（免疫原性）を誘導する可能性がある。したがって，TRAPS，HIDS，crFMF 患者で実施したすべての臨床試験において血清中の抗カナキヌマブ抗体の測定を行った。いずれの試験でも，投与前（ベースライン）及び試

験終了時の試料は必ず評価した。さらに免疫原性データの解釈のため，血清中カナキヌマブ濃度評価時と同じ 1 時点で免疫原性評価用の試料を採取した。

### 4.1.1 個々の試験における免疫原性の結果

#### 4.1.1.1 N2301 試験

639 検体中 33 検体で抗体陽性判定のための基準値を超える結果が得られた。これらの検体について，カナキヌマブを用いた阻害試験を実施することにより，抗体反応の本薬に対する特異性を評価した。すべての検体について，検出された抗体反応は本薬に非特異的であることが明らかになったことから，すべての検体を抗体陰性として報告した。陽性の試料がなかったことから，滴定及び中和抗体の測定は行わなかった。

#### 4.1.1.2 D2203 試験

237 検体中 13 検体で抗体陽性判定のための基準値を超える結果が得られた。これらの検体について，カナキヌマブを用いた阻害試験を実施することにより，このシグナルの本薬に対する特異性を評価した。13 検体中 11 検体が陽性であると確認され（被験者 2 名），さらなる確認のため，滴定アッセイを行った。1 名の被験者では，受領した試料 11 検体中 10 検体で抗体反応が認められたが，中和作用は検出されず，投与中の検体で抗体価の上昇は認められなかった。また，予想外の PK/PD プロファイルが認められることはなく，免疫原性を示唆する有害事象もみられなかった。他の 1 名の被験者では，169 日目に一過性の弱い陽性シグナルが認められたが，中和作用は検出されなかった。この来院日以降に採取した 6 検体すべてが陰性であった。当該被験者で PK/PD プロファイルへの影響は認められず，免疫原性を示唆する有害事象もみられなかった。

#### 4.1.1.3 D2402 試験

1 検体で抗体反応が陽性と判定されたが，検出された抗体反応は本薬に非特異的であることが明らかになったことから，抗体陰性として報告された。

#### 4.1.1.4 D2204 試験

本試験で抗体陽性判定のための基準値を超える試料はなかった。

#### 4.1.1.5 DTR01 試験

3 検体（被験者 1 名，投与 8，29 及び 86 日目）で抗体反応が陽性と判定されたが，抗体価が低く定量不能であった。投与に対する免疫反応が生じた場合に予想される経時的な抗体価の上昇はみられなかった。

### 4.1.2 免疫原性の概要

TRAPS，HIDS，crFMF 患者にカナキヌマブを投与した試験において，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。

# 5 付録

**Table 5-1 血清中カナキヌマブ濃度の要約統計量（D2203 試験）**

| 評価日(Day) | n | 血清中カナキヌマブ濃度 (ug/mL), 平均値 (SD) |
|---|---|---|
| 3 | 20 | 12.737 (5.3158) |
| 8 | 19 | 13.874 (4.5851) |
| 15 | 19 | 13.609 (5.5868) |
| 29 | 20 | 9.911 (4.2272) |
| 57 | 20 | 13.605 (5.4975) |
| 85 | 20 | 15.291 (6.4353) |
| 113 | 20 | 15.837 (6.8280) |
| 141 | 17 | 8.799 (3.1486) |
| 169 | 12 | 5.655 (2.2158) |
| 197 | 8 | 3.906 (1.6446) |
| 225 | 2 | 2.725 (1.2799) |
| 253 (End of follow-up) | 9 | 10.261 (7.9592) |

Source：5.3.5.2-1-D2203-Table 14.2-8.1，Baseline (n=20, 濃度 0)を除く

**Table 5-2 血清中カナキヌマブ濃度の要約統計量（N2301 試験）**

| Cohort | 150 mg q4w (No flare) | | 150 mg q4w to 300 mg q4w (≥ 1 flare) | | Pbo to 150 mg q4w (≥ 1 flare) | | Pbo to 150 mg q4w to 300 mg q4w (≥ 1 flare) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | n | 平均値 (SD) | n | 平均値 (SD) | n | 平均値 (SD) | n | 平均値 (SD) |
| TRAPS | | | | | | | | |
| Week 1 | 11 | 0.58 (1.915) | 9 | 0.00 (0.000) | 18 | 0.06 (0.273) | 2 | 0.00 (0.000) |
| Week 3 | 11 | 14.36 (5.538) | 9 | 16.18 (6.564) | 17 | 6.25 (7.205) | 2 | 11.95 (16.900) |
| Week 5 | 11 | 10.38 (3.693) | 11 | 15.12 (9.322) | 18 | 10.78 (8.262) | 2 | 12.15 (2.333) |
| Week 9 | 11 | 14.78 (6.766) | 10 | 19.79 (5.202) | 19 | 11.90 (6.175) | 2 | 18.25 (0.919) |
| Week 13 | 11 | 17.53 (6.771) | 11 | 22.92 (6.681) | 17 | 15.08 (11.091) | 1 | 21.50 |
| Week 17 | 11 | 19.93 (6.871) | 11 | 28.00 (6.949) | 17 | 17.22 (6.220) | 0 | |
| HIDS | | | | | | | | |
| Week 1 | 17 | 0.01 (0.043) | 19 | 0.21 (0.915) | 19 | 0.05 (0.174) | 12 | 0.35 (0.800) |
| Week 3 | 15 | 12.35 (6.584) | 19 | 14.49 (13.362) | 19 | 5.22 (7.496) | 10 | 4.95 (7.926) |
| Week 5 | 17 | 6.47 (2.655) | 18 | 15.85 (11.246) | 19 | 7.63 (5.399) | 12 | 5.15 (4.253) |
| Week 9 | 17 | 12.16 (7.359) | 18 | 21.20 (12.188) | 19 | 8.24 (6.737) | 11 | 11.65 (7.322) |
| Week 13 | 18 | 12.65 (6.330) | 19 | 25.46 (12.922) | 19 | 10.40 (6.752) | 11 | 17.98 (10.334) |
| Week 17 | 18 | 13.49 (6.714) | 16 | 30.64 (17.000) | 17 | 12.59 (6.783) | 11 | 17.99 (8.482) |
| crFMF | | | | | | | | |
| Week 1 | 20 | 0.01 (0.053) | 10 | 0.00 (0.000) | 19 | 0.00 (0.000) | 5 | 0.00 (0.000) |
| Week 3 | 20 | 13.04 (3.986) | 10 | 12.00 (5.390) | 19 | 2.69 (6.635) | 5 | 5.06 (6.691) |
| Week 5 | 18 | 8.55 (3.344) | 10 | 13.06 (6.608) | 19 | 9.39 (7.316) | 5 | 7.92 (5.188) |
| Week 9 | 20 | 12.98 (5.673) | 9 | 16.74 (11.066) | 19 | 12.68 (8.060) | 5 | 14.15 (6.265) |
| Week 13 | 20 | 15.85 (6.319) | 10 | 21.22 (12.169) | 19 | 15.13 (5.203) | 5 | 14.90 (6.786) |
| Week 17 | 19 | 15.92 (7.268) | 10 | 23.02 (11.604) | 17 | 16.30 (5.440) | 5 | 22.24 (13.653) |

Source：5.3.5.1-1-N2301-Table 14.2-4.1d，血清中カナキヌマブ濃度 (ug/mL)

## 2.7.3 臨床的有効性

# 目　次

目　次 ..... 2
表 一 覧 ..... 3
図 一 覧 ..... 6
略号一覧 ..... 7
用語の定義一覧 ..... 9
1 背景及び概観 ..... 10
1.1 有効性評価の計画 ..... 10
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 ..... 11
1.2 有効性の評価方法 ..... 20
1.2.1 評価項目 ..... 20
1.2.2 解析対象 ..... 24
1.2.3 統計方法 ..... 25
1.2.4 部分集団の検討 ..... 29
2 個々の試験結果の要約 ..... 30
3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 31
3.1 試験対象集団 ..... 31
3.1.1 選択・除外基準の比較 ..... 31
3.1.2 被験者の内訳 ..... 33
3.1.3 人口統計学的特性及び疾患特性 ..... 40
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 55
3.2.1 比較対照試験（N2301 試験） ..... 55
3.2.2 非対照試験 ..... 86
3.3 部分集団における結果の比較 ..... 87
3.3.1 年齢別 ..... 88
3.3.2 生物学的製剤による前治療の有無別 ..... 89
3.3.3 コルヒチン併用の有無別 ..... 90
3.3.4 non-exon10 crFMF 患者 ..... 90
3.3.5 日本人部分集団の結果 ..... 92
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 97
4.1 用法・用量の検討 ..... 97
4.1.1 用量－反応関係 ..... 98
4.1.2 用法に関する検討 ..... 107
4.1.3 血中濃度－反応関係 ..... 110
4.2 用法・用量に関するまとめ ..... 111
4.2.1 TRAPS ..... 111

4.2.2 HIDS ..... 112
4.2.3 FMF ..... 114
5 効果の持続，耐薬性 ..... 115
5.1 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 ..... 115
5.1.1 比較対照試験（N2301 試験） ..... 115
5.1.2 非対照試験 ..... 116
5.2 効果の持続 ..... 116
5.2.1 比較対照試験（N2301 試験） ..... 116
5.2.2 非対照試験 ..... 118
6 付　録 ..... 119

## 表 一 覧

Table 1-1 有効性の臨床データパッケージ ..... 10
Table 1-2 比較対照試験の概略 ..... 11
Table 1-3 二重盲検期で実施する追加投与又は増量の基準（N2301 試験） ..... 14
Table 1-4 非対照試験の概略 ..... 17
Table 1-5 有効性データの提示 ..... 21
Table 1-6 二重盲検期の解析対象集団（N2301 試験） ..... 24
Table 1-7 投与中断・投与頻度低減期の解析対象集団（N2301 試験） ..... 25
Table 1-8 二重盲検期のランダム化群の有効性評価項目の集計方法（N2301 試験） ..... 25
Table 1-9 投与中断・投与頻度低減期の有効性評価項目の集計方法（N2301 試験） ..... 26
Table 1-10 寛解率に対する主解析及びその他の解析（N2301 試験） ..... 27
Table 3-1 N2301 試験の主な選択基準 ..... 31
Table 3-2 TRAPS 被験者の内訳（N2301 試験：Week 16，RAN） ..... 34
Table 3-3 TRAPS 被験者の内訳（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 34
Table 3-4 HIDS 被験者の内訳（N2301 試験：Week 16，RAN） ..... 35
Table 3-5 HIDS 被験者の内訳（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 36
Table 3-6 crFMF 被験者の内訳（N2301 試験：Week 16，RAN） ..... 38
Table 3-7 crFMF 被験者の内訳（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 39
Table 3-8 TRAPS の主な人口統計学的特性及び疾患特性（N2301 試験：Week 16，RAN） ..... 41
Table 3-9 TRAPS の主な人口統計学的特性及び疾患特性（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 43
Table 3-10 HIDS の主な人口統計学的特性及び疾患特性（N2301 試験：Week 16，RAN） ..... 45

Table 3-11 HIDS の主な人口統計学的特性及び疾患特性（N2301 試験：Week 40, SAF） ..... 47
Table 3-12 crFMF の主な人口統計学的特性及び疾患特性（N2301 試験：Week 16, RAN） ..... 50
Table 3-13 crFMF の主な人口統計学的特性及び疾患特性（N2301 試験：Week 40, SAF） ..... 52
Table 3-14 Week 16 に寛解が得られた TRAPS 被験者の割合（N2301 試験，FAS） ..... 56
Table 3-15 Week 16 の 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：FAS） ..... 57
Table 3-16 Week 40 に寛解が得られた TRAPS 被験者の割合（N2301 試験，Re-RAN） ..... 58
Table 3-17 TRAPS の 150 mg q4w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 16，FAS） ..... 61
Table 3-18 TRAPS の 150 mg q8w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 40，FAS） ..... 61
Table 3-19 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） ..... 64
Table 3-20 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） ..... 65
Table 3-21 Week 16 に寛解が得られた HIDS 被験者の割合（N2301 試験，FAS） ..... 66
Table 3-22 Week 16 の 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：FAS） ..... 67
Table 3-23 Week 40 に寛解が得られた HIDS 被験者の割合（N2301 試験，Re-RAN） ..... 68
Table 3-24 HIDS の 150 mg q4w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 16, FAS） ..... 71
Table 3-25 HIDS の 150 mg q8w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 40, FAS） ..... 72
Table 3-26 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） ..... 75
Table 3-27 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） ..... 75
Table 3-28 Week 16 に寛解が得られた crFMF 被験者の割合（N2301 試験，FAS） ..... 76
Table 3-29 Week 16 の 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：FAS） ..... 78
Table 3-30 Week 40 に寛解が得られた crFMF 被験者の割合（N2301 試験，Re-RAN） ..... 78
Table 3-31 crFMF の 150 mg q4w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 16, FAS） ..... 82

Table 3-32 crFMF の 150 mg q8w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 40，FAS） ..... 82
Table 3-33 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） ..... 85
Table 3-34 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） ..... 86
Table 3-35 年齢別の寛解率（N2301 試験：Week 16，FAS） ..... 88
Table 3-36 2 歳未満の患者の医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 89
Table 3-37 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） ..... 90
Table 3-38 crFMF のコルヒチンの併用有無別の有効性の結果（N2301 試験：Week 16，FAS） ..... 90
Table 3-39 non-exon10 crFMF 患者の医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 91
Table 3-40 日本人 TRAPS 被験者の医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 93
Table 3-41 日本人 HIDS 被験者の医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 95
Table 3-42 日本人 crFMF 被験者の医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 96
Table 4-1 TRAPS の寛解率に対する主解析及び探索的解析（N2301 試験：Week 16，FAS） ..... 101
Table 4-2 HIDS の寛解率に対する主解析及び探索的解析（N2301 試験：Week 16，FAS） ..... 102
Table 4-3 crFMF の寛解率に対する主解析及び探索的解析（N2301 試験：Week 16，FAS） ..... 105
Table 6-1 各試験（N2301 試験，D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験）の主な選択・除外基準 ..... 119
Table 6-2 各試験（N2301 試験，D2203 試験）の寛解の定義 ..... 130
Table 6-3 各試験（N2301 試験，D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験）の再燃の定義 ..... 130
Table 6-4 CRP（mg/L）の推移（N2301 試験：Week 16，FAS） ..... 131
Table 6-5 CRP 10 mg/L 以下の被験者の割合（N2301 試験：Week 16，FAS） ..... 132
Table 6-6 血清アミロイド A（mg/L）の推移（N2301 試験：Week 16，FAS） ..... 133
Table 6-7 血清アミロイド A 10 mg/L 以下の被験者の割合（N2301 試験：Week 16，FAS） ..... 134
Table 6-8 年齢別の部分集団解析の結果（N2301 試験：Week 16，FAS） ..... 135
Table 6-9 生物学的製剤による前治療有無別の部分集団解析の結果（N2301 試験：Week 16，FAS） ..... 136

Table 6-10 CRP（mg/L）の推移（N2301 試験：Week 40，FAS） ..... 137
Table 6-11 CRP 10 mg/L 以下の被験者の割合（N2301 試験：Week 40，FAS） ..... 139
Table 6-12 血清アミロイド A（mg/L）の推移（N2301 試験：Week 40，FAS） ..... 140
Table 6-13 血清アミロイド A 10 mg/L 以下の被験者の割合（N2301 試験：Week 40，FAS） ..... 142

## 図 一 覧

Figure 1-1 試験デザイン（N2301 試験） ..... 12
Figure 1-2 ランダム化群の二重盲検期の用法用量（N2301 試験） ..... 13
Figure 1-3 ランダム化群の投与中断・投与頻度低減期及び非盲検期の用法用量（N2301 試験） ..... 16
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） ..... 110

# 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 | — |
| 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 |
| BUN | blood urea nitrogen | 血液尿素窒素 |
| 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 |
| 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 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FMF | familial Mediterranean fever | 家族性地中海熱 |
| hCG | human chorionic gonadotropin | ヒト絨毛性ゴナドトロピン |
| HIDS | hyper IgD syndrome | 高 IgD 症候群（別名：メバロン酸キナーゼ欠損症，MKD） |
| HIV | human immunodeficiency virus | ヒト免疫不全ウイルス |
| Ig | immunoglobulin | 免疫グロブリン |
| IL | interleukin | インターロイキン |
| IRT | interactive response technology | 双方向自動応答技術 |
| ITT | intention-to-treat | — |
| LLN | lower limit normal | 基準値下限 |
| MKD | mevalonate kinase deficiency | メバロン酸キナーゼ欠損症 |
| NKF | National Kidney Foundation | 米国腎臓財団 |
| 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 |
| q4w | every 4 weeks | 4 週間隔 |
| q8w | every 8 weeks | 8 週間隔 |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| RAN | randomized population | ランダム化された対象集団 |
| Re-RAN | re-randomized population | 再ランダム化された対象集団 |
| SAF | safety analysis population | 安全性解析対象集団 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SF-12 | Medical Outcome Short Form (12) Health Survey | SF 健康調査票 |
| TBL | total bilirubin | 総ビリルビン |
| 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 |

| 略号 | 略していない表現 (英) | 略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| ULN | upper limit normal | 基準値上限 |

# 用語の定義一覧

評価資料である N2301 試験の用語の定義一覧を示した。

<table>
<tr><th>用語</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>Index flare</td><td>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</td></tr>
<tr><td>Index flare の寛解</td><td>以下の 2 つの条件を満たした場合，index flare の寛解とした。<br>• 医師による全般評価が軽微以下<br>• 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</td></tr>
<tr><td>再燃</td><td>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。<br>• 臨床的再燃：医師による全般評価が軽度以上<br>• 血清学的再燃：CRP 30 mg/L 以上<br>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。</td></tr>
<tr><td>追加投与</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>増量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>カナキヌマブ寛解例</td><td>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</td></tr>
<tr><td>プラセボ寛解例</td><td>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</td></tr>
<tr><td>投与群の表記</td><td>二重盲検期
<table>
<tr><th>図表の表記</th><th colspan="2">初回ランダム化時の投与群</th><th colspan="2">再燃なし</th><th colspan="2">再燃あり</th></tr>
<tr><th></th><th>150 mg q4w</th><th>Placebo</th><th>150 mg q4w</th><th>Placebo</th><th>150 mg q4w to 300 mg q4w</th><th>Pbo to 150 mg q4w</th><th>Pbo to 150 mg q4w to 300 mg q4w</th></tr>
<tr><td>本文の表記</td><td>150 mg q4w 群</td><td>プラセボ群</td><td>150 mg q4w 継続</td><td>プラセボ継続</td><td>150-300 mg q4w 増量</td><td>プラセボ-150 mg q4w 増量</td><td>プラセボ-150-300 mg q4w 増量</td></tr>
</table>
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<br>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<br><br>投与中断・投与頻度低減期
<table>
<tr><th>図表の表記</th><th colspan="2">再ランダム化時の投与群</th><th colspan="2">増量なし</th><th colspan="2">Week 17-40 の累積投与量</th></tr>
<tr><th></th><th>150 mg q8w</th><th>Placebo</th><th>150 mg q8w</th><th>Placebo</th><th>< 600 mg</th><th>600 mg-< 1200 mg</th><th>≥ 1200 mg</th></tr>
<tr><td>本文の表記</td><td>150 mg q8w 群</td><td>プラセボ群</td><td>150 mg q8w 継続</td><td>プラセボ継続</td><td>600 mg 未満</td><td>600 mg 以上 1200 mg 未満</td><td>1200 mg 以上</td></tr>
</table>
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<br><br>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</td></tr>
</table>

# 1 背景及び概観

## 1.1 有効性評価の計画

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］，及び家族性地中海熱（familial Mediterranean fever，FMF）患者に対するカナキヌマブ（開発コード：ACZ885）の有効性は，主に N2301 試験の成績に基づき評価した。TRAPS，HIDS，及び FMF はいずれも周期性発熱症候群に属する疾患であり，これらの病態の主な特徴が類似していることから，共通の有効性評価指標を用いて，1 つの臨床試験で評価した。本書では，TRAPS，HIDS，及び FMF 患者に対するカナキヌマブの有効性評価をまとめた。

有効性の臨床データパッケージを Table 1-1 に示す。

N2301 試験は，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。N2301 試験の対象患者は TRAPS，HIDS，又はコルヒチン抵抗性あるいは不耐容の FMF（colchicine resistant familial Mediterranean fever，crFMF）を有する患者である。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。本書には主要評価時点である二重盲検期の 16 週をカットオフとした中間集計の結果（データカットオフ：2015 年 8 月 25 日，各被験者の Week 16 までの有効性データを含む）を示す。また，申請後に得られた最新のデータとして，投与中断・投与頻度低減期終了時の 40 週をカットオフとした中間集計の結果（データカットオフ：2016 年 2 月 8 日，各被験者の Week 40 までの有効性データを含む）を示す。

また，N2301 試験に先立ち実施した，TRAPS，HIDS，及び crFMF 患者に対するカナキヌマブの有効性を探索的に検討した 4 つのプルーフ・オブ・コンセプト（proof of concept，PoC）試験（D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，及び DTR01 試験）の結果も参考に示す。

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

**Table 1-1 有効性の臨床データパッケージ**

| 試験区分 | 試験番号 | 実施地域 | 説明 | 実施状況 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|
| 第 III 相試験 | N2301 | 国際共同 | TRAPS，HIDS，crFMF 患者（小児及び成人）を対象とした比較対照試験 | 実施中 | 評価 |
| PoC 試験 | D2203 | 外国 | TRAPS 患者（小児及び成人）を対象とした非対照試験 | 完了 | 参考 |
| | D2402 | 外国 | HIDS 患者（小児及び成人）を対象とした非対照試験 | 完了 | 参考 |
| | D2204<br>DTR01 | 外国 | crFMF 患者（小児）を対象とした非対照試験<br>crFMF 患者（小児及び成人）を対象とした非対照試験 | 完了 | 参考 |
| その他の情報 | — | 国内 | HIDS を対象とした臨床研究 | 実施中 | 参考 |

### 1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

比較対照試験（N2301 試験），非対照試験（D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験）の順に試験デザインの概略を示す。試験デザインの詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験総括報告書に示す。

#### 1.1.1.1 比較対照試験

##### N2301 試験

有効性の評価資料とした N2301 試験の概略を Table 1-2 に示す。

**Table 1-2 比較対照試験の概略**

| 試験の区分<br>試験番号 | 対象患者 | デザイン<br>対照の種類 | 用法用量[a] /<br>投与経路 | 有効性解析対象 (名)[b] | 試験期間 | 有効性の<br>主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 III 相<br>国際共同<br>N2301 | TRAPS,<br>HIDS,<br>crFMF | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | 150 mg (40 kg 以下は 2 mg/kg) 又はプラセボ,<br>4 週間隔/<br>皮下投与[c] | TRAPS<br>カナキヌマブ: 22 (2)<br>プラセボ: 24 (4)<br>HIDS<br>カナキヌマブ: 37 (0)<br>プラセボ: 35 (1)<br>crFMF<br>カナキヌマブ: 31 (0)<br>プラセボ: 32 (1)<br>非ランダム化群<br>HIDS: 2 (1)<br>crFMF: 2 (2)<br>括弧内は日本人を示す。 | スクリーニング期:<br>最長 12 週間<br>二重盲検期: 16 週間<br>投与中断・投与頻度低減期: 24 週間<br>非盲検期: 72 週間 | 寛解率[d] |

Source：[5.2]
a) 二重盲検期の用法用量
b) 二重盲検期までのデータを示す。
c) Day 8～28 に被験者の状態が改善しない場合は，1 回に限り盲検下でカナキヌマブ 150 mg の追加投与を受けた。Day 29 以降も被験者の状態が改善しない場合，非盲検下で以下のとおり治験薬を増量した。
・150 mg q4w 群：カナキヌマブ 300 mg の 4 週間隔投与に増量
・プラセボ群：カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与に切替え（すなわち増量）。増量後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 週間隔投与を上限として更なる増量を許容した。
d) Day 15 に index flare の寛解を認め，かつ Week 16 までに再燃が認められなかった被験者の割合

本試験は TRAPS，HIDS，又は crFMF 患者を対象に，カナキヌマブのプラセボに対する優越性を検証する多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，国際共同試験として実施した。

主要目的は，寛解率を指標として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。なお，寛解率は，Day 15 に index flare の寛解を認め，かつ Week 16 までに再燃が認められなかった被験者の割合とした。N2301 試験の試験デザインを Figure 1-1 に示す。

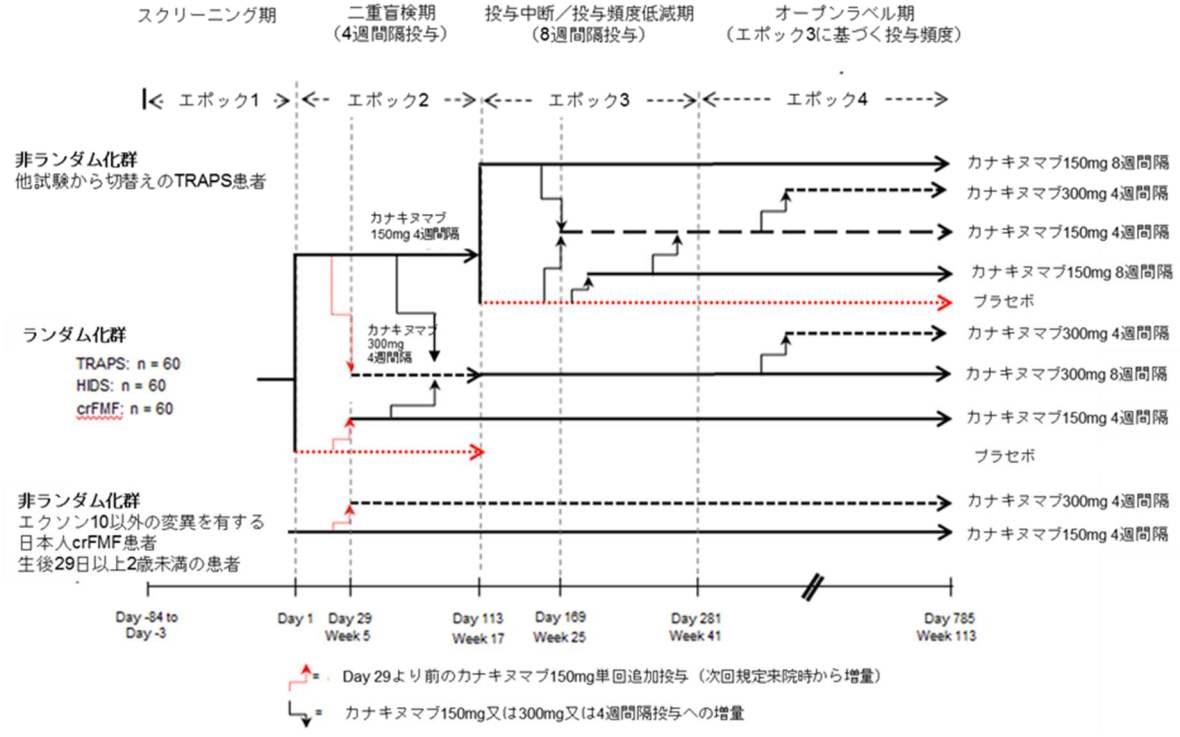
ランダム化群では，疾患別（TRAPS，HIDS，及び crFMF）に 3 つのコホートに被験者を組み入れた。試験期間は 4 期で構成され，患者の適格性を確認するスクリーニング期（最長 12 週間），カナキヌマブのプラセボに対する有効性を検証する二重盲検期（16 週間），カナキヌマブ

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を評価する非盲検期（72 週間）を設けた。なお，各コホートで同じ試験デザインを設定した。

上記の他に，非ランダム化群を設定し，生後 29 日以上 2 歳未満の TRAPS，HIDS，crFMF 患者（以下，2 歳未満の患者），MEFV 遺伝子のエクソン 10 以外に変異を有する日本人 crFMF 患者（以下，non-exon10 crFMF 患者），並びに，過去に TRAPS を対象とした PoC 試験（D2203 試験）又はその後に薬剤の継続提供を目的に実施した D2207 試験から切替えの TRAPS 患者（以下，他試験から切替えの TRAPS 患者）を本試験に組み入れた。2 歳未満の患者及び non-exon10 crFMF 患者は二重盲検期から，他試験から切替えの TRAPS 患者は投与中断・投与頻度低減期から本試験に組み入れ，試験期間を通じて非盲検でカナキヌマブを投与した。

カナキヌマブの用量は各投与時の体重ごとに規定した。体重 40 kg を超える被験者には 150 mg 又は 300 mg を，体重 40 kg 以下の被験者には 2 mg/kg 又は 4 mg/kg を投与した（以降，150 mg，300 mg と記載する）。カナキヌマブの用法はカナキヌマブ 150 mg，300 mg，又はプラセボを，4 週間隔又は 8 週間隔で皮下投与した。増量は，カナキヌマブ 300 mg の 4 週間隔投与を上限とした。

**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

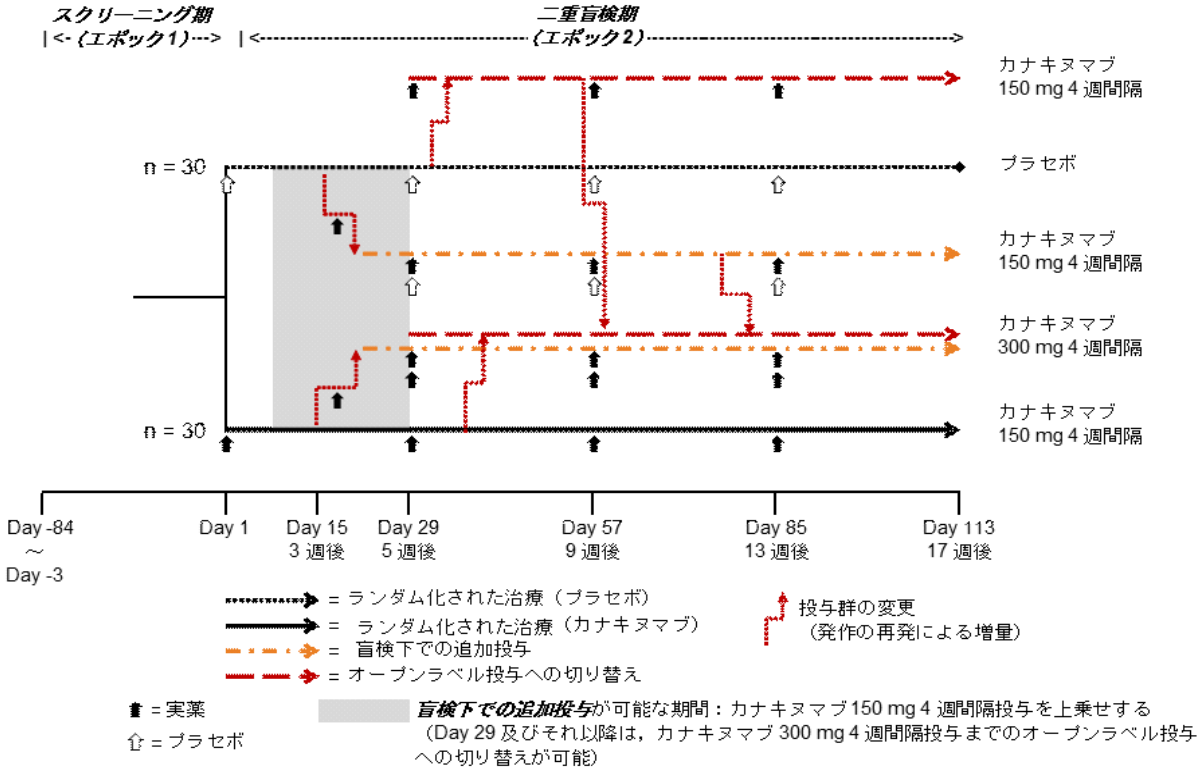
### 二重盲検期

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を検証する期間として設定した。

ランダム化群の二重盲検期の用法用量を Figure 1-2 に示す。ベースライン（Day 1）に，活動性の発作が認められ，選択基準（Table 3-1）をすべて満たした被験者をカナキヌマブ 150 mg 4 週間隔投与群（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。Day 1 に治験薬を初回投与後，4 週間隔（Day 29，Day 57，Day 85）で計 16 週間，盲検下で投与した。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 以降も被験者の状態が改善しない場合は，非盲検下で，150 mg q4w 群は 300 mg の 4 週間隔投与に増量し，プラセボ群はカナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与に切り替えた（すなわち増量）。増量後も被験者の状態が改善しない場合は，非盲検下で，カナキヌマブ 300 mg の 4 週間隔投与を上限として更なる増量を許容した。

追加投与又は増量は Table 1-3 に示す基準に従い実施した。

**Figure 1-2　　ランダム化群の二重盲検期の用法用量（N2301 試験）**




Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Figure 9-2

**Table 1-3　二重盲検期で実施する追加投与又は増量の基準（N2301 試験）**

| | 医師による全般評価 | | CRP | 治験薬投与の選択肢 | 増量 |
|---|---|---|---|---|---|
| Day 8～14 | 軽度以上 | 又は | CRP 10 mg/L 超かつベースラインから 40%未満の減少 | 追加投与可能 | 次の規定来院時（Day 29）に盲検下で増量 |
| Day 15 | 軽度以上 | 又は | CRP 10 mg/L 超かつベースラインから 70%未満の減少 | Index flare の寛解が得られない場合*，追加投与可能（これまでに追加投与していない場合） | 次の規定来院時（Day 29）に盲検下で増量 |
| Day 16～28 | 軽度以上 | 又は | CRP 10 mg/L 超かつベースラインから 70%未満の減少 | 追加投与可能（これまでに追加投与していない場合） | 次の規定来院時（Day 29）に盲検下で増量 |
| Day 29～112 | 軽度以上 | かつ | CRP 30 mg/L 以上 | 増量可能 | 次の規定来院時（Day 29 も含む）に非盲検下で増量 |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 9-1
* Day 15 で index flare の寛解が得られた被験者では，Day 29 にこの基準が適応される。
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。
二重盲検期では 1 回に限り盲検下で追加投与が認められる。

非ランダム化群（2 歳未満の患者及び non-exon10 crFMF 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。初回投与後，医師による疾患活動性の全般評価（以下，医師による全般評価）が軽度以上，又は CRP が 10 mg/L 超でベースラインから 40%未満の減少を示す場合は，Day 8～28 にカナキヌマブ 150 mg を 1 回に限り追加投与した。Day 29 以降も依然として被験者の状態が改善しない場合，カナキヌマブ 300 mg の 4 週間隔投与へ増量した。

**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。

ランダム化群の投与中断・投与頻度低減期の用法用量を Figure 1-3 に示す。

150 mg q4w 群で index flare の寛解が得られ，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，Day 113 にカナキヌマブ 150 mg 8 週間隔投与群（以下，150 mg q8w 群）又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で再割り付けし，盲検下で治験薬を投与した。その後，8 週間隔（Day 169，Day 225，Day 281）で計 24 週間投与した。

プラセボ群で index flare の寛解が得られ，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）に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。

Day 113 以降に再燃を認めた被験者は，以下のとおり，非盲検下で治験薬を投与した。

- プラセボ群に再割り付けされ Day 169 までに再燃を認めた場合，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔へ切替え（すなわち増量）

- プラセボ群に再割り付けされ Day 169 以降に再燃を認めた場合，カナキヌマブ 150 mg の 8 週間隔へ切替え（すなわち増量）
- カナキヌマブ 150 mg q8w 群に再割り付けされ再燃を認めた場合は，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与へ増量

二重盲検期に盲検下で追加投与又は増量した被験者は，追加投与又は増量した用量（150 mg 又は 300 mg）を維持しながら，非盲検下で 8 週間隔投与に変更した。再燃を認めた場合，4 週間隔投与への増量を許容した。

非ランダム化群である 2 歳未満の患者及び non-exon10 crFMF 患者は，非盲検下で，二重盲検期の用量を維持しながら 8 週間隔投与に変更した。再燃を認めた場合は，4 週間隔投与への増量を許容した。

また，他試験から切替えの TRAPS 患者を，投与中断・投与頻度低減期から非ランダム化群に組み入れた。本試験に切り替える前の用法用量であるカナキヌマブ 150 mg 又 300 mg の 8 週間隔投与を非盲検下で継続した。再燃を認めた場合は，4 週間隔投与への増量を許容した。

**非盲検期**

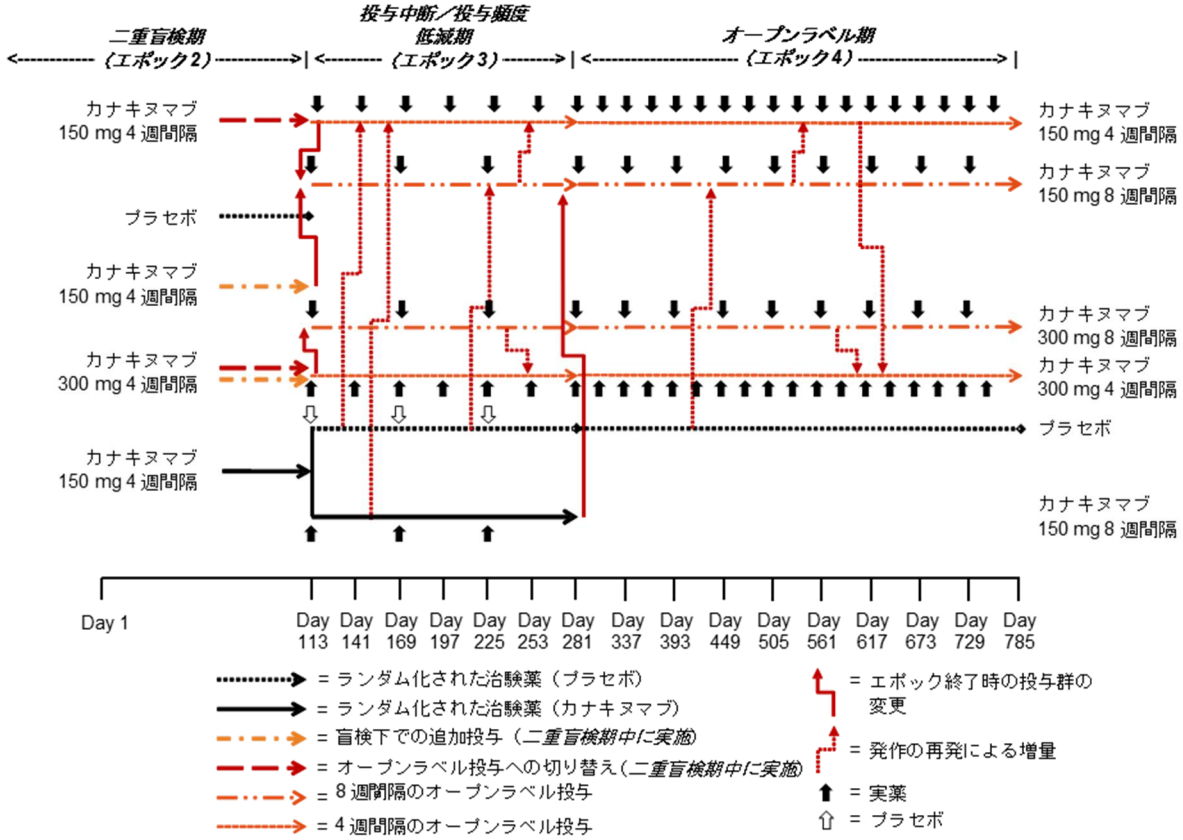
ランダム化群の非盲検期の用法用量を Figure 1-3 に示す。

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。ただし，再燃（医師による全般評価が軽度以上かつ CRP 30 mg/L 以上）が認められた場合は，カナキヌマブ 300 mg の 4 週間隔までの段階的な増量を許容した。増量は，二重盲検期の Day 29 以降の増量手順及び投与中断・投与頻度低減期の Day 113 以降の増量手順と同様に，段階的に実施した。

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）には治験薬を投与せず，経過観察とした。ただし，再燃を認めた場合は，非盲検下でカナキヌマブ 150 mg を 8 週間隔で投与した。さらに再燃を認めた場合は，Day 113 以降に再燃を認めた場合の増量手順を適用した。

非ランダム化群の被験者は，投与中断・投与頻度低減期の完了時の用法用量を継続した。

**Figure 1-3　ランダム化群の投与中断・投与頻度低減期及び非盲検期の用法用量（N2301 試験）**




Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Figure 9-3

レスキュー治療として，試験期間中は，組入れ前に使用していた副腎皮質ステロイド（以下，ステロイド）の維持用量での投与又は間欠投与を許容した。ステロイドの維持用量は，プレドニゾン換算で 0.2 mg/kg/日，60 kg 超の小児では 15 mg/日を上限とした。Day 15 以降，Day 29 に治験薬が投与されるまで，被験者の状態が改善しない場合，治験担当医師の判断で標準量の非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug，NSAID）の投与を許容した。Day 15 より前は，index flare の治療を目的とした NSAID の投与を禁止した。

また，crFMF 患者では，試験期間中，コルヒチンを一定用量で継続投与することを許容した。

併用禁止薬として，試験期間中は，治験薬以外の治験段階又は市販の生物学的製剤（anakinra，リロナセプト，トシリズマブ，リツキシマブ等）及び TNF 阻害薬（エタネルセプト，アダリムマブ，インフリキシマブ，等），ステロイドの上限用量を超える維持投与，ステロイド注射（関節内，関節周囲，又は筋肉内），トファシチニブ，レフルノミド，サリドマイド，シクロスポリン，静脈内免疫グロブリン，6-メルカプトプリン，アザチオプリン，シクロホスファミド，クロラムブシルの投与，生ワクチンの接種，結核の治療を禁止した。

治験薬の割付けは，双方向自動応答技術（interactive response technology，IRT）を用いた中央登録法で盲検化し，疾患コホートを層別因子とした。二重盲検期での追加投与の割付けも IRT を用いて盲検下で実施した。開鍵は，二重盲検期終了時に投与を中止するプラセボ寛解例，被験者に緊急事態が発生した時，中間解析時，及び試験終了時に行うこととした。また，盲検性を維持するため，ランダム化からデータベース固定までの間，薬物動態（pharmacokinetics，PK），薬力学（pharmacodynamics，PD），免疫原性のデータも分析担当者以外には非開示とした。

#### 1.1.1.2 非対照試験

有効性の参考資料とした D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験の概要を Table 1-4 に示す。

**Table 1-4 非対照試験の概略**

| 試験の区分<br>試験番号 | 対象患者 | デザイン<br>対照の種類 | 用法用量<br>投与経路 | 有効性解析<br>対象 (名) | 試験期間 | 有効性の<br>主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PoC<br>外国<br>D2203 | TRAPS | 多施設共同<br>非盲検，<br>非対照試験 | 150 mg (40 kg 以下は 2 mg/kg), 4 週間隔/<br>皮下投与 | 20 | 最長 34 ヵ月 | Day 15 に完全寛解又はほぼ寛解が得られた被験者の割合 |
| PoC<br>外国<br>D2402 | HIDS | 多施設共同<br>非盲検，<br>非対照試験 | 300 mg (40 kg 以下は 4 mg/kg), 6 週間隔/<br>皮下投与 | 9 | 最長 37.5 ヵ月 | 治療期 6 ヵ月間の再燃回数 |
| PoC<br>外国<br>D2204 | crFMF | 多施設共同<br>非盲検，<br>非対照試験 | 150 mg (40 kg 未満は 2 mg/kg), 4 週間隔/<br>皮下投与 | 7 | 最長 7 ヵ月 | 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 |
| PoC<br>外国<br>DTR01 | crFMF | 単施設<br>非盲検，<br>非対照試験 | 150 mg (40 kg 未満は 2 mg/kg), 4 週間隔/<br>皮下投与 | 9 | 最長 7 ヵ月 | 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 |

**D2203 試験（TRAPS 患者）**

D2203 試験は，活動性の TRAPS 患者を対象に，カナキヌマブの有効性及び安全性を検討する非盲検，非対照試験として実施した。主要目的は Day 15 に完全寛解又はほぼ寛解が得られた被験者の割合を指標として，カナキヌマブの有効性を評価することとした。

患者の適格性を確認するスクリーニング期（最長 30 日間），治験薬の有効性を評価する治療期（4 ヵ月間），効果の持続を評価する投与中断期（最長 5 ヵ月間），長期安全性及び有効性を評価する長期投与期（最長 24 ヵ月間）の 4 期（最長 34 ヵ月間）で構成された。スクリーニング期に再燃が認められた被験者は，治療期へ移行し，Day 1（ベースライン）に治験薬の初回投与を受けた。治療期を完了した被験者は，投与中断期に移行し再燃が認められるか 5 ヵ月が経過するまで試験を継続した。投与中断期に再燃が認められなかった被験者は，投与中断期終了後，長期投与期に移行した。投与中断期に再燃が認められた被験者は，再燃の 2 週後に投与中断期の最終評価を行い，長期投与期に移行した。

カナキヌマブの用量は各投与時の体重ごとに規定し，治療期では，Day 1 に初回投与として，体重 40 kg を超える被験者には 150 mg を，体重 40 kg 以下の被験者には 2 mg/kg を皮下投与した。以降，4 週間隔（Day 29，Day 57，Day 85）で初回投与と同じ用量を投与した。初回用量で効果不十分の場合，Day 8 に初回投与と同じ用量を 1 回に限り追加投与し，Day 29 から 300 mg（又は 4 mg/kg）へ増量した。

投与中断期では，再燃が認められなかった被験者には，治験薬を投与しなかった。再燃が認められた被験者には，再燃時に治療期の最終投与（Day 85）と同じ用量で投与を再開し，長期投与期に移行した。

長期投与期では，投与中断期の再燃の有無にかかわらず，すべての被験者に，4 週間隔で治療期の最終投与（Day 85）と同じ用量を投与した。なお，被験者の症状に応じて，用法用量の変更を認めた。

**D2402 試験（HIDS 患者）**

D2402 試験は，HIDS 患者を対象に，カナキヌマブの有効性及び安全性を検討する非盲検，非対照試験として実施した。主要目的は治療期 6 ヵ月間の再燃回数を指標として，投与開始前（対症療法を目的としたステロイド又は NSAID 以外の薬を服用していない直近 6 ヵ月）と比較し，カナキヌマブの有効性を評価することとした。

患者の適格性を確認するスクリーニング期（最長 45 日間），治験薬の有効性を評価する治療期（6 ヵ月間），効果の持続を評価する投与中断期（最長 6 ヵ月間），長期投与時の安全性及び有効性を評価する長期投与期（24 ヵ月間）の 4 期（最長 37.5 ヵ月間）で構成された。スクリーニング期に再燃が認められた被験者は，治療期へ移行し，Day 1（ベースライン）に治験薬の初回投与を受けた。治療期を完了した被験者は，投与中断期に移行し再燃が認められるか 6 ヵ月が経過するまで試験を継続した。投与中断期に再燃が認められなかった被験者は，投与中断期終了後，長期投与期に移行した。再燃が認められた被験者は，再燃の 2 週後に投与中断期の最終評価を行い，長期投与期に移行した。

カナキヌマブの用量は各投与時の体重に応じて規定し，治療期では，Day 1 に初回投与として，体重 40 kg を超える被験者には 300 mg を，体重 40 kg 以下の被験者には 4 mg/kg を皮下投与した。以降，6 週間隔で（Day 43，Day 85，Day 127）に初回投与と同じ用量を投与した。初回用量で効果不十分であり Week 4 までに再燃が認められた場合は，再燃時に 150 mg（又は 2 mg/kg）を 1 回に限り追加投与し，Week 6 から 450 mg（又は 6 mg/kg）へ増量した。

投与中断期では，再燃が認められなかった被験者には，治験薬を投与しなかった。再燃が認められた被験者には，治療期の最終投与（Day 127）と同じ用量で再燃時に投与を再開し，投与再開の 2 週後を投与中断期の終了日とし，長期投与期に移行した。

長期投与期では，投与中断期の再燃の有無にかかわらず，すべての被験者に，6 週間隔で治療期の最終投与（Day 127）と同じ用量を投与した。なお，被験者の症状に応じて，用法用量の変更を認めた。

**D2204 試験，DTR01 試験（crFMF 患者）**

D2204 試験及び DTR01 試験は，crFMF 患者を対象に，カナキヌマブの有効性及び安全性を検討する非盲検，非対照試験として実施した。主要目的は治療期（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を指標として，カナキヌマブの有効性を評価することとした。両試験は，患者の適格性を確認するスクリーニング期（最長 14 日間），再燃頻度を確認する導入期（最長 2 ヵ月間），治験薬の有効性を評価する治療期（最長 3 ヵ月間），及び効果の持続を評価する投与中止期（最長 2 ヵ月間）の 4 期（最長 7 ヵ月間）で構成された。導入期の最初の 1 ヵ月間は再燃頻度を確認し，導入期の残りの 1 ヵ月間に再燃が認められた被験者は，再燃が認められた時点で治療期へ移行し，Day 1（ベースライン）に治験薬の初回投与を受けた。治療期では 3 回治験薬を投与し，3 ヵ月間の観察を完了後，投与中止期に移行した。投与中止期では，2 ヵ月間が経過するか再燃が認められるまで試験を継続した。再燃が認められた被験者は，その時点で最終評価を行い，試験を終了した。

カナキヌマブの用量は各投与時の体重に応じて規定し，治療期では，Day 1 に初回投与として，体重 40 kg 以上の被験者には 150 mg を，体重 40 kg 未満の被験者には 2 mg/kg を皮下投与した。以降，4 週間隔（Day 29，Day 57）で初回投与と同じ用量を投与した。初回投与から Day 29 の間に再燃が認められた被験者には，Day 29 及び Day 57 に 300 mg（又は 4 mg/kg）を投与した。

投与中止期では，治験薬を投与しなかった。再燃が認められた被験者は，その時点で最終評価を行い，試験を終了した。

### 1.1.1.3 N2301 試験で用いた用法用量の設定根拠

N2301 試験の二重盲検期で検討した用法用量は，4 つの PoC 試験（D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，及び DTR01 試験）の結果に基づき設定した。また，クリオピリン関連周期性症候群（cryopyrin-associated periodic syndrome，CAPS）患者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 非対照試験（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 患者を対象とした非対照試験（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 患者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 週間隔投与で開始し，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。

#### 1.1.1.4 併合解析に使用した試験の要約

N2301 試験と PoC 試験は試験デザイン，用法用量が異なるため，有効性に対する併合解析は実施しなかった。

#### 1.1.1.5 その他の情報源

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ている。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した。カナキヌマブはノバルティス社より無償提供し，カナキヌマブ以外の医療費（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。なお，本承認申請時点で臨床研究は実施中である（5.3.5.4-3，5.3.5.4-4）。

## 1.2 有効性の評価方法

本項では，N2301 試験で用いた有効性の評価項目，解析対象集団及び統計解析手法を示す。その他の試験で用いた評価項目及び統計解析手法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

### 1.2.1 評価項目

本書に示す有効性データを Table 1-5 に示す。

**Table 1-5 有効性データの提示**

| | N2301（評価）TRAPS HIDS crFMF | | D2203（参考）TRAPS | | D2402（参考）HIDS | | D2204 DTR01（参考）crFMF |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価項目 | 二重盲検期 | 投与中断・投与頻度低減期 | 治療期 | 投与中断期 長期投与期 | 治療期 | 投与中断期 長期投与期 | 治療期 |
| 寛解及び再燃 | | | | | | | |
| 寛解率（Week 16） | ◎ | | ◎ | | | | |
| Index flare の寛解 | ○ | | | | | | |
| 再燃（Week 16） | ○ | | | ● | ◎ | ● | ◎ |
| 臨床学的寛解 | ● | | | | | | |
| 血清学的寛解 | ● | | | | | | |
| 血清アミロイド A の正常化 | ● | | | | | | |
| 寛解及び再燃 | | | | | | | |
| 寛解率（Week 40） | | ● | | | | | |
| 再燃（Week 40） | | ○ | | | | | |
| 盲検下での追加投与 | ○ | | | | | | |
| 炎症マーカー | | | | | | | |
| CRP，血清アミロイド A | ○ | ○ | | | | | |
| 疾患活動性又は症状の評価 | | | | | | | |
| 医師による全般評価 | ○ | ○ | | | | | |
| 患者による全般評価 | ○ | ○ | | | | | |
| 発熱 | ○ | | | | | | |
| 患者報告アウトカム | | | | | | | |
| CHQ-PF50 | ○ | ○ | | | | | |
| SF-12 | ○ | ○ | | | | | |
| AIDAI | ○ | ○ | | | | | |

◎：主要評価項目，●：副次評価項目，○：探索的評価項目

N2301 試験の有効性の評価項目を以下に示す。

**寛解，臨床学的寛解，血清学的寛解，及び再燃**

**二重盲検期**

- 寛解（主要評価項目）

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。

- 医師による全般評価が軽微以下
- 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。Day 15 に index flare の寛解を認めた被験者は，Day 15 以降に以下 2 つの定義を適応した。

  - 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

- 臨床学的寛解（副次評価項目）：医師による全般評価が軽微以下
- 血清学的寛解（副次評価項目）：CRP が正常範囲内（10 mg/L 以下）

**投与中断・投与頻度低減期**

- 寛解（副次評価項目）

  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
  - 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

    なお，再燃までの期間では，臨床的再燃と血清学的再燃が同時に認められた場合及び投与中断・投与頻度低減期で増量を要した被験者，プラセボ群からカナキヌマブに切り替えた被験者，及び何らかの理由により治験を中止した場合は，再燃と取り扱った。

CRP は，実施医療機関での正常範囲を本試験で設定した 0～10 mg/L の正常範囲になるよう測定結果を標準化した値を用いた。

**血清アミロイド A の正常化**

血清アミロイド A の正常化（副次評価項目）は，血清アミロイド A が 10 mg/L 以下と定義し，判定した。

**疾患活動性又は症状の評価**

- 医師による全般評価：治験担当医師が疾患活動性の全般評価を 5 段階（症状なし，軽微，軽度，中等度，重度）で評価した。実施医療機関で測定した CRP の結果が出る前に実施した。また，医薬品第 II 相試験終了後相談（以下，機構相談）での助言を踏まえ，疾患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。
- 患者又は保護者による全般評価（以下，患者による全般評価）：患者又は保護者が疾患活動性の全般評価を 5 段階（症状なし，軽微，軽度，中等度，重度）で評価し，連日，患者日誌に記入した。0 = 症状なし，1 = 軽微，2 = 軽度，3 = 中等度，4 = 重度でスコアを算出し，1 週間の平均スコアを評価した。

**発熱**

体温が 38.0℃ 以上の場合，発熱として評価した。

**患者報告アウトカム**

- Child Health Questionnaire - Parent Form 50（CHQ-PF50）
  CHQ-PF50 は，小児の健康に関連する生活の質（quality of life，QOL）を保護者の観点から評価する指標であり，下記に示す 14 の項目を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）で評価した。スコアが高いほど，健康関連 QOL が良好である。
  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
  5 歳超，18 歳未満の被験者の保護者（ベースライン時）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。なお，本試験への参加中に被験者が 18 歳になった場合も，試験が完了するまで保護者が回答した。
- Medical Outcome Short Form (12) Health Survey（SF-12）
  SF-12 は身体的及び精神的機能を評価する指標であり，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）］からなる。身体的健康と精神的健康のそれぞれの合計スコアを評価した。合計スコア（1～100）が高いほど，健康関連 QOL が良好である。
  18 歳以上の被験者（ベースライン時）が，過去 1 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。
- Auto-inflammatory disease activity index（AIDAI）
  AIDAI は TRAPS，HIDS，FMF，及び CAPS に対する疾患活動性を評価する指標であり，被験者本人（小児の場合，必要に応じ保護者が補助）を対象に実施した [Piram et al. 2011, Piram et al. 2014]。被験者は下記 12 項目をはい又はいいえのいずれかで回答し，毎日患者日誌に入力した。毎日の合計スコアをはい＝1 点，いいえ＝0 点で算出し，二重盲検期では各週の平均合計スコアを評価した。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，各月の合計スコアを算出した。合計スコア（0～12）が低いほど，疾患活動性が低い。
  発熱 ≥ 38°C，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
  なお，鎮痛薬の服用は上記項目に含めなかった。

いずれの QOL も，評価者間のばらつきを最小化にするために，試験期間を通じて可能な限り同一評価者が評価した。

**主な有効性評価項目の妥当性**

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，先行する臨床試験がなく，薬効評価指標が確立していない。本試験では，機構相談での助言を踏まえ，医師による全般評価と炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A）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 の寛解及び寛解の維持）を評価した。医師による全般評価は，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，評価のばらつきを少なくするため，原則，試験期間を通じて各被験者に対し同一の評価者が評価した。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した CRP の結果が出る前に実施した。炎症マーカーはカナキヌマブの治療効果や疾患活動性を客観的に評価する代用指標として 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。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 を測定した。その正常化を血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化と定義し，副次評価項目とした。

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 値を用いたが，治験担当医師は CRP 値の結果を確認する前に医師による全般評価を実施した。

### 1.2.2 解析対象

N2301 試験の有効性の主解析は最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）を対象に実施した。

N2301 試験の二重盲検期の解析対象集団の定義を Table 1-6 に，投与中断・投与頻度低減期の解析対象集団の定義を Table 1-7 に示す。非ランダム化群は，下記の集団に含めず別途解析した。

**Table 1-6 二重盲検期の解析対象集団（N2301 試験）**

| 解析対象集団 | 定義 |
|---|---|
| ランダム化集団（RAN） | 二重盲検期にランダム化されたすべての被験者<br>誤ってランダム化された被験者は除いた。 |
| 最大の解析対象集団（FAS） | 治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者<br>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。 |
| Per-Protocol 集団（PPS） | FAS のうち，以下を除いた被験者<br>• 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<br>• 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<br>• 治験薬以外の治験段階又は市販の生物学的製剤を投与したにもかからず治験薬の投与を中止しなかった被験者 |

**Table 1-7　　投与中断・投与頻度低減期の解析対象集団（N2301 試験）**

| 解析対象集団 | 定義 |
|---|---|
| 再ランダム化された対象集団（Re-RAN） | 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。誤って再ランダム化された被験者は除いた。 |
| 最大の解析対象集団（FAS） | 治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者 |

### 1.2.3　統計方法

有効性の主な解析対象集団は FAS とした。

二重盲検期のランダム化群の有効性評価項目の集計方法を Table 1-8 に，投与中断・投与頻度低減期の有効性評価項目の集計方法を Table 1-9 に示す。

N2301 試験では，疾患別に解析し，二重盲検期では，ランダム化群を初回ランダム化時の投与群別（150 mg q4w 群又はプラセボ群）及び二重盲検期の投与方法別に集計した。投与中断・投与頻度低減期では，再ランダム化時の投与群別及び Week 17～40 の累積投与量別に集計した。

非ランダム化群はランダム化群と別に集計した。

**Table 1-8　　二重盲検期のランダム化群の有効性評価項目の集計方法（N2301 試験）**

| 集計方法 | 定義 | 主要評価項目/副次評価項目 | 探索評価項目 |
|---|---|---|---|
| **初回ランダム化時の投与群** | | | |
| 150 mg q4w 群 | ベースラインで 150 mg 群にランダム化された被験者 | ○ | ○ |
| プラセボ群 | ベースラインでプラセボ群にランダム化された被験者 | ○ | ○ |
| **二重盲検期の投与方法別** | | | |
| 再燃なし（増量なし） | | | |
| 150 mg q4w 継続 | ベースラインで 150 mg 群にランダム化され，Day 15 までに index flare が寛解し，かつ Week 16 までに再燃が認められなかった被験者，又は<br>ベースラインで 150 mg 群にランダム化され，再燃の有無にかかわらず Day 15 以降も 150 mg 群を継続した被験者 | | ○ |
| プラセボ継続 | ベースラインでプラセボ群にランダム化され，Day 15 までに index flare が寛解し，かつ Week 16 までに再燃が認められなかった被験者，又は<br>ベースラインでプラセボ群にランダム化され，再燃の有無にかかわらず Day 15 以降もプラセボ群を継続した被験者 | | ○ |
| 再燃あり（増量あり） | | | |
| 150-300 mg q4w 増量 | ベースラインで 150 mg 群にランダム化され，Day 15 までに index flare が寛解せず Day 29 より前に盲検下でカナキヌマブの追加投与を受けた，又は Day 29 以降に再燃し 300 mg に増量した被験者<br>再燃の基準を満たしていないものの，増量した被験者も含めた | | ○ |

| 集計方法 | 定義 | 主要評価項目/副次評価項目 | 探索評価項目 |
|---|---|---|---|
| プラセボ-150 mg q4w 増量 | ベースラインでプラセボ群にランダム化され，Day 15 までに index flare が寛解せず Day 29 より前に盲検下でカナキヌマブの追加投与を受けた，又は Day 29 以降に再燃し 150 mg に切替えた被験者，再燃の基準を満たしていないものの，増量した被験者も含めた | | ○ |
| プラセボ-150-300 mg q4w 増量 | ベースラインでプラセボ群にランダム化され，2 段階で増量した被験者 | | ○ |

**Table 1-9　投与中断・投与頻度低減期の有効性評価項目の集計方法（N2301 試験）**

| 集計方法 | 定義 | 有効性 副次 | 有効性 探索 |
|---|---|---|---|
| 再ランダム化時の投与群 | | | |
| 150 mg q8w 群 | 150 mg q8w 群に再ランダム化された被験者 | ○ | ○ |
| プラセボ群 | プラセボ群に再ランダム化された被験者 | ○ | ○ |
| 増量なし | | | |
| 150 mg q8w 継続 | 150 mg q8w 群に再ランダム化され，投与中断・投与頻度低減期に増量せず 150 mg q8w 投与を継続した被験者，又は 150 mg q8w 群に再ランダム化され，再燃の有無にかかわらず 150 mg q8w を継続した被験者 | | ○ |
| プラセボ継続 | プラセボ群に再ランダム化され，投与中断・投与頻度低減期に増量せずプラセボ投与を継続した被験者，又はプラセボ群に再ランダム化され，再燃の有無にかかわらずプラセボを継続した被験者 | | ○ |
| Week 17-40 の累積投与量（非盲検投与） | | | |
| 600 mg 未満 | 二重盲検期に非盲検投与へ切り替え，投与中断・投与頻度低減期に移行した被験者，又は再ランダム化され，再燃後に非盲検投与へ切り替えた被験者で，Week 17-40 の累積投与量が 600 mg 未満の被験者 | | ○ |
| 600 mg 以上 1200 mg 未満 | 二重盲検期に非盲検投与へ切り替え，投与中断・投与頻度低減期に移行した被験者，又は再ランダム化され，再燃後に非盲検投与へ切り替えた被験者で，Week 17-40 の累積投与量が 600 mg 以上 1200 mg 未満の被験者 | | ○ |
| 1200 mg 以上 | 二重盲検期に非盲検投与へ切り替え，投与中断・投与頻度低減期に移行した被験者，又は再ランダム化され，再燃後に非盲検投与へ切り替えた被験者で，Week 17-40 の累積投与量が 1200 mg 以上の被験者 | | ○ |

**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 までに再燃が認められなかった被験者の割合（寛解率）とし，FAS を対象として解析した。

以下の帰無仮説を検証した。

- $H_1$：カナキヌマブの二重盲検期の寛解率にプラセボとの差はない

Fisher's exact 検定を用いて，カナキヌマブ群の二重盲検期の寛解率をプラセボ群と比較した。寛解率，並びにオッズ比，リスク差，及びそれぞれの 95%信頼区間を算出した。95%信頼区間には Clopper-Pearson 法を用いた。

主要評価変数に対する補助的解析及び 5 つの感度分析（Table 1-10）を，Fisher's exact 検定を用いて実施した。

**Table 1-10　寛解率に対する主解析及びその他の解析（N2301 試験）**

| | 解析対象 | 寛解例の定義 |
|---|---|---|
| 主解析 | | |
| | FAS | Day 15 に index flare の寛解が得られ，かつ Week 16 までに再燃が認められなかった被験者 |
| 補助的解析 | | |
| | PPS | Day 15 に index flare の寛解が得られ，かつ Week 16 までに再燃が認められなかった被験者 |
| | FAS，PPS | Day 15 に index flare の寛解が得られ，かつ Week 16 までに再燃が認められなかった被験者<br>ただし，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 を用いた。 |
| 感度分析 | | |
| 1) | FAS<br>ただし，Day 8～14 に追加投与の基準に合致し，追加投与を受けた被験者，及び Day 8～14 に追加投与の基準に合致しなかったが追加投与を受けた被験者を除いた。 | Day 15 に index flare の寛解が得られ，かつ Week 16 までに再燃が認められなかった被験者 |
| 2) | FAS<br>ただし，Day 8～14 に追加投与の基準に合致しなかったが追加投与を受けた被験者を除いた。 | Day 15 に index flare の寛解が得られ，かつ Week 16 までに再燃が認められなかった被験者 |
| 3) | FAS | Day 15 に index flare の寛解が得られ，かつ Week 16 までに再燃が認められなかった被験者，及び<br>Day 15 までに追加投与を受け，Day 15 以降 Week 16 まで再燃が認められなかった被験者 |
| 4)* | FAS | Day 15 に index flare の寛解が得られ，かつ Week 16 までに新たな再燃が認められなかった被験者<br>ただし，index flare の寛解及び再燃の定義に，実施医療機関で測定した CRP 値のみを用いた。 |
| 5)* | FAS | Day 15 に index flare の寛解が得られ，かつ Week 16 までに新たな再燃が認められなかった被験者<br>ただし，index flare の寛解及び再燃の定義に，中央測定機関の CRP 値のみを用いた。 |
| 事前に計画した探索的解析 | | |
| | FAS | Day 15 に index flare の寛解が得られ，かつ Week 16 までに再燃が認められなかった被験者，及び<br>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 が寛解**が得られ，Day 29 以降も再燃しなかった被験者 |
| index flare の寛解に関する解析 | | |
| | FAS | Day 15 に index flare が寛解した被験者 |

Index flare の寛解：Day 15 に医師による全般評価が軽微以下，かつ CRP が 10 mg/L 以下又はベースラインから 70%以上低下
再燃：医師による全般評価が軽度以上及び CRP が 30 mg/L 以上
*：感度分析 4 及び 5 は，データベース固定後に計画した解析である。

**：Day 29 での index flare の寛解：医師による全般評価が軽微以下，かつ CRP が 10 mg/L 以下又は Day 15 から 70%以上低下

主解析，補助的解析，及び 5 つの感度分析では，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として取り扱った。

**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。

寛解率に対する主解析では，Day 15 に index flare の寛解が得られ，かつ Week 16 までに再燃が認められなかった被験者を寛解例とした。

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。

**副次解析**

副次評価変数は以下のとおりとし，FAS を対象として二重盲検期の副次評価変数には，ロジスティック回帰モデルを用い，疾患別にカナキヌマブ群とプラセボ群を比較した。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。

- Week 16 に医師による全般評価が軽度未満の被験者の割合
- Week 16 に血清学的寛解（CRP 10 mg/L 以下と定義）が認められた被験者の割合
- 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
- Week 40 に寛解が得られた被験者の割合（Week 40 の寛解率）

二重盲検期で 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，反応基準に合致しない被験者として取り扱った。また，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投与中断・投与頻度低減期で非寛解例（再燃）として取り扱った。

**多重性の調整**

主要目的が達成された場合，カナキヌマブ 4 週間隔投与のプラセボに対する優越性を評価するために，階層的な検定手順により全体の第 I 種の過誤率を $\alpha = 0.025$（片側）とし，二重盲検期のすべての副次評価項目を評価した。2.5%の片側有意水準で有意差が示される限り，次の検定手順へ進んだ。

以下の仮説を閉検定手順に含めた。

主要目的：$H_1$

副次目的：

- $H_2$：カナキヌマブの Week 16 の医師による全般評価が軽度未満の被験者の割合にプラセボとの差はない。
- $H_3$：カナキヌマブの Week 16 の CRP が 10 mg/L 以下の被験者の割合にプラセボとの差はない。
- $H_4$：カナキヌマブの Week 16 の血清アミロイド A が 10 mg/L 以下の被験者の割合にプラセボとの差はない。

二重盲検期のすべての副次目的が達成された場合は，投与中断・投与頻度低減期の副次目的を検定した。

- $H_5$：カナキヌマブの Week 40 の寛解率にプラセボとの差はない。

**探索的解析**

探索的解析手法の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

**欠測値の取扱い**

Index flare の寛解を判定する上で実施医療機関で測定した CRP が欠測であった場合，中央測定結果の CRP を用いて補完した。血清アミロイド A のデータが欠測の場合，欠測値を補完しなかった。

その他の評価項目の欠測値は補完しなかった。

**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 q8w 投与）」の用法用量別に再燃回数を解析し，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。

### 1.2.4 部分集団の検討

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歴（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に対する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。

コルヒチンの併用の有無は以下のとおり定義した。

コルヒチンの併用有

- 治験薬の初回投与後もコルヒチンの使用を継続している
- 治験薬の初回投与後にコルヒチンを使用し，Week 4 より後に使用を中止した

コルヒチンの併用無

- 試験開始前及び試験期間中にコルヒチンを使用していない
- 試験開始前にコルヒチンを使用したが，治験薬の初回投与前にコルヒチンの使用を中止した
- 試験開始前にコルヒチンを使用したが，治験薬の初回投与後，Week 4 以前に使用を中止した

なお，非ランダム化群（2 歳未満の患者及び non-exon10 crFMF 患者）及び日本人集団の有効性を 3.3 項に要約した。

# 2 個々の試験結果の要約

N2301 試験，4 つの PoC 試験（D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験）の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

# 3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，第 III 相試験（N2301 試験）及び PoC 試験（D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験）の主な結果を示す。

N2301 試験の有効性の結果は TRAPS，HIDS，crFMF の順に示す。なお，非ランダム化群である他試験から切替えの TRAPS の結果の要約は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

## 3.1 試験対象集団

### 3.1.1 選択・除外基準の比較

N2301 試験及び 4 つの PoC 試験（D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験）の主な選択・除外基準の一覧を Table 6-1 及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。本項では，評価資料である N2301 試験の主な選択・除外基準を示す。N2301 試験の主な選択基準を Table 3-1 に示す。

N2301 試験のランダム化群には，スクリーニング時に 2 歳以上の男女を対象とし，体重制限を設けなかった（3 疾患共通）。国際的に参照されている診断基準に基づき，以下に示す臨床的及び遺伝学的診断を有した患者を対象とし，スクリーニング時に活動性の再燃を認めない患者を組み入れ，被験者の適格性（再燃頻度及び疾患活動性の周期性）を評価した。

N2301 試験の非ランダム化群には，MEFV 遺伝子のエクソン 10 以外に変異を有する日本人 crFMF 患者（non exon10 crFMF 患者），生後 29 日以上 2 歳未満の患者，及び他試験から切替えの TRAPS 患者を組み入れた。主な選択・除外基準はランダム化群と同じであるが，異なる基準として，non exon10 crFMF 患者，2 歳未満の患者を組み入れた。non exon10 crFMF 患者は，日本で約 4 割を占めるとの機構からの助言を踏まえたもので，カナキヌマブの投与によりエクソン 10 変異を有する FMF 患者と同様の反応が得られるか不明であるため，非ランダム化群に組み入れることとした［1.13.2-1-医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）］。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の小児調査計画の協議をうけ，非ランダム化群に組み入れることとした。他試験から切替えの TRAPS 患者は，ランダム化群の選択・除外基準と同じであり，既に参加している試験で用法用量が安定している被験者を投与中断・投与頻度低減期に組み入れた。

**Table 3-1 N2301 試験の主な選択基準**

| |
|---|
| **すべての疾患に適用される基準** |
| スクリーニング時に 2 歳以上の男女。スクリーニング時に体重が 3.75 kg 以上で生後 29 日以上 2 歳未満の男女は非ランダム化群に参加する。 |
| **TRAPS 患者に適用される基準** |
| スクリーニング時 |
| 1. TRAPS の臨床診断を有するが，活動性の再燃を認めない患者。 |

2. TNFRSF1A 遺伝子の変異を有する患者。
3. 疾患活動性の周期性を有する慢性又は反復性の TRAPS 患者。反復性の TRAPS の場合，1 年に 6 回以上の再燃を有する患者。なお，生物学的製剤による治療を受けている患者には，生物学的製剤による治療を開始する前の 12 ヵ月間にこの基準を適用する。

ランダム化時

4. 医師による全般評価が軽度以上の TRAPS の活動性の臨床的再燃を有する患者。
5. CRP が 10 mg/L を超える患者（CRP の正常範囲は 10 mg/L 以下）。

投与中断・投与頻度低減期の開始時（他試験から切替えの TRAPS 患者のみに適用）

6. D2203 試験を完了した患者，又は
7. D2207M 試験に参加中で，用法・用量が安定している患者。

**HIDS 患者に適用される基準**

スクリーニング時

8. HIDS の臨床診断を有するが，活動性の再燃を認めない患者。
9. HIDS の遺伝学的又は酵素的診断がなされている患者。
10. 予防的治療（例：anakinra の連日投与）を受けていない時期に，HIDS の発熱性の急性再燃を 6 ヵ月間に 3 回以上認めた患者。なお，生物学的製剤による治療を受けている患者には，生物学的製剤による治療を開始する前の 12 ヵ月間にこの基準を適用する。

ランダム化時

11. 医師による全般評価が軽度以上の HIDS の活動性の臨床的再燃を有する患者。
12. CRP が 10 mg/L を超える患者。

**crFMF 患者に適用される基準**

スクリーニング時

13. Tel-Hashomer 基準による Type 1 FMF の診断を有するが，活動性の再燃を認めない患者。
14. MEFV 遺伝子のエクソン 10 に既知の変異を 1 つ以上有する患者。
15. 以下のいずれかに該当する患者。
    a. コルヒチン療法（1.5 mg/日～3.0 mg/日，若しくは各国のガイドライン又は標準的な方法に従って小児の年齢又は体重により調整した同等の用法・用量）にもかかわらず活動性疾患が認められる患者。コルヒチンで治療中の場合は，治験期間中，コルヒチンの用量を変更せずに継続可能な患者。
    b. 有効量のコルヒチン（1.5 mg/日～3.0 mg/日，若しくは各国のガイドライン又は標準的な方法に従って小児の年齢又は体重により調整した同等の用法・用量）に不耐容の患者。
16. 既存データにより月 1 回以上の再燃が認められる患者。なお，生物学的製剤による治療を受けている患者については，生物学的製剤による治療を開始する前の 12 ヵ月間にこの基準を適用する。

ランダム化時

17. 炎症及び漿膜炎を特徴とする crFMF の急性再燃（治験責任医師の判断による）が約 12～72 時間持続している患者。
18. 医師による全般評価が軽度以上の crFMF の活動性の臨床的再燃を有する患者。
19. CRP が 10 mg/L を超える患者。

**非ランダム化群**

スクリーニング時に体重が 3.75 kg 以上で生後 29 日以上 2 歳未満の男女

**非ランダム化群でエクソン 10 以外に変異を有する日本人 crFMF 患者（non exon10 crFMF 患者）にのみ適用される基準**

スクリーニング時

20. 上記の基準 13，15，及び 16
21. MEFV 遺伝子のエクソン 10 以外に変異を 1 つ以上有する患者。

投与中断・投与頻度低減期の開始時
22. 上記の基準 17，18，及び 19

また，有効性評価に影響を及ぼす可能性のある生物学的製剤及び他の併用禁止薬を使用した患者は除外するか，投与開始前までに規定した期間ウォッシュアウトした（1.1.1.1 項参照）。

4 つの PoC 試験の主要な選択・除外基準は，N2301 試験とほぼ一致しており，同様の患者集団で試験が実施された（Table 6-1）。

## 3.1.2 被験者の内訳

### 3.1.2.1 比較対照試験（N2301 試験）

被験者の内訳を，疾患別に Table 3-2～Table 3-7 にそれぞれ示す。

**TRAPS**

- 二重盲検期

本試験には，46 名が 150 mg q4w 群又はプラセボ群のいずれかにランダム化された（150 mg q4w 群：22 名，プラセボ群：24 名，以下同順）。ランダム化された 46 名に治験薬が投与され，このうち 44 名（22 名，22 名）が二重盲検期を完了した。二重盲検期を中止した被験者数は 2 名（いずれもプラセボ群）と少なかった。中止理由の内訳は，効果不十分 1 名（プラセボ-150-300 mg q4w 増量）及び被験者又は代諾者の申し出による中止 1 名（プラセボ継続）であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2a）。

ランダム化された 46 名全員が FAS の対象となった。初回ランダム化時投与群の内訳は，150 mg q4w 群（22 名），プラセボ群（24 名）で，その後に初回用量継続又は増量を要した被験者の内訳は，150 mg q4w 継続が 11 名，150-300 mg q4w 増量が 11 名，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 群では，Day 8～28 に盲検下で追加投与した被験者が 8 名，Day 29 以降に 300 mg に増量した被験者が 3 名であった。プラセボ群では，Day 8～28 に盲検下で追加投与した被験者は 18 名，Day 29 以降に 150 mg 又は 300 mg に増量した被験者は 3 名であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.11，Listing 16.2.5-1.1）。

**Table 3-2 TRAPS 被験者の内訳（N2301 試験：Week 16，RAN）**

| | 初回ランダム化時の投与群 | | 再燃なし | | 再燃あり | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | |
| | N = 22 n (%) | N = 24 n (%) | N = 11 n (%) | N = 3 n (%) | N = 11 n (%) | N = 19 n (%) | N = 2 n (%) | N = 46 n (%) |
| 二重盲検期完了 | 22 (100.0) | 22 ( 91.7) | 11 (100.0) | 2 ( 66.7) | 11 (100.0) | 19 (100.0) | 1 ( 50.0) | 44 ( 95.7) |
| 二重盲検期中止 | 0 ( 0.0) | 2 ( 8.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 33.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 50.0) | 2 ( 4.3) |
| 投与中断・投与頻度低減期に移行 | 22 (100.0) | 20 ( 83.3) | 11 (100.0) | 0 ( 0.0) | 11 (100.0) | 19 (100.0) | 1 ( 50.0) | 42 ( 91.3) |
| 中止理由 | | | | | | | | |
| 効果不十分 | 0 ( 0.0) | 1 ( 4.2) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 50.0) | 1 ( 2.2) |
| 被験者又は代諾者の申し出による中止 | 0 ( 0.0) | 1 ( 4.2) | 0 ( 0.0) | 1 ( 33.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 2.2) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-1.2a

- 投与中断・投与頻度低減期

ランダム化群（二重盲検期にランダム化された被験者）では，42 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，カナキヌマブ寛解例 9 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（150 mg q8w 群：4 名，プラセボ群：5 名，以下同順），残りの 33 名がカナキヌマブの非盲検投与に組み入れられた。投与中断・投与頻度低減期に移行した 42 名のうち 38 名が投与中断・投与頻度低減期を完了し，4 名が中止した。中止理由は，効果不十分 2 名（600 mg 未満 1 名，600 mg 以上 1200 mg 未満 1 名），有害事象 1 名（600 mg 以上 1200 mg 未満），治験担当医師の判断 1 名（150 mg q8w 群）であった。投与中断・投与頻度低減期を完了した 38 名中 37 名が非盲検期に移行し，残る 1 名（600 mg 以上 1200 mg 未満）は投与中断・投与頻度低減期に併用禁止薬を投与したため，非盲検期には移行しなかった。

再ランダム化された 9 名全員が Re-RAN の対象となり，二重盲検期から投与中断・投与頻度低減期に移行した 42 名全員が治験薬の投与を受け，FAS の対象となった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-2.2b）。

**Table 3-3 TRAPS 被験者の内訳（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| | 再ランダム化時の投与群 | | 増量なし | | Week 17-40 の累積投与量 | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q8w | Placebo | 150 mg q8w | Placebo | < 600 mg | 600 mg- < 1200 mg | ≥ 1200 mg | |
| | N = 4 n (%) | N = 5 n (%) | N = 4 n (%) | N = 3 n (%) | N = 17 n (%) | N = 18 n (%) | N = 0 n (%) | N = 42 n (%) |
| 投与中断・投与頻度低減期完了 | 3 ( 75.0) | 5 (100.0) | 3 ( 75.0) | 3 (100.0) | 16 ( 94.1) | 16 ( 88.9) | 0 (—) | 38 ( 90.5) |
| 投与中断・投与頻度低減期中止 | 1 ( 25.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 25.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.9) | 2 ( 11.1) | 0 (—) | 4 ( 9.5) |
| 非盲検期に移行 | 3 ( 75.0) | 5 (100.0) | 3 ( 75.0) | 3 (100.0) | 16 ( 94.1) | 15 ( 83.3) | 0 (—) | 37 ( 88.1) |

| | 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 | Total |
| | N = 4 n (%) | N = 5 n (%) | N = 4 n (%) | N = 3 n (%) | N = 17 n (%) | N = 18 n (%) | N = 0 n (%) | N = 42 n (%) |
| 中止理由 | | | | | | | | |
| 有害事象 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.6) | 0 (—) | 1 ( 2.4) |
| 効果不十分 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.9) | 1 ( 5.6) | 0 (—) | 2 ( 4.8) |
| 治験担当医師の判断 | 1 ( 25.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 25.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 (—) | 1 ( 2.4) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-1.2b
Total の N は，「増量なし」及び「Week 17-40 の累積投与量」に該当する被験者数の合計

### HIDS

- 二重盲検期

本試験には，72 名が 150 mg q4w 群又はプラセボ群のいずれかにランダム化された（150 mg q4w 群：37 名，プラセボ群：35 名，以下同順）。ランダム化された 72 名に治験薬が投与され，このうち 69 名（36 名，33 名）が二重盲検期を完了した。二重盲検期を中止した被験者数は 3 名（1 名，2 名）と少なく，中止理由の内訳は，有害事象 2 名（150-300 mg q4w 増量 1 名，プラセボ継続 1 名）及び効果不十分 1 名（プラセボ-150-300 mg q4w 増量）であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2a）。

ランダム化された 72 名全員が FAS の対象となった。初回ランダム化時投与群の内訳は，150 mg q4w 群（37 名），プラセボ群（35 名）で，その後に初回用量継続又は増量を要した被験者の内訳は，150 mg q4w 継続が 18 名，150-300 mg q4w 増量が 19 名，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 名であった。

150 mg q4w 群では，Day 8～28 に盲検下で追加投与した被験者が 12 名，Day 29 以降に 300 mg に増量した被験者が 7 名であった。プラセボ群では，Day 8～28 に盲検下で追加投与した被験者は 22 名，Day 29 以降に 150 mg 又は 300 mg に増量した被験者は 9 名であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.11，Listing 16.2.5-1.1）。

**Table 3-4 HIDS 被験者の内訳（N2301 試験：Week 16，RAN）**

| | 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 | Total |
| | N = 37 n (%) | N = 35 n (%) | N = 18 n (%) | N = 4 n (%) | N = 19 n (%) | N = 19 n (%) | N = 12 n (%) | N = 72 n (%) |
| 二重盲検期完了 | 36 (97.3) | 33 (94.3) | 18 (100.0) | 3 (75.0) | 18 (94.7) | 19 (100.0) | 11 (91.7) | 69 (95.8) |
| 二重盲検期中止 | 1 (2.7) | 2 (5.7) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 3 (4.2) |
| 投与中断・投与頻度低減期に移行 | 35 (94.6) | 31 (88.6) | 18 (100.0) | 1 (25.0) | 17 (89.5) | 19 (100.0) | 11 (91.7) | 66 (91.7) |

中止理由

| | 初回ランダム化時の投与群 | | 再燃なし | | 再燃あり | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | |
| | N = 37<br>n (%) | N = 35<br>n (%) | N = 18<br>n (%) | N = 4<br>n (%) | N = 19<br>n (%) | N = 19<br>n (%) | N = 12<br>n (%) | N = 72<br>n (%) |
| 有害事象 | 1 (2.7) | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.8) |
| 効果不十分 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (1.4) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-1.2a

非ランダム化群には生後 29 日以上 2 歳未満の患者（以下，2 歳未満の患者）2 名が組み入れられ，治験薬が投与された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-3.1d）。1 名（被験者番号 2504002）は Day 45 に有害事象（肝不全，汎血球減少症，低リン酸血症，低カルシウム血症）により二重盲検期を中止し，1 名（被験者番号 5003005）は二重盲検期である 16 週間の来院を完了した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-1.2d）。いずれの被験者も安全性解析対象集団（safety analysis population, SAF）の対象となった。

1 名（被験者番号 2504002）は増量せず，Day 1 に治験薬を投与後，2 回目の投与を受けることなく，Day 45 に有害事象により二重盲検期を中止した。1 名（被験者番号 5003005）は Day 29 に 300 mg へ増量し，300 mg の投与を継続した。

- 投与中断・投与頻度低減期

ランダム化群では，66 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。このうちカナキヌマブ寛解例 13 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（150 mg q8w 群：6 名，プラセボ群：7 名，以下同順），残りの 53 名がカナキヌマブの非盲検投与に組み入れられた。投与中断・投与頻度低減期に移行した 66 名のうち 65 名が投与中断・投与頻度低減期を完了し，残る 1 名は効果不十分（600 mg 未満）のため中止した。投与中断・投与頻度低減期を完了した 65 名は非盲検期に移行した。

再ランダム化された 13 名全員が Re-RAN の対象となり，二重盲検期から投与中断・投与頻度低減期に移行した 66 名全員が治験薬の投与を受け，FAS の対象となった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-2.2b）。

**Table 3-5　HIDS 被験者の内訳（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| | 再ランダム化時の投与群 | | 増量なし | | Week 17-40 の累積投与量 | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q8w | Placebo | 150 mg q8w | Placebo | < 600 mg | 600 mg- < 1200 mg | ≥ 1200 mg | |
| | N = 6<br>n (%) | N = 7<br>n (%) | N = 3<br>n (%) | N = 2<br>n (%) | N = 14<br>n (%) | N = 33<br>n (%) | N = 14<br>n (%) | N = 66<br>n (%) |
| 投与中断・投与頻度低減期完了 | 6 (100.0) | 7 (100.0) | 3 (100.0) | 2 (100.0) | 13 ( 92.9) | 33 (100.0) | 14 (100.0) | 65 ( 98.5) |
| 投与中断・投与頻度低減期中止 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 7.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) |

| | 再ランダム化時の投与群 | | 増量なし | | Week 17-40 の累積投与量 | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q8w | Placebo | 150 mg q8w | Placebo | < 600 mg | 600 mg- < 1200 mg | ≥ 1200 mg | |
| | N = 6 n (%) | N = 7 n (%) | N = 3 n (%) | N = 2 n (%) | N = 14 n (%) | N = 33 n (%) | N = 14 n (%) | N = 66 n (%) |
| 非盲検期に移行 | 6 (100.0) | 7 (100.0) | 3 (100.0) | 2 (100.0) | 13 ( 92.9) | 33 (100.0) | 14 (100.0) | 65 ( 98.5) |
| 中止理由 | | | | | | | | |
| 効果不十分 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 7.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-1.2b
Total の N は，「増量なし」及び「Week 17-40 の累積投与量」に該当する被験者数の合計

非ランダム化群では，2 歳未満の患者 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（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2）。本被験者は投与中断・投与頻度低減期に治験薬が投与され，FAS 及び SAF の対象となった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-2.2b）。

**crFMF**

- 二重盲検期

本試験には，63 名が 150 mg q4w 群又はプラセボ群のいずれかにランダム化された（150 mg q4w 群：31 名，プラセボ群：32 名，以下同順）。ランダム化された 63 名に治験薬が投与され，このうち 62 名（31 名，31 名）が二重盲検期を完了した。二重盲検期を中止した被験者数は 1 名（プラセボ継続）と少なく，中止理由は，被験者又は代諾者の申し出による中止であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2a）。

ランダム化された 63 名全員が FAS の対象となった。初回ランダム化時投与群の内訳は，150 mg q4w 群（31 名），プラセボ群（32 名）で，その後に初回用量継続又は増量を要した被験者の内訳は，150 mg q4w 継続が 21 名，150-300 mg q4w 増量が 10 名，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 群では，Day 8～28 に盲検下で追加投与した被験者が 5 名，Day 29 以降に 300 mg に増量した被験者が 5 名であった。プラセボ群では，Day 8～28 に盲検下で追加投与した被験者は 20 名，Day 29 以降に 150 mg 又は 300 mg に増量した被験者は 7 名であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.11，Listing 16.2.5-1.1）

**Table 3-6 crFMF 被験者の内訳（N2301 試験：Week 16，RAN）**

| | 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 | Total |
| | N = 31<br>n (%) | N = 32<br>n (%) | N = 21<br>n (%) | N = 5<br>n (%) | N = 10<br>n (%) | N = 22<br>n (%) | N = 5<br>n (%) | N = 63<br>n (%) |
| 二重盲検期完了 | 31 (100.0) | 31 (96.9) | 21 (100.0) | 4 (80.0) | 10 (100.0) | 22 (100.0) | 5 (100.0) | 62 (98.4) |
| 二重盲検期中止 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| 投与中断・投与頻度低減期に移行 | 31 (100.0) | 28 (87.5) | 21 (100.0) | 1 (20.0) | 10 (100.0) | 22 (100.0) | 5 (100.0) | 59 (93.7) |
| 中止理由 | | | | | | | | |
| 被験者又は代諾者の申し出による中止 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-1.2a

非ランダム化群には，エクソン 10 以外に変異を有する日本人 crFMF 患者 2 名（non-exon10 crFMF 患者）が組み入れられ，治験薬が投与され，SAF の対象となった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.4-1.2）。

いずれの被験者も二重盲検期である 16 週間の来院を完了した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-1.2d）。二重盲検期を通じ，150 mg 4 週間隔投与を継続した。

- 投与中断・投与頻度低減期

ランダム化群では，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。このうちカナキヌマブ寛解例 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（150 mg q8w 群：9 名，プラセボ群：10 名，以下同順）。また，59 名中 49 名がカナキヌマブの非盲検投与に組み入れられた。投与中断・投与頻度低減期に移行した 59 名のうち 57 名が投与中断・投与頻度低減期を完了し，2 名が中止した。中止理由は，治験担当医師の判断が 1 名（600 mg 未満），被験者又は代諾者の申し出による中止が 1 名（1200 mg 以上）であった。投与中断・投与頻度低減期を完了した 57 名は非盲検期に移行した。

再ランダム化された 19 名全員が Re-RAN の対象となり，二重盲検期から投与中断・投与頻度低減期に移行した 59 名全員が治験薬の投与を受け，FAS の対象となった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-2.2b）。

**Table 3-7 crFMF 被験者の内訳（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| | 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 | Total |
| | N = 9 n (%) | N = 10 n (%) | N = 7 n (%) | N = 3 n (%) | N = 27 n (%) | N 2= 16 n (%) | N = 5 n (%) | N = 59* n (%) |
| 投与中断・投与頻度低減期完了 | 9 (100.0) | 10 (100.0) | 7 (100.0) | 3 (100.0) | 26 ( 96.3) | 16 (100.0) | 4 ( 80.0) | 57 ( 96.6) |
| 投与中断・投与頻度低減期中止 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 20.0) | 2 ( 3.4) |
| 非盲検期に移行 | 9 (100.0) | 10 (100.0) | 7 (100.0) | 3 (100.0) | 26 ( 96.3) | 16 (100.0) | 4 ( 80.0) | 57 ( 96.6) |
| 中止理由 | | | | | | | | |
| 治験担当医師の判断 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.7) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| 被験者又は代諾者の申し出による中止 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 20.0) | 1 ( 1.7) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-1.2b

Total の N は，「増量なし」及び「Week 17-40 の累積投与量」に該当する被験者数の合計

#：二重盲検期に非寛解例であった 1 名が，投与中断・投与頻度低減期に誤ってプラセボにランダム化された。本被験者は，二重盲検期のカナキヌマブ寛解例ではないため，合計にのみ含め，再ランダム化時の投与群（Re-randomized set）に含めていない。

非ランダム化群では，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，投与中断・投与頻度低減期を完了した（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2）。いずれの被験者も投与中断・投与頻度低減期に治験薬が投与され，FAS 及び SAF の対象となった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-2.2b）。

### 3.1.2.2 非対照試験

#### TRAPS（D2203 試験）

本試験では 20 名が組み入れられ，20 名全員が治療期及び投与中断期を完了した。このうち 18 名（90.0%）が長期投与期も完了し，本試験を完了したが，残りの 2 名（10.0%）は長期投与期に追跡不能となり，本試験を中止した（5.3.5.2-1-D2203 試験-Table 14.1-1.1，Listing 16.2.1-1.1）。本試験に組み入れた 20 名全員が，治験薬の投与を受け，FAS 及び SAF に含まれた（5.3.5.2-1-D2203 試験-Table 14.1-2.1）。

#### HIDS（D2402 試験）

本試験では 9 名が組み入れられ，9 名全員が治療期を完了した。8 名は投与中断期及び長期投与期を完了し，試験を完了した。1 名は治験実施計画書の不遵守により投与中断期を完了後，長期投与期に中止した。治験薬の投与を受けた 9 名全員が FAS に含まれた（5.3.5.2-3-D2402 試験-Table 14.1-1）。

**crFMF（D2204 試験，DTR01 試験）**

D2204 試験では，7 名が組み入れられ，7 名全員が試験を完了した（5.3.5.2-2-D2204 試験-Table 18）。本試験に組み入れた 7 名全員が治験薬の投与を受け，ITT 及び PPS の対象となった（5.3.5.2-2-D2204 試験-Table 11-1）。

DTR01 試験では，9 名が組み入れられ，9 名全員が試験を完了した（5.3.5.2-4-DTR01 試験-Table 18）。本試験に組み入れた 9 名全員が治験薬の投与を受け，ITT 及び PPS の対象となった（5.3.5.2-4-DTR01 試験-Table 11-1）。

## 3.1.3 人口統計学的特性及び疾患特性

### 3.1.3.1 比較対照試験（N2301 試験）

人口統計学的特性及び疾患特性を，疾患別に Table 3-8～Table 3-13 にそれぞれ示す。

**TRAPS**

- 二重盲検期

ランダム化された TRAPS 患者は，全員が TRAPS の遺伝子学的及び過去に臨床的診断を有し，ベースラインに臨床的及び血清学的再燃が認められた。

ランダム化された 46 名の年齢［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。体重の中央値は 45.8（12.9～91.4） kg であり，体重 40 kg 以下は 20 名であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1）。男女の割合は同じであり，ほとんどが白人（38 名）であった。

全員が TNFRSF1A 遺伝子変異を有しており，最もよくみられた変異は R92Q（32.6%），T50M（17.4%），C30Y（6.5%）であった。ベースラインの TRAPS 罹病期間は，8.2（1～70）年で，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（以下，CRP）は 112.5（1～855） mg/L，血清アミロイド A は 1078.5（4～12000） mg/L であり（CRP：150 mg q4w 群 135.1 mg/L，プラセボ群 84.6 mg/L，血清アミロイド A：1155.5 mg/L，773.5 mg/L），基準値上限と比べて高かった。ベースラインの医師による疾患活動性の全般評価（以下，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。ベースラインの医師による全般評価が中等度又は重度の被験者は，ベースライン後に再燃しなかった被験者に比べ再燃した被験者で多かった。

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みられなかった。

**Table 3-8 TRAPS の主な人口統計学的特性及び疾患特性（N2301 試験：Week 16, RAN）**

| | 初回ランダム化時の投与群 | | 再燃なし | | 再燃あり | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 項目 | 150 mg q4w N = 22 | Placebo N = 24 | 150 mg q4w N = 11 | Placebo N = 3 | 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 11 | Pbo to 150 mg q4w N = 19 | Pbo to 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 2 | Total N = 46 |
| 年齢 - n (%) | | | | | | | | |
| 2 歳以上 4 歳未満 | 1 (4.5) | 2 (8.3) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 3 (6.5) |
| 4 歳以上 6 歳未満 | 2 (9.1) | 2 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 4 (8.7) |
| 6 歳以上 12 歳未満 | 6 (27.3) | 4 (16.7) | 2 (18.2) | 1 (33.3) | 4 (36.4) | 2 (10.5) | 1 (50.0) | 10 (21.7) |
| 12 歳以上 18 歳未満 | 5 (22.7) | 5 (20.8) | 3 (27.3) | 1 (33.3) | 2 (18.2) | 4 (21.1) | 0 (0.0) | 10 (21.7) |
| 18 歳以上 65 歳未満 | 7 (31.8) | 11 (45.8) | 4 (36.4) | 1 (33.3) | 3 (27.3) | 9 (47.4) | 1 (50.0) | 18 (39.1) |
| 65 歳以上 | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) |
| 年齢 (歳) | | | | | | | | |
| n | 22 | 24 | 11 | 3 | 11 | 19 | 2 | 46 |
| Mean (SD) | 21.0 (19.22) | 23.6 (18.25) | 26.0 (22.64) | 23.7 (19.50) | 16.1 (14.47) | 22.9 (18.39) | 30.0 (26.87) | 22.4 (18.55) |
| Median | 13.5 | 16.5 | 17.0 | 15.0 | 11.0 | 17.0 | 30.0 | 15.5 |
| Min - Max | 3 - 76 | 2 - 57 | 3 - 76 | 10 - 46 | 4 - 47 | 2 - 57 | 11 - 49 | 2 - 76 |
| 性別 - n (%) | | | | | | | | |
| 男性 | 12 (54.5) | 11 (45.8) | 6 (54.5) | 0 (0.0) | 6 (54.5) | 9 (47.4) | 2 (100.0) | 23 (50.0) |
| 女性 | 10 (45.5) | 13 (54.2) | 5 (45.5) | 3 (100.0) | 5 (45.5) | 10 (52.6) | 0 (0.0) | 23 (50.0) |
| 体重 (kg) | | | | | | | | |
| n | 22 | 24 | 11 | 3 | 11 | 19 | 2 | 46 |
| Mean (SD) | 49.3 (26.48) | 50.7 (24.03) | 51.6 (23.82) | 52.8 (27.29) | 47.0 (29.89) | 49.2 (24.67) | 61.2 (23.55) | 50.0 (24.95) |
| Median | 40.6 | 54.0 | 47.0 | 40.0 | 33.7 | 55.0 | 61.2 | 45.8 |
| Min - Max | 12.9 - 91.4 | 13.7 - 85.7 | 17.4 - 90.0 | 34.2 - 84.1 | 12.9 - 91.4 | 13.7 - 85.7 | 44.5 - 77.8 | 12.9 - 91.4 |
| 人種 - n (%) | | | | | | | | |
| Caucasian | 20 (90.9) | 18 (75.0) | 10 (90.9) | 3 (100.0) | 10 (90.9) | 14 (73.7) | 1 (50.0) | 38 (82.6) |
| Asian | 2 (9.1) | 4 (16.7) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 4 (21.1) | 0 (0.0) | 6 (13.0) |
| Other | 0 (0.0) | 2 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (50.0) | 2 (4.3) |
| 遺伝子変異 - n (%) | | | | | | | | |
| 有 | 22 (100.0) | 24 (100.0) | 11 (100.0) | 3 (100.0) | 11 (100.0) | 19 (100.0) | 2 (100.0) | 46 (100.0) |
| 無 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 遺伝子変異及びアリルのタイプ - n (%) | | | | | | | | |
| R92Q | 7 (31.8) | 8 (33.3) | 2 (18.2) | 2 (66.7) | 5 (45.5) | 4 (21.1) | 2 (100.0) | 15 (32.6) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Heterozygous | 7 (31.8) | 8 (33.3) | 2 (18.2) | 2 (66.7) | 5 (45.5) | 4 (21.1) | 2 (100.0) | 15 (32.6) |
| T50M | 4 (18.2) | 4 (16.7) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 3 (27.3) | 4 (21.1) | 0 (0.0) | 8 (17.4) |
| Homozygous | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) |
| Heterozygous | 3 (13.6) | 4 (16.7) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 4 (21.1) | 0 (0.0) | 7 (15.2) |
| C30Y | 2 (9.1) | 1 (4.2) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 3 (6.5) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Heterozygous | 2 (9.1) | 1 (4.2) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 3 (6.5) |
| Other | 9 (40.9) | 10 (41.7) | 7 (63.6) | 1 (33.3) | 2 (18.2) | 9 (47.4) | 0 (0.0) | 19 (41.3) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 1 (4.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (2.2) |
| Heterozygous | 9 (40.9) | 9 (37.5) | 7 (63.6) | 1 (33.3) | 2 (18.2) | 8 (42.1) | 0 (0.0) | 18 (39.1) |

| | 初回ランダム化時の投与群 | | 再燃なし | | 再燃あり | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 項目 | 150 mg q4w N = 22 | Placebo N = 24 | 150 mg q4w N = 11 | Placebo N = 3 | 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 11 | Pbo to 150 mg q4w N = 19 | Pbo to 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 2 | Total N = 46 |
| 罹病期間 (年) | | | | | | | | |
| n | 21 | 24 | 10 | 3 | 11 | 19 | 2 | 45 |
| Mean (SD) | 14.9 (16.29) | 12.4 (14.13) | 19.6 (21.03) | 18.7 (20.63) | 10.6 (9.48) | 12.1 (13.90) | 6.0 (7.72) | 13.6 (15.05) |
| Median | 9.8 | 7.0 | 10.2 | 8.2 | 8.5 | 6.6 | 6.0 | 8.2 |
| Min - Max | 2 - 70 | 1 - 49 | 2 - 70 | 5 - 42 | 2 - 35 | 2 - 49 | 1 - 11 | 1 - 70 |
| 1 年あたりの再燃回数 (回) | | | | | | | | |
| n | 22 | 22 | 11 | 2 | 11 | 19 | 1 | 44 |
| Mean (SD) | 9.2 (4.69) | 10.9 (7.47) | 10.6 (5.45) | 12.0 (0.00) | 7.7 (3.44) | 9.7 (6.58) | 30.0 (0.00) | 10.0 (6.22) |
| Median | 9.5 | 8.5 | 12.0 | 12.0 | 7.0 | 8.0 | 30.0 | 9.0 |
| Min - Max | 3 - 24 | 3 - 30 | 3 - 24 | 12 | 3 - 12 | 3 - 30 | 30 | 3 - 30 |
| CRP (mg/L) | | | | | | | | |
| n | 22 | 24 | 11 | 3 | 11 | 19 | 2 | 46 |
| Mean (SD) | 183.4 (195.41) | 133.1 (127.89) | 173.6 (162.42) | 88.2 (84.73) | 193.2 (231.51) | 140.6 (139.42) | 129.3 (69.44) | 157.2 (163.79) |
| Median | 135.1 | 84.6 | 124.2 | 71.6 | 140.1 | 89.1 | 129.3 | 112.5 |
| Min - Max | 13 - 855 | 1 - 532 | 13 - 460 | 13 - 180 | 25 - 855 | 1 - 532 | 80 - 178 | 1 - 855 |
| 血清アミロイド A (mg/L) | | | | | | | | |
| n | 22 | 24 | 11 | 3 | 11 | 19 | 2 | 46 |
| Mean (SD) | 2073.6 (2733.76) | 2558.4 (3880.00) | 2923.9 (3624.24) | 1449.0 (1793.13) | 1223.3 (984.08) | 2332.7 (3671.82) | 6366.0 (7967.68) | 2326.5 (3352.91) |
| Median | 1155.5 | 773.5 | 1345.0 | 815.0 | 1111.0 | 610.0 | 6366.0 | 1078.5 |
| Min - Max | 4 - 8977 | 4 - 12000 | 4 - 8977 | 59 - 3473 | 75 - 3042 | 4 - 12000 | 732 - 12000 | 4 - 12000 |
| 医師による全般評価 - n (%) | | | | | | | | |
| 症状なし | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 軽微 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 軽度 | 9 (40.9) | 11 (45.8) | 6 (54.5) | 3 (100.0) | 3 (27.3) | 7 (36.8) | 1 (50.0) | 20 (43.5) |
| 中等度 | 11 (50.0) | 11 (45.8) | 4 (36.4) | 0 (0.0) | 7 (63.6) | 10 (52.6) | 1 (50.0) | 22 (47.8) |
| 重度 | 2 (9.1) | 2 (8.3) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 4 (8.7) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-3.1a，Table 14.1-3.2a
SD：標準偏差
遺伝子変異は，TRAPS の原因遺伝子である TNFRSF1A 遺伝子の変異の有無を示した。
CRP は実施医療機関で測定した標準化された CRP を用いた。

- 投与中断・投与頻度低減期

SAF（非ランダム化群を除く）42 名の年齢［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。体重は 48.8（12.9～91.4） kg であった。男女の割合はほぼ同じであり，ほとんどが白人（35 名）であった。

全員が TNFRSF1A 遺伝子変異を有しており，最もよくみられた変異は R92Q（28.6%），T50M（19.0%），C30Y（7.1%）であった。ベースラインの TRAPS 罹病期間は，7.4（1～70）年で，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。ベースラインの医師による全般評価は，ほとんどの被験者が軽度又は中等度であった。

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。

**Table 3-9 TRAPS の主な人口統計学的特性及び疾患特性（N2301 試験：Week 40, SAF）**

| | 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 | Total |
| 項目 | N = 4 n (%) | N = 5 n (%) | N = 4 n (%) | N = 3 n (%) | N = 17 n (%) | N = 18 n (%) | N = 0 n (%) | N = 42 n (%) |
| 年齢 - n (%) | | | | | | | | |
| 2 歳以上 4 歳未満 | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 2 (11.8) | 0 (0.0) | 0 (—) | 3 ( 7.1) |
| 4 歳以上 6 歳未満 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.9) | 3 (16.7) | 0 (—) | 4 (9.5) |
| 6 歳以上 12 歳未満 | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 2 (11.8) | 5 (27.8) | 0 (—) | 8 (19.0) |
| 12 歳以上 18 歳未満 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 4 (23.5) | 4 (22.2) | 0 (—) | 9 (21.4) |
| 18 歳以上 65 歳未満 | 1 (25.0) | 3 (60.0) | 1 (25.0) | 2 (66.7) | 8 (47.1) | 6 (33.3) | 0 (—) | 17 (40.5) |
| 65 歳以上 | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (—) | 1 (2.4) |
| 年齢 (歳) | | | | | | | | |
| n | 4 | 5 | 4 | 3 | 17 | 18 | 0 | 42 |
| Mean (SD) | 32.0 (30.34) | 26.6 (21.52) | 32.0 (30.34) | 25.3 (24.79) | 23.8 (18.01) | 18.9 (16.75) | — | 22.6 (18.87) |
| Median | 22.0 | 21.0 | 22.0 | 21.0 | 17.0 | 12.5 | — | 16.0 |
| Min - Max | 8 - 76 | 3 - 52 | 8 - 76 | 3 - 52 | 2 - 57 | 4 - 53 | — | 2 - 76 |
| 性別 - n (%) | | | | | | | | |
| 男性 | 2 (50.0) | 3 (60.0) | 2 (50.0) | 1 (33.3) | 8 (47.1) | 11 (61.1) | 0 (—) | 22 (52.4) |
| 女性 | 2 (50.0) | 2 (40.0) | 2 (50.0) | 2 (66.7) | 9 (52.9) | 7 (38.9) | 0 (—) | 20 (47.6) |
| 体重 (kg) | | | | | | | | |
| n | 4 | 5 | 4 | 3 | 17 | 18 | 0 | 42 |
| Mean (SD) | 54.5 (23.53) | 55.1 (29.53) | 54.5 (23.53) | 49.7 (36.97) | 51.1 (22.95) | 47.9 (28.15) | — | 50.0 (25.41) |
| Median | 53.4 | 47.0 | 53.4 | 41.6 | 55.0 | 36.5 | — | 48.8 |
| Min - Max | 26.9 - 84.2 | 17.4 - 90.0 | 26.9 - 84.2 | 17.4 - 90.0 | 13.7 - 85.7 | 12.9 - 91.4 | — | 12.9 - 91.4 |
| 人種 - n (%) | | | | | | | | |
| Caucasian | 3 (75.0) | 5 (100.0) | 3 (75.0) | 3 (100.0) | 12 (70.6) | 17 (94.4) | 0 (—) | 35 (83.3) |
| Asian | 1 (25.0) | 0 ( 0.0) | 1 (25.0) | 0 ( 0.0) | 4 (23.5) | 1 ( 5.6) | 0 (—) | 6 (14.3) |
| Other | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.9) | 0 ( 0.0) | 0 (—) | 1 ( 2.4) |
| 遺伝子変異- n (%) | | | | | | | | |
| 有 | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 3 (100.0) | 17 (100.0) | 18 (100.0) | 0 (—) | 42 (100.0) |
| 無 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (—) | 0 (0.0) |
| 遺伝子変異及びアリルのタイプ- n (%) | | | | | | | | |
| R92Q | 1 ( 25.0) | 1 ( 20.0) | 1 ( 25.0) | 1 ( 33.3) | 2 ( 11.8) | 8 ( 44.4) | 0 (—) | 12 ( 28.6) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (—) | 0 (0.0) |
| Heterozygous | 1 ( 25.0) | 1 ( 20.0) | 1 ( 25.0) | 1 ( 33.3) | 2 ( 11.8) | 8 ( 44.4) | 0 (—) | 12 ( 28.6) |

| | 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 | Total |
| 項目 | N = 4<br>n (%) | N = 5<br>n (%) | N = 4<br>n (%) | N = 3<br>n (%) | N = 17<br>n (%) | N = 18<br>n (%) | N = 0<br>n (%) | N = 42<br>n (%) |
| T50M | 0 ( 0.0) | 1 ( 20.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 33.3) | 3 ( 17.6) | 4 ( 22.2) | 0 (—) | 8 ( 19.0) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.6) | 0 (—) | 1 ( 2.4) |
| Heterozygous | 0 ( 0.0) | 1 ( 20.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 33.3) | 3 ( 17.6) | 3 ( 16.7) | 0 (—) | 7 ( 16.7) |
| C30Y | 1 ( 25.0) | 0 (0.0) | 1 ( 25.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.9) | 1 ( 5.6) | 0 (—) | 3 ( 7.1) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (—) | 0 (0.0) |
| Heterozygous | 1 ( 25.0) | 0 (0.0) | 1 ( 25.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.9) | 1 ( 5.6) | 0 (—) | 3 ( 7.1) |
| Other | 2 ( 50.0) | 3 ( 60.0) | 2 ( 50.0) | 1 ( 33.3) | 10 ( 58.8) | 5 ( 27.8) | 0 (—) | 18 ( 42.9) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.9) | 0 (0.0) | 0 (—) | 1 ( 2.4) |
| Heterozygous | 2 ( 50.0) | 3 ( 60.0) | 2 ( 50.0) | 1 ( 33.3) | 9 ( 52.9) | 5 ( 27.8) | 0 (—) | 17 ( 40.5) |
| 罹病期間 (年) | | | | | | | | |
| n | 4 | 4 | 4 | 2 | 17 | 18 | 0 | 41 |
| Mean (SD) | 28.3 (29.27) | 17.3 (15.89) | 28.3 (29.27) | 10.0 (11.83) | 12.1 (13.19) | 11.3 (12.17) | — | 13.3 (15.02) |
| Median | 17.9 | 14.3 | 17.9 | 10.0 | 7.4 | 7.5 | — | 7.4 |
| Min - Max | 7 - 70 | 2 - 39 | 7 - 70 | 2 - 18 | 2 - 48 | 1 - 49 | — | 1 - 70 |
| 1 年あたりの再燃回数 (回) | | | | | | | | |
| n | 4 | 5 | 4 | 3 | 17 | 17 | 0 | 41 |
| Mean (SD) | 10.0 (2.83) | 11.8 (7.76) | 10.0 (2.83) | 7.7 (4.51) | 12.4 (8.85) | 8.1 (3.01) | — | 10.0 (6.41) |
| Median | 11.0 | 12.0 | 11.0 | 8.0 | 9.0 | 8.0 | — | 9.0 |
| Min - Max | 6 - 12 | 3 - 24 | 6 - 12 | 3 - 12 | 3 - 30 | 3 - 12 | — | 3 - 30 |
| CRP (mg/L) | | | | | | | | |
| n | 4 | 5 | 4 | 3 | 17 | 18 | 0 | 42 |
| Mean (SD) | 88.5 (73.74) | 241.4 (201.30) | 88.5 (73.74) | 194.7 (225.34) | 176.8 (160.66) | 163.4 (189.65) | — | 163.9 (168.98) |
| Median | 66.4 | 163.0 | 66.4 | 124.2 | 142.4 | 135.1 | — | 127.1 |
| Min - Max | 29 - 193 | 13 - 460 | 29 - 193 | 13 - 447 | 14 - 532 | 1 - 855 | — | 1 - 855 |
| 血清アミロイド A (mg/L) | | | | | | | | |
| n | 4 | 5 | 4 | 3 | 17 | 18 | 0 | 42 |
| Mean (SD) | 3061.5 (4018.48) | 3640.2 (4191.39) | 3061.5 (4018.48) | 3556.3 (4577.82) | 2830.0 (4036.53) | 1717.6 (2721.06) | — | 2427.2 (3471.78) |
| Median | 1551.0 | 1345.0 | 1551.0 | 1345.0 | 610.0 | 1155.5 | — | 1155.5 |
| Min - Max | 167 - 8977 | 4 - 8820 | 167 - 8977 | 504 - 8820 | 4 - 12000 | 4 - 12000 | — | 4 - 12000 |
| 医師による全般評価- n (%) | | | | | | | | |
| 症状なし | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (—) | 0 (0.0) |
| 軽微 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (—) | 0 (0.0) |
| 軽度 | 3 ( 75.0) | 3 ( 60.0) | 3 ( 75.0) | 1 ( 33.3) | 8 ( 47.1) | 4 ( 22.2) | 0 (—) | 16 ( 38.1) |
| 中等度 | 0 ( 0.0) | 2 ( 40.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 66.7) | 7 ( 41.2) | 13 ( 72.2) | 0 (—) | 22 ( 52.4) |
| 重度 | 1 ( 25.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 25.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 11.8) | 1 ( 5.6) | 0 (—) | 4 ( 9.5) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-3.1b，Table 14.1-3.2b
SD：標準偏差
遺伝子変異は，TRAPS の原因遺伝子である TNFRSF1A 遺伝子の変異の有無を示した。
CRP は実施医療機関で測定した標準化された CRP を用いた。

**HIDS**

- 二重盲検期

ランダム化された HIDS 患者は，全員が HIDS の遺伝子学的又は酵素的診断，並びに過去に臨床的診断を有し，ベースラインに臨床的及び血清学的再燃が認められた。

ランダム化された 72 名の年齢［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。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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1）。女性の割合がやや高く（59.7%），ほとんどが白人（65 名）であった。

全員が MVK 遺伝子変異を有しており，最もよくみられた変異は V377I（77.8%），I268T（23.6%），V250I（4.2%）であった。ベースラインの HIDS 罹病期間は，9.8（2～45）年で，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 113.5（10～614） mg/L，血清アミロイド A は 2725.0（6～12000） mg/L であり（CRP：150 mg q4w 群 98.0 mg/L，プラセボ群 121.6 mg/L，血清アミロイド A：2393.0 mg/L, 2731.0 mg/L），基準値上限と比べて高かった。ベースラインの医師による全般評価は，ほとんどの被験者が中等度又は重度であった。

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みられなかった。

**Table 3-10 HIDS の主な人口統計学的特性及び疾患特性（N2301 試験：Week 16, RAN）**

| | 初回ランダム化時の投与群 | | 再燃なし | | 再燃あり | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 項目 | 150 mg q4w N = 37 | Placebo N = 35 | 150 mg q4w N = 18 | Placebo N = 4 | 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 19 | Pbo to 150 mg q4w N = 19 | Pbo to 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 12 | Total N = 72 |
| 年齢 - n (%) | | | | | | | | |
| 2 歳以上 4 歳未満 | 4 (10.8) | 1 (2.9) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 5 (6.9) |
| 4 歳以上 6 歳未満 | 3 (8.1) | 9 (25.7) | 3 (16.7) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 5 (41.7) | 12 (16.7) |
| 6 歳以上 12 歳未満 | 11 (29.7) | 9 (25.7) | 4 (22.2) | 1 (25.0) | 7 (36.8) | 5 (26.3) | 3 (25.0) | 20 (27.8) |
| 12 歳以上 18 歳未満 | 10 (27.0) | 7 (20.0) | 5 (27.8) | 1 (25.0) | 5 (26.3) | 5 (26.3) | 1 (8.3) | 17 (23.6) |
| 18 歳以上 65 歳未満 | 9 (24.3) | 9 (25.7) | 5 (27.8) | 1 (25.0) | 4 (21.1) | 5 (26.3) | 3 (25.0) | 18 (25.0) |
| 65 歳以上 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 年齢 (歳) | | | | | | | | |
| n | 37 | 35 | 18 | 4 | 19 | 19 | 12 | 72 |
| Mean (SD) | 13.0 (8.49) | 13.9 (11.64) | 14.6 (10.18) | 13.5 (8.27) | 11.5 (6.45) | 13.6 (10.29) | 14.6 (15.05) | 13.5 (10.08) |
| Median | 12.0 | 9.0 | 13.0 | 13.5 | 11.0 | 12.0 | 9.0 | 11.0 |
| Min - Max | 2 - 43 | 3 - 47 | 2 - 43 | 4 - 23 | 3 - 24 | 3 - 36 | 4 - 47 | 2 - 47 |
| 性別 - n (%) | | | | | | | | |
| 男性 | 13 (35.1) | 16 (45.7) | 5 (27.8) | 1 (25.0) | 8 (42.1) | 10 (52.6) | 5 (41.7) | 29 (40.3) |
| 女性 | 24 (64.9) | 19 (54.3) | 13 (72.2) | 3 (75.0) | 11 (57.9) | 9 (47.4) | 7 (58.3) | 43 (59.7) |
| 体重 (kg) | | | | | | | | |
| n | 37 | 35 | 18 | 4 | 19 | 19 | 12 | 72 |
| Mean (SD) | 44.4 (26.67) | 39.0 (21.22) | 48.9 (31.78) | 42.5 (21.53) | 40.2 (20.75) | 39.3 (21.73) | 37.3 (22.05) | 41.8 (24.17) |

| | 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 | Total |
| 項目 | N = 37 | N = 35 | N = 18 | N = 4 | N = 19 | N = 19 | N = 12 | N = 72 |
| Median | 41.0 | 33.7 | 44.5 | 44.1 | 40.0 | 31.0 | 30.4 | 37.2 |
| Min - Max | 11.3 - 130.9 | 11.5 - 80.5 | 11.3 - 130.9 | 16.2 - 65.6 | 14.5 - 89.8 | 11.5 - 80.5 | 15.7 - 80.0 | 11.3 - 130.9 |
| 人種 - n (%) | | | | | | | | |
| Caucasian | 34 (91.9) | 31 (88.6) | 17 (94.4) | 4 (100.0) | 17 (89.5) | 15 (78.9) | 12 (100.0) | 65 (90.3) |
| Asian | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (1.4) |
| Other | 3 (8.1) | 3 (8.6) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 6 (8.3) |
| 遺伝子変異 - n (%) | | | | | | | | |
| 有 | 37 (100.0) | 35 (100.0) | 18 (100.0) | 4 (100.0) | 19 (100.0) | 19 (100.0) | 12 (100.0) | 72 (100.0) |
| 無 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 遺伝子変異及びアリルのタイプ - n (%) | | | | | | | | |
| V377I | 30 (81.1) | 26 (74.3) | 16 (88.9) | 4 (100.0) | 14 (73.7) | 11 (57.9) | 11 (91.7) | 56 (77.8) |
| Homozygous | 6 (16.2) | 5 (14.3) | 2 (11.1) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 2 (10.5) | 3 (25.0) | 11 (15.3) |
| Heterozygous | 24 (64.9) | 21 (60.0) | 14 (77.8) | 4 (100.0) | 10 (52.6) | 9 (47.4) | 8 (66.7) | 45 (62.5) |
| I268T | 10 (27.0) | 7 (20.0) | 6 (33.3) | 2 (50.0) | 4 (21.1) | 5 (26.3) | 0 (0.0) | 17 (23.6) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Heterozygous | 10 (27.0) | 7 (20.0) | 6 (33.3) | 2 (50.0) | 4 (21.1) | 5 (26.3) | 0 (0.0) | 17 (23.6) |
| V250I | 0 (0.0) | 3 (8.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 3 (4.2) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 2 (5.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 2 (2.8) |
| Heterozygous | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (1.4) |
| Other | 20 (54.1) | 21 (60.0) | 8 (44.4) | 1 (25.0) | 12 (63.2) | 11 (57.9) | 9 (75.0) | 41 (56.9) |
| Homozygous | 6 (16.2) | 1 (2.9) | 2 (11.1) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 7 (9.7) |
| Heterozygous | 14 (37.8) | 20 (57.1) | 6 (33.3) | 1 (25.0) | 8 (42.1) | 10 (52.6) | 9 (75.0) | 34 (47.2) |
| 罹病期間 (年) | | | | | | | | |
| n | 36 | 35 | 18 | 4 | 18 | 19 | 12 | 71 |
| Mean (SD) | 11.6 (6.14) | 12.8 (11.51) | 11.6 (6.21) | 8.7 (5.98) | 11.6 (6.24) | 12.9 (10.17) | 14.0 (14.91) | 12.2 (9.14) |
| Median | 10.8 | 7.9 | 11.4 | 6.8 | 10.4 | 12.2 | 8.2 | 9.8 |
| Min - Max | 3 - 24 | 2 - 45 | 3 - 24 | 4 - 17 | 3 - 24 | 2 - 36 | 3 - 45 | 2 - 45 |
| 1 年あたりの再燃回数 (回) | | | | | | | | |
| n | 37 | 35 | 18 | 4 | 19 | 19 | 12 | 72 |
| Mean (SD) | 15.0 (6.19) | 14.0 (7.24) | 14.9 (6.12) | 7.5 (3.42) | 15.0 (6.43) | 13.6 (6.81) | 16.8 (7.70) | 14.5 (6.69) |
| Median | 12.0 | 12.0 | 13.0 | 7.0 | 12.0 | 12.0 | 16.0 | 12.0 |
| Min - Max | 4 - 24 | 4 - 26 | 4 - 24 | 4 - 12 | 6 - 24 | 4 - 24 | 6 - 26 | 4 - 26 |
| CRP (mg/L) | | | | | | | | |
| n | 37 | 35 | 18 | 4 | 19 | 19 | 12 | 72 |
| Mean (SD) | 162.6 (141.84) | 181.5 (153.78) | 161.8 (138.69) | 371.8 (266.76) | 163.4 (148.54) | 179.6 (123.46) | 121.1 (107.67) | 171.8 (147.02) |
| Median | 98.0 | 121.6 | 91.0 | 422.3 | 135.0 | 121.6 | 110.5 | 113.5 |
| Min - Max | 16 - 562 | 10 - 614 | 36 - 562 | 29 - 614 | 16 - 499 | 10 - 385 | 15 - 340 | 10 - 614 |
| 血清アミロイド A (mg/L) | | | | | | | | |
| n | 36 | 35 | 18 | 4 | 18 | 19 | 12 | 71 |
| Mean (SD) | 3191.0 (3172.78) | 2959.6 (2676.58) | 3550.4 (3351.99) | 5470.8 (3132.68) | 2831.7 (3035.78) | 2840.7 (2369.87) | 2310.8 (2738.65) | 3077.0 (2920.03) |
| Median | 2393.0 | 2731.0 | 2996.5 | 4611.5 | 1914.5 | 3201.0 | 677.0 | 2725.0 |
| Min - Max | 6 - 12000 | 24 - 9929 | 57 - 12000 | 2731 - 9929 | 6 - 12000 | 65 - 6618 | 24 - 8346 | 6 - 12000 |

| | 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 | Total |
| 項目 | N = 37 | N = 35 | N = 18 | N = 4 | N = 19 | N = 19 | N = 12 | N = 72 |
| 医師による全般評価 - n (%) | | | | | | | | |
| 症状なし | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 軽微 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 軽度 | 10 (27.0) | 7 (20.0) | 5 (27.8) | 1 (25.0) | 5 (26.3) | 4 (21.1) | 2 (16.7) | 17 (23.6) |
| 中等度 | 22 (59.5) | 21 (60.0) | 12 (66.7) | 2 (50.0) | 10 (52.6) | 13 (68.4) | 6 (50.0) | 43 (59.7) |
| 重度 | 5 (13.5) | 7 (20.0) | 1 (5.6) | 1 (25.0) | 4 (21.1) | 2 (10.5) | 4 (33.3) | 12 (16.7) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-3.1a，Table 14.1-3.2a
SD：標準偏差
遺伝子変異は，HIDS の原因遺伝子である MVK の有無を示した。
CRP は実施医療機関で測定した標準化された CRP を用いた。

- 投与中断・投与頻度低減期

SAF（非ランダム化群を除く）66 名の年齢［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。体重は 38.4（11.3～130.9） kg であった。女性の割合がやや高く（59.1%），ほとんどが白人（59 名）であった。

全員が MVK 遺伝子変異を有しており，最もよくみられた変異は V377I（77.3%），I268T（24.2%），V250I（4.5%）であった。ベースラインの HIDS 罹病期間は，9.8（2～45）年で，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。ベースラインの医師による全般評価は，ほとんどの被験者が軽度又は中等度であった。

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。

**Table 3-11 HIDS の主な人口統計学的特性及び疾患特性（N2301 試験：Week 40, SAF）**

| | 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 | Total |
| 項目 | N = 6 n (%) | N = 7 n (%) | N = 3 n (%) | N = 2 n (%) | N = 14 n (%) | N = 33 n (%) | N = 14 n (%) | N = 66 n (%) |
| 年齢 - n (%) | | | | | | | | |
| 2 歳以上 4 歳未満 | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 1 ( 3.0) | 3 (21.4) | 5 ( 7.6) |
| 4 歳以上 6 歳未満 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 7.1) | 6 (18.2) | 3 (21.4) | 10 (15.2) |
| 6 歳以上 12 歳未満 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (21.4) | 11 (33.3) | 4 (28.6) | 18 (27.3) |
| 12 歳以上 18 歳未満 | 2 (33.3) | 2 (28.6) | 2 (66.7) | 1 (50.0) | 5 (35.7) | 4 (12.1) | 3 (21.4) | 15 (22.7) |

| | 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 | Total |
| 項目 | N = 6<br>n (%) | N = 7<br>n (%) | N = 3<br>n (%) | N = 2<br>n (%) | N = 14<br>n (%) | N = 33<br>n (%) | N = 14<br>n (%) | N = 66<br>n (%) |
| 18 歳以上 65 歳未満 | 2 (33.3) | 2 (28.6) | 1 (33.3) | 0 ( 0.0) | 5 (35.7) | 11 (33.3) | 1 ( 7.1) | 18 (27.3) |
| 65 歳以上 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 年齢 (歳) | | | | | | | | |
| n | 6 | 7 | 3 | 2 | 14 | 33 | 14 | 66 |
| Mean (SD) | 18.2 (13.11) | 12.9 (9.37) | 24.0 (16.64) | 8.0 (8.49) | 19.1 (13.01) | 13.2 (9.02) | 8.5 (5.47) | 13.8 (10.38) |
| Median | 14.5 | 14.0 | 17.0 | 8.0 | 16.0 | 9.0 | 6.0 | 11.5 |
| Min - Max | 6 - 43 | 2 - 28 | 12 - 43 | 2 - 14 | 4 - 47 | 3 - 43 | 3 - 21 | 2 - 47 |
| 性別 - n (%) | | | | | | | | |
| 男性 | 1 (16.7) | 2 (28.6) | 0 ( 0.0) | 1 (50.0) | 3 (21.4) | 17 (51.5) | 6 (42.9) | 27 (40.9) |
| 女性 | 5 (83.3) | 5 (71.4) | 3 (100.0) | 1 (50.0) | 11 (78.6) | 16 (48.5) | 8 (57.1) | 39 (59.1) |
| 体重 (kg) | | | | | | | | |
| n | 6 | 7 | 3 | 2 | 14 | 33 | 14 | 66 |
| Mean (SD) | 51.3 (25.66) | 52.6 (41.21) | 65.0 (29.20) | 31.4 (28.35) | 54.7 (30.82) | 42.1 (21.91) | 28.5 (15.34) | 42.6 (24.78) |
| Median | 46.1 | 51.4 | 67.0 | 31.4 | 53.9 | 41.2 | 21.5 | 38.4 |
| Min - Max | 20.9 - 93.1 | 11.3 - 130.9 | 34.8 - 93.1 | 11.3 - 51.4 | 15.7 - 130.9 | 14.0 - 89.8 | 11.5 - 61.6 | 11.3 - 130.9 |
| 人種 - n (%) | | | | | | | | |
| Caucasian | 6 (100.0) | 7 (100.0) | 3 (100.0) | 2 (100.0) | 13 (92.9) | 29 (87.9) | 12 (85.7) | 59 (89.4) |
| Asian | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 7.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 1.5) |
| Other | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (12.1) | 2 (14.3) | 6 ( 9.1) |
| 遺伝子変異- n (%) | | | | | | | | |
| 有 | 6 (100.0) | 7 (100.0) | 3 (100.0) | 2 (100.0) | 14 (100.0) | 33 (100.0) | 14 (100.0) | 66 (100.0) |
| 無 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 遺伝子変異及びアリルのタイプ- n (%) | | | | | | | | |
| V377I | 6 (100.0) | 7 (100.0) | 3 (100.0) | 2 (100.0) | 8 (57.1) | 28 (84.8) | 10 (71.4) | 51 (77.3) |
| Homozygous | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (14.3) | 6 (18.2) | 2 (14.3) | 11 (16.7) |
| Heterozygous | 5 (83.3) | 7 (100.0) | 2 (66.7) | 2 (100.0) | 6 (42.9) | 22 (66.7) | 8 (57.1) | 40 (60.6) |
| I268T | 4 (66.7) | 2 (28.6) | 2 (66.7) | 1 (50.0) | 3 (21.4) | 8 (24.2) | 2 (14.3) | 16 (24.2) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Heterozygous | 4 (66.7) | 2 (28.6) | 2 (66.7) | 1 (50.0) | 3 (21.4) | 8 (24.2) | 2 (14.3) | 16 (24.2) |
| V250I | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (6.1) | 1 (7.1) | 3 (4.5) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.0) | 1 (7.1) | 2 (3.0) |
| Heterozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| Other | 1 (16.7) | 3 (42.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (71.4) | 20 (60.6) | 7 (50.0) | 37 (56.1) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (14.3) | 2 (6.1) | 2 (14.3) | 6 (9.1) |
| Heterozygous | 1 (16.7) | 3 (42.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (57.1) | 18 (54.5) | 5 (35.7) | 31 (47.0) |
| 罹病期間 (年) | | | | | | | | |
| n | 6 | 7 | 3 | 2 | 14 | 33 | 13 | 65 |
| Mean (SD) | 12.3 (5.34) | 10.4 (6.57) | 12.6 (4.18) | 8.8 (8.24) | 16.8 (12.70) | 12.4 (8.82) | 8.6 (5.92) | 12.5 (9.36) |
| Median | 11.4 | 7.9 | 11.6 | 8.8 | 13.4 | 8.5 | 5.8 | 9.8 |
| Min - Max | 5 - 20 | 3 - 19 | 9 - 17 | 3 - 15 | 4 - 45 | 3 - 43 | 2 - 21 | 2 - 45 |
| 1 年あたりの再燃回数 (回) | | | | | | | | |
| n | 6 | 7 | 3 | 2 | 14 | 33 | 14 | 66 |
| Mean (SD) | 12.2 (4.75) | 15.7 (6.97) | 10.7 (2.31) | 14.0 (14.14) | 13.5 (6.45) | 14.4 (6.76) | 15.9 (5.63) | 14.3 (6.46) |
| Median | 12.0 | 15.0 | 12.0 | 14.0 | 12.0 | 12.0 | 14.5 | 12.0 |

| 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 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q8w | Placebo | 150 mg q8w | Placebo | < 600 mg | 600 mg- < 1200 mg | ≥ 1200 mg | Total |
| | N = 6 n (%) | N = 7 n (%) | N = 3 n (%) | N = 2 n (%) | N = 14 n (%) | N = 33 n (%) | N = 14 n (%) | N = 66 n (%) |
| Min - Max | 8 - 21 | 4 - 24 | 8 - 12 | 4 - 24 | 5 - 24 | 4 - 24 | 6 - 25 | 4 - 25 |
| CRP (mg/L) | | | | | | | | |
| n | 6 | 7 | 3 | 2 | 14 | 33 | 14 | 66 |
| Mean (SD) | 102.9 (69.01) | 212.4 (173.48) | 77.8 (7.57) | 167.7 (113.99) | 164.2 (166.97) | 184.5 (153.11) | 144.3 (100.75) | 166.3 (141.36) |
| Median | 82.0 | 203.0 | 80.0 | 167.7 | 90.1 | 143.3 | 128.3 | 111.0 |
| Min - Max | 52 - 241 | 54 - 562 | 69 - 84 | 87 - 248 | 17 - 562 | 10 - 614 | 15 - 340 | 10 - 614 |
| 血清アミロイド A (mg/L) | | | | | | | | |
| n | 6 | 7 | 3 | 2 | 14 | 32 | 14 | 65 |
| Mean (SD) | 3606.8 (3028.99) | 5133.9 (4003.19) | 2959.0 (2156.06) | 5578.5 (1984.85) | 3315.0 (3502.09) | 2303.9 (2299.30) | 3543.6 (3611.03) | 2919.7 (2904.73) |
| Median | 3235.5 | 4175.0 | 3037.0 | 5578.5 | 2139.0 | 1511.0 | 2879.0 | 1797.0 |
| Min - Max | 600 - 8730 | 265 - 12000 | 765 - 5075 | 4175 - 6982 | 155 - 12000 | 24 - 8730 | 6 - 12000 | 6 - 12000 |
| 医師による全般評価- n (%) | | | | | | | | |
| 症状なし | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 軽微 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 軽度 | 2 (33.3) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (14.3) | 10 (30.3) | 4 (28.6) | 16 (24.2) |
| 中等度 | 4 (66.7) | 6 (85.7) | 3 (100.0) | 2 (100.0) | 10 (71.4) | 18 (54.5) | 6 (42.9) | 39 (59.1) |
| 重度 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (14.3) | 5 (15.2) | 4 (28.6) | 11 (16.7) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-3.1b，Table 14.1-3.2b
SD：標準偏差
遺伝子変異は，HIDS の原因遺伝子である MVK の有無を示した。
CRP は実施医療機関で測定した標準化された CRP を用いた。

### crFMF

- 二重盲検期

ランダム化された crFMF 患者は，全員が FMF の遺伝子学的及び過去に臨床的診断を有し，ベースラインに臨床的及び血清学的再燃が認められた。いずれの被験者もコルヒチン治療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。ランダム化された 63 名のうち，55 名（87.3%）が試験開始後もコルヒチン投与を継続した。

ランダム化された 63 名の年齢［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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1）。男女の割合がほぼ同じであり，ほとんどが白人（54 名）であった。

全員が MEFV 遺伝子変異を有しており，最もよくみられた変異は M694V（85.7%），M694I（11.1%），M680IGA（6.3%）であった。ベースラインの FMF 罹病期間は，14.7（1～46）年で，1 年あたりの再燃回数は 18.0（3～156）回であった。

標準化した CRP は 94.0（10～503） mg/L，血清アミロイド A は 600.0（6～10856） mg/L であり（CRP：150 mg q4w 群 120.0 mg/L，プラセボ群 79.7 mg/L，血清アミロイド A：746.0 mg/L，600.0 mg/L），基準値上限と比べて高かった。ベースラインの医師による全般評価は，ほとんどの被験者が中等度又は重度であった。

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みられなかった。

**Table 3-12 crFMF の主な人口統計学的特性及び疾患特性（N2301 試験：Week 16, RAN）**

| | 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 | Total |
| 項目 | N = 31<br>n (%) | N = 32<br>n (%) | N = 21<br>n (%) | N = 5<br>n (%) | N = 10<br>n (%) | N = 22<br>n (%) | N = 5<br>n (%) | N = 63<br>n (%) |
| 年齢 - n (%) | 1 (3.2) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| 2 歳以上 4 歳未満 | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 2 (3.2) |
| 4 歳以上 6 歳未満 | 7 (22.6) | 3 (9.4) | 6 (28.6) | 2 (40.0) | 1 (10.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 10 (15.9) |
| 6 歳以上 12 歳未満 | 5 (16.1) | 11 (34.4) | 3 (14.3) | 1 (20.0) | 2 (20.0) | 9 (40.9) | 1 (20.0) | 16 (25.4) |
| 12 歳以上 18 歳未満 | 17 (54.8) | 16 (50.0) | 11 (52.4) | 2 (40.0) | 6 (60.0) | 11 (50.0) | 3 (60.0) | 33 (52.4) |
| 18 歳以上 65 歳未満 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| 65 歳以上 | 1 (3.2) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| 年齢 (歳) | | | | | | | | |
| n | 31 | 32 | 21 | 5 | 10 | 22 | 5 | 63 |
| Mean (SD) | 22.5 (15.02) | 21.8 (13.38) | 21.9 (15.58) | 17.8 (10.47) | 23.6 (14.52) | 23.1 (14.42) | 20.2 (12.34) | 22.1 (14.10) |
| Median | 18.0 | 18.0 | 18.0 | 16.0 | 20.0 | 18.0 | 18.0 | 18.0 |
| Min - Max | 2 - 60 | 4 - 69 | 2 - 60 | 7 - 31 | 4 - 46 | 7 - 69 | 4 - 33 | 2 - 69 |
| 性別 - n (%) | | | | | | | | |
| 男性 | 17 (54.8) | 17 (53.1) | 13 (61.9) | 3 (60.0) | 4 (40.0) | 10 (45.5) | 4 (80.0) | 34 (54.0) |
| 女性 | 14 (45.2) | 15 (46.9) | 8 (38.1) | 2 (40.0) | 6 (60.0) | 12 (54.5) | 1 (20.0) | 29 (46.0) |
| 体重 (kg) | | | | | | | | |
| n | 31 | 32 | 21 | 5 | 10 | 22 | 5 | 63 |
| Mean (SD) | 55.4 (27.52) | 56.7 (22.35) | 50.4 (23.57) | 53.3 (36.51) | 65.9 (33.33) | 60.3 (19.28) | 44.2 (17.41) | 56.0 (24.83) |
| Median | 56.0 | 53.0 | 52.0 | 45.3 | 66.0 | 55.3 | 51.0 | 53.0 |
| Min - Max | 16.7 - 125.5 | 16.3 - 115.0 | 17.4 - 87.0 | 23.0 - 115.0 | 16.7 - 125.5 | 25.0 - 103.0 | 16.3 - 59.0 | 16.3 - 125.5 |
| 人種 - n (%) | | | | | | | | |
| Caucasian | 27 (87.1) | 27 (84.4) | 19 (90.5) | 5 (100.0) | 8 (80.0) | 19 (86.4) | 3 (60.0) | 54 (85.7) |
| Asian | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| Other | 4 (12.9) | 4 (12.5) | 2 (9.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 2 (9.1) | 2 (40.0) | 8 (12.7) |
| 遺伝子変異 - n (%) | | | | | | | | |
| 有 | 31 (100.0) | 32 (100.0) | 21 (100.0) | 5 (100.0) | 10 (100.0) | 22 (100.0) | 5 (100.0) | 63 (100.0) |
| 無 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 遺伝子変異及びアリルのタイプ - n (%) | | | | | | | | |
| M694V | 30 (96.8) | 24 (75.0) | 20 (95.2) | 3 (60.0) | 10 (100.0) | 17 (77.3) | 4 (80.0) | 54 (85.7) |
| Homozygous | 25 (80.6) | 18 (56.3) | 17 (81.0) | 2 (40.0) | 8 (80.0) | 13 (59.1) | 3 (60.0) | 43 (68.3) |
| Heterozygous | 5 (16.1) | 6 (18.8) | 3 (14.3) | 1 (20.0) | 2 (20.0) | 4 (18.2) | 1 (20.0) | 11 (17.5) |

| 項目 | 初回ランダム化時の投与群 | | 再燃なし | | 再燃あり | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | |
| | N = 31<br>n (%) | N = 32<br>n (%) | N = 21<br>n (%) | N = 5<br>n (%) | N = 10<br>n (%) | N = 22<br>n (%) | N = 5<br>n (%) | N = 63<br>n (%) |
| M694I | 3 (9.7) | 4 (12.5) | 2 (9.5) | 1 (20.0) | 1 (10.0) | 3 (13.6) | 0 (0.0) | 7 (11.1) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Heterozygous | 3 (9.7) | 4 (12.5) | 2 (9.5) | 1 (20.0) | 1 (10.0) | 3 (13.6) | 0 (0.0) | 7 (11.1) |
| M680IGA | 0 (0.0) | 4 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 3 (13.6) | 0 (0.0) | 4 (6.3) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 2 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 2 (3.2) |
| Heterozygous | 0 (0.0) | 2 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (3.2) |
| Other | 2 (6.5) | 5 (15.6) | 2 (9.5) | 2 (40.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 2 (40.0) | 7 (11.1) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Heterozygous | 2 (6.5) | 5 (15.6) | 2 (9.5) | 2 (40.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 2 (40.0) | 7 (11.1) |
| 罹病期間 (年) | | | | | | | | |
| n | 29 | 31 | 19 | 5 | 10 | 21 | 5 | 60 |
| Mean (SD) | 17.1 (11.17) | 15.1 (8.69) | 17.7 (12.31) | 14.4 (10.27) | 16.1 (9.12) | 15.1 (7.59) | 15.8 (13.10) | 16.1 (9.93) |
| Median | 15.4 | 13.3 | 13.4 | 16.1 | 15.9 | 13.3 | 12.2 | 14.7 |
| Min - Max | 1-46 | 3-32 | 3-46 | 3-29 | 1-32 | 4-32 | 4-32 | 1-46 |
| 1 年あたりの再燃回数 (回) | | | | | | | | |
| n | 31 | 32 | 21 | 5 | 10 | 22 | 5 | 63 |
| Mean (SD) | 27.9 (30.30) | 20.5 (13.17) | 22.0 (12.02) | 18.8 (7.66) | 40.2 (49.90) | 21.5 (14.99) | 18.0 (9.49) | 24.2 (23.34) |
| Median | 20.0 | 17.5 | 24.0 | 24.0 | 17.5 | 16.5 | 18.0 | 18.0 |
| Min - Max | 5 - 156 | 3 - 60 | 6 - 50 | 9 - 25 | 5 - 156 | 3 - 60 | 6 - 30 | 3 - 156 |
| CRP (mg/L) | | | | | | | | |
| n | 31 | 32 | 21 | 5 | 10 | 22 | 5 | 63 |
| Mean (SD) | 163.9 (134.75) | 118.2 (112.68) | 188.6 (147.13) | 65.7 (67.48) | 111.8 (89.33) | 136.7 (128.41) | 89.5 (30.20) | 140.7 (125.15) |
| Median | 120.0 | 79.7 | 131.3 | 46.0 | 81.8 | 87.8 | 83.0 | 94.0 |
| Min - Max | 20 - 503 | 10 - 480 | 20 - 503 | 14 - 184 | 23 - 278 | 10 - 480 | 64 - 140 | 10 - 503 |
| 血清アミロイド A (mg/L) | | | | | | | | |
| n | 31 | 32 | 21 | 5 | 10 | 22 | 5 | 63 |
| Mean (SD) | 1684.8 (2570.38) | 865.4 (1018.32) | 2056.0 (3049.97) | 521.4 (154.24) | 905.3 (595.41) | 954.1 (1158.49) | 819.0 (879.08) | 1268.6 (1971.26) |
| Median | 746.0 | 600.0 | 746.0 | 587.0 | 775.0 | 600.0 | 776.0 | 600.0 |
| Min - Max | 77 - 10856 | 6 - 3791 | 116 - 10856 | 281 - 675 | 77 - 2033 | 6 - 3791 | 6 - 2210 | 6 - 10856 |
| 医師による全般評価 - n (%) | | | | | | | | |
| 症状なし | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 軽微 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 軽度 | 3 (9.7) | 6 (18.8) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 5 (22.7) | 1 (20.0) | 9 (14.3) |
| 中等度 | 17 (54.8) | 19 (59.4) | 13 (61.9) | 4 (80.0) | 4 (40.0) | 13 (59.1) | 2 (40.0) | 36 (57.1) |
| 重度 | 11 (35.5) | 7 (21.9) | 7 (33.3) | 1 (20.0) | 4 (40.0) | 4 (18.2) | 2 (40.0) | 18 (28.6) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-3.1a，Table 14.1-3.2a
SD：標準偏差
遺伝子変異は，FMF の原因遺伝子である MEFV の有無を示した。
CRP は実施医療機関で測定した標準化された CRP を用いた。

- 投与中断・投与頻度低減期

SAF（非ランダム化群を除く）59 名の年齢［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。体重は 54.2（16.3～125.5） kg であった。男女の割合はほぼ同じであり，ほとんどが白人（50 名）であった。

全員が MEFV 遺伝子変異を有しており，最もよくみられた変異は M694V（88.1%），M694I（10.2%），A774S（5.1%）であった。ベースラインの FMF 罹病期間は，14.0（1～46）年で，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。ベースラインの医師による全般評価は，ほとんどの被験者が中等度又は重度であった。

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。

**Table 3-13 crFMF の主な人口統計学的特性及び疾患特性（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| | 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 | Total |
| 項目 | N = 9<br>n (%) | N = 10<br>n (%) | N = 7<br>n (%) | N = 3<br>n (%) | N = 27<br>n (%) | N = 16<br>n (%) | N = 5<br>n (%) | N = 59<br>n (%) |
| 年齢 - n (%) | | | | | | | | |
| 2 歳以上 4 歳未満 | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 3.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 1.7) |
| 4 歳以上 6 歳未満 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (40.0) | 2 ( 3.4) |
| 6 歳以上 12 歳未満 | 2 (22.2) | 4 (40.0) | 1 (14.3) | 1 (33.3) | 3 (11.1) | 3 (18.8) | 1 (20.0) | 9 (15.3) |
| 12 歳以上 18 歳未満 | 3 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 7 (25.9) | 5 (31.3) | 1 (20.0) | 15 (25.4) |
| 18 歳以上 65 歳未満 | 4 (44.4) | 5 (50.0) | 4 (57.1) | 2 (66.7) | 15 (55.6) | 8 (50.0) | 1 (20.0) | 31 (52.5) |
| 65 歳以上 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 3.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 1.7) |
| 年齢 (歳) | | | | | | | | |
| n | 9 | 10 | 7 | 3 | 27 | 16 | 5 | 59 |
| Mean (SD) | 21.1 (15.83) | 21.3 (17.49) | 23.7 (17.04) | 19.7 (8.39) | 24.8 (15.85) | 21.3 (12.51) | 9.6 (6.84) | 22.3 (14.40) |
| Median | 17 | 17 | 18 | 24 | 19 | 17.5 | 6 | 18 |
| Min - Max | 7 - 60 | 2 - 51 | 8 - 60 | 10 - 25 | 2 - 69 | 7 - 46 | 4 - 18 | 2 - 69 |
| 性別 - n (%) | | | | | | | | |
| 男性 | 3 (33.3) | 9 (90.0) | 2 (28.6) | 3 (100.0) | 14 (51.9) | 10 (62.5) | 3 (60.0) | 32 (54.2) |
| 女性 | 6 (66.7) | 1 (10.0) | 5 (71.4) | 0 ( 0.0) | 13 (48.1) | 6 (37.5) | 2 (40.0) | 27 (45.8) |
| 体重 (kg) | | | | | | | | |
| n | 9 | 10 | 7 | 3 | 27 | 16 | 5 | 59 |
| Mean (SD) | 49.6 (21.64) | 46.2 (25.12) | 53.1 (21.02) | 52.6 (20.52) | 57.9 (21.98) | 56.4 (23.95) | 46.0 (46.22) | 55.7 (24.19) |
| Median | 52 | 41 | 52 | 45 | 58.2 | 56.1 | 24 | 54.2 |
| Min - Max | 17.4 - 85.6 | 17.5 - 83.4 | 17.4 - 85.6 | 36.9 - 75.8 | 17.5 - 103.0 | 18.5 - 106.3 | 16.3 - 125.5 | 16.3 - 125.5 |

| | 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 | Total |
| 項目 | N = 9<br>n (%) | N = 10<br>n (%) | N = 7<br>n (%) | N = 3<br>n (%) | N = 27<br>n (%) | N = 16<br>n (%) | N = 5<br>n (%) | N = 59<br>n (%) |
| 人種 - n (%) | | | | | | | | |
| Caucasian | 8 (88.9) | 9 (90.0) | 6 (85.7) | 3 (100.0) | 23 (85.2) | 12 (75.0) | 5 (100.0) | 50 (84.7) |
| Asian | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Other | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 1 (14.3) | 0 ( 0.0) | 3 (11.1) | 4 (25.0) | 0 ( 0.0) | 8 (13.6) |
| 遺伝子変異- n (%) | | | | | | | | |
| 有 | 9 (100.0) | 10 (100.0) | 7 (100.0) | 3 (100.0) | 27 (100.0) | 16 (100.0) | 5 (100.0) | 59 (100.0) |
| 無 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 遺伝子変異及びアリルのタイプ- n (%) | | | | | | | | |
| M694V | 9 (100.0) | 9 (90.0) | 7 (100.0) | 3 (100.0) | 22 (81.5) | 14 (87.5) | 5 (100.0) | 52 (88.1) |
| Homozygous | 7 (77.8) | 8 (80.0) | 5 (71.4) | 2 (66.7) | 18 (66.7) | 11 (68.8) | 5 (100.0) | 42 (71.2) |
| Heterozygous | 2 (22.2) | 1 (10.0) | 2 (28.6) | 1 (33.3) | 4 (14.8) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 10 (16.9) |
| M694I | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 3 (11.1) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 6 (10.2) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Heterozygous | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 3 (11.1) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 6 (10.2) |
| A744S | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.7) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 3 (5.1) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Heterozygous | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.7) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 3 (5.1) |
| Other | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 4 (14.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (8.5) |
| Homozygous | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Heterozygous | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 3 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (6.8) |
| 罹病期間 (年) | | | | | | | | |
| n | 7 | 10 | 6 | 3 | 26 | 15 | 5 | 56 |
| Mean (SD) | 16.8 (14.78) | 16.9 (12.10) | 18.7 (15.19) | 15.8 (6.17) | 18.5 (10.18) | 12.8 (7.44) | 7.9 (6.87) | 16.0 (10.04) |
| Median | 11.1 | 12.6 | 12.2 | 15.4 | 16.3 | 12.2 | 4.2 | 14 |
| Min - Max | 5 - 46 | 3 - 37 | 6 - 46 | 10 - 22 | 3 - 37 | 3 - 24 | 1 - 16 | 1 - 46 |
| 1 年あたりの再燃回数 (回) | | | | | | | | |
| n | 9 | 10 | 7 | 3 | 27 | 16 | 5 | 59 |
| Mean (SD) | 24.9 (13.07) | 17.9 (7.49) | 26.1 (14.68) | 18.0 (10.39) | 20.3 (12.43) | 30.2 (36.34) | 31.8 (40.78) | 24.4 (24.05) |
| Median | 24 | 17.5 | 25 | 12 | 17 | 20.5 | 18 | 18 |
| Min - Max | 6 - 50 | 6 - 30 | 6 - 50 | 12 - 30 | 3 - 60 | 3 - 156 | 5 - 104 | 3 - 156 |
| CRP (mg/L) | | | | | | | | |
| n | 9 | 10 | 7 | 3 | 27 | 16 | 5 | 59 |
| Mean (SD) | 247.9 (188.38) | 145.5 (96.30) | 301.9 (178.91) | 102.2 (34.92) | 131.7 (123.51) | 118.1 (85.46) | 130.3 (86.56) | 145.5 (126.77) |
| Median | 126 | 131.9 | 348.1 | 110 | 83 | 79.8 | 113.2 | 110 |
| Min - Max | 55 - 503 | 20 - 279 | 112 - 503 | 64 - 133 | 10 - 480 | 23 - 278 | 64 - 278 | 10 - 503 |
| 血清アミロイド A (mg/L) | | | | | | | | |
| n | 9 | 10 | 7 | 3 | 27 | 16 | 5 | 59 |
| Mean (SD) | 2068.9 (3513.91) | 2203.9 (3086.90) | 2538.6 (3910.89) | 782.7 (774.33) | 1386.0 (2140.67) | 908.3 (823.16) | 837.8 (581.95) | 1315.2 (2029.46) |
| Median | 600 | 1125 | 600 | 600 | 639 | 688 | 636 | 636 |
| Min - Max | 200 - 10856 | 116 - 10166 | 200 - 10856 | 116 - 1632 | 6 - 10166 | 6 - 3300 | 133 - 1640 | 6 - 10856 |
| 医師による全般評価- n (%) | | | | | | | | |
| 症状なし | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

| | 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 | Total |
| 項目 | N = 9<br>n (%) | N = 10<br>n (%) | N = 7<br>n (%) | N = 3<br>n (%) | N = 27<br>n (%) | N = 16<br>n (%) | N = 5<br>n (%) | N = 59<br>n (%) |
| 軽微 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 軽度 | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 5 (18.5) | 1 (6.3) | 2 (40.0) | 9 (15.3) |
| 中等度 | 4 (44.4) | 8 (80.0) | 2 (28.6) | 2 (66.7) | 17 (63.0) | 10 (62.5) | 1 (20.0) | 33 (55.9) |
| 重度 | 4 (44.4) | 2 (20.0) | 4 (57.1) | 1 (33.3) | 5 (18.5) | 5 (31.3) | 2 (40.0) | 17 (28.8) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-3.1b，Table 14.1-3.2b
SD：標準偏差
遺伝子変異は，FMF の原因遺伝子である MEFV の有無を示した。
CRP は実施医療機関で測定した標準化された CRP を用いた。

### 3.1.3.2 非対照試験

#### TRAPS（D2203 試験）

ベースラインでの年齢の中央値（最小値～最大値，以下同様）は 39.15（7.0～77.8）歳であり，18 歳未満は 6 名であった。体重の中央値は 64.90（21.4～112.2） kg であり，40 kg 以下の患者は 1 名であった。男性の割合が高く（65.0%，13/20 名），ほとんど（19 名）が白人であった（5.3.5.2-1-D2203 試験-Table 14.1-3.1，Listing 16.2.5-1.1）。

ベースラインの TRAPS 罹病期間［中央値（最小値～最大値），以下同様］は 3.706（0.01～11.66）年で，全員が TNFRSF1A 遺伝子の変異を有し，11 名が慢性の TRAPS 患者，9 名が反復性の TRAPS 患者であった。反復性の TRAPS 患者の 1 年あたりの再燃回数は 10（7～12）回，1 回あたりの再燃期間は 10（8～20）日であった。ベースラインの体温の中央値は正常であったが，CRP は 124.8（6～564） mg/L，血清アミロイド A は 198.00（16.4～2270.0） mg/L であり，基準値上限と比べて高かった（5.3.5.2-1-D2203 試験-Table 14.1-3.2）。ベースラインの医師による疾患活動性の全般評価は，ほとんど（19 名）の患者が軽度又は中等度であった。

#### HIDS（D2402 試験）

ベースラインでの年齢の中央値（最小値～最大値，以下同様）は，17.3（5～29）歳であり，18 歳未満は 6 名であった。体重の中央値は 48.0（18～73） kg であり，40 kg 以下の患者は 2 名であった。女性の割合は 66.7%（6 名）と高く，全員が白人であった。HIDS の罹病期間は 4.1（1～25）年であった（5.3.5.2-3-D2402 試験-Table 11-2，Table 14.1-3，Listing 16.2.9-11）。

#### crFMF（D2204 試験，DTR01 試験）

D2204 試験でのベースラインでの年齢の中央値（最小値～最大値，以下同様）は 9.5（6.8～14.9）歳であり，全員が 15 歳未満であった。男性の割合が高く（71%，5 名），全員が白人であった。体重は 26（19～68） kg であり，ほとんど（6 名）の患者が 40 kg 以下であった（5.3.5.2-2-D2204 試験-Table 13，Listing 2.1）。

DTR01 試験でのベースラインでの年齢の中央値（最小値～最大値，以下同様）は，22.00（12.00～34.00）歳，18 歳未満は 1 名のみであった。体重の中央値（最小値～最大値）は，60.00（45.00～95.00） kg であり，9 名全員が 40 kg を超えていた。女性の割合が高く（77.8%，7 名），全員が白人であった（5.3.5.2-4-DTR01 試験-Table 13）。

## 3.2 全有効性試験の結果の比較検討

### 3.2.1 比較対照試験（N2301 試験）

TRAPS，HIDS，crFMF の順にランダム化群の有効性の結果を提示する。非ランダム化群の 2 歳未満，non-exon10 crFMF 患者の有効性の結果は，3.3.1 項，3.3.4 項に，日本人被験者の有効性の結果は 3.3.5 項に示した。

二重盲検期の主要評価項目及び副次評価項目の結果は，初回ランダム化時の投与群（150 mg q4w 群，プラセボ群）に基づき評価し，探索評価項目は，初回ランダム化時の投与群別に加え，二重盲検期の投与別に評価した（Table 1-8）。

投与中断・投与頻度低減期の副次評価項目の結果は，再ランダム化時の投与群別（150 mg q8w 群又はプラセボ群）に評価した。探索的評価項目は，再ランダム化時の投与群別に加え，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）に評価した。

本項では，特に記載のない限り，FAS での結果を示した。

#### 3.2.1.1 TRAPS

##### 3.2.1.1.1 寛解及び再燃（二重盲検期）

**主要評価項目：寛解率**

Week 16 に寛解が得られた TRAPS 被験者の割合（寛解率，Day 15 に index flare の寛解が得られ，かつ Week 16 までに再燃を認めなかった被験者の割合）を Table 3-14 に示す。

寛解率についてプラセボに対するカナキヌマブの優越性が示され，主要目的が達成された。

Week 16 に寛解が得られた TRAPS 被験者の割合は，150 mg q4w 群で 45.45%（10/22 名），プラセボ群で 8.33%（2/24 名）であり，寛解率のリスク差（投与群間差）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，群間比較の結果，群間で有意な差が認められた（p = 0.0050，Fisher's exact 検定）。

**Table 3-14 Week 16 に寛解が得られた TRAPS 被験者の割合（N2301 試験，FAS）**

| | 150 mg q4w 群 | | プラセボ群 | | 投与群間比較 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 主要評価項目 | n/M (%) | 95% CI | n/M (%) | 95% CI | リスク差 (95% CI) | オッズ比 (95% CI) | 片側 p 値 |
| 寛解率 | 10/22 (45.45) | (24.39, 67.79) | 2/24 (8.33) | (1.03, 27.00) | 0.37 (0.08, 0.61) | 9.17 (1.51, 94.61) | 0.0050* |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.1
n：寛解が得られた被験者数，M：評価可能被験者数
CI：信頼区間
*：Fisher's exact 検定に基づき解析した結果，有意水準 0.025（片側）で有意

主要評価項目に対する補助的解析及び 5 つの感度分析を Fisher's exact 検定を用いて実施した（Table 1-10）。

補助的解析で，主要評価項目に対し，PPS（150 mg q4w 群 20 名，プラセボ群 21 名）を解析対象集団として実施した群間比較の結果，FAS と同様に群間で有意な差が認められた［リスク差：40%，オッズ比（95%信頼区間）：9.50（1.50～99.69），p = 0.0054］（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.2）。また，主要評価項目に対し，CRP の代わりに血清アミロイド A を index flare の寛解及び再燃の定義として用い，FAS を解析対象集団として実施した群間比較の結果は，CRP を用いた結果と同様に，群間で有意な差が認められ［リスク差：37%，オッズ比（95%信頼区間）：15.92（1.75～727.36），p = 0.0031］，PPS でも同様であった［リスク差：40%，オッズ比（95%信頼区間）：16.36（1.74～752.01），p = 0.0033］（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.4，Table 14.2-1.5）。

事前に計画した 3 つの感度分析の結果，いずれもプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で寛解率が高く，主解析と同様の結果が確認された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.6，Table 14.2-1.7，Table 14.2-1.8）。また，データベース固定後に計画した 2 つの感度分析の結果でも，主解析と同様の結果が確認された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.13，Table 14.2-1.14）。

### Index flare の寛解

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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.9）。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，非寛解例として取り扱った。

### 再燃

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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.18a）。なお，これらの被験者は主解析で非寛解例として扱った。

### 3.2.1.1.2 臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化（二重盲検期）

**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**

Week 16 の臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化の結果を Table 3-15 に示す。いずれの副次評価項目でもプラセボに対するカナキヌマブの優越性が示された。

Week 16 に臨床的寛解が得られた被験者の割合は，150 mg q4w 群で 45.45%（10/22 名），プラセボ群で 4.17%（1/24 名），血清学的寛解が得られた被験者の割合は，150 mg q4w 群で 36.36%（8/22 名），プラセボ群で 8.33%（2/24 名），血清アミロイド A の正常化が認められた被験者の割合は，150 mg q4w 群で 27.27%（6/22 名），プラセボ群で 0.00%（0/24）であり，いずれもプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で有意に高かった。

**Table 3-15 Week 16 の 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：FAS）**

| | 150 mg q4w 群 | | プラセボ群 | | 投与群間比較 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 副次評価項目 | n/M (%) | 95% CI | n/M (%) | 95% CI | リスク差 (95% CI) | オッズ比 (95% CI) | 片側 p 値 |
| 臨床的寛解（医師による全般評価が軽微以下） | 10/22 (45.45) | (24.39, 67.79) | 1/24 (4.17) | (0.11, 21.12) | 0.41 (0.13, 0.65) | 23.79 (2.52, 224.86) | 0.0028* |
| 血清学的寛解（CRP 10 mg/L 以下） | 8/22 (36.36) | (17.20, 59.34) | 2/24 (8.33) | (1.03, 27.00) | 0.28 (−0.01, 0.54) | 6.64 (1.20, 36.57) | 0.0149* |
| 血清アミロイド A の正常化（10 mg/L 以下） | 6/22 (27.27) | (10.73, 50.22) | 0/24 (0.00) | (0.00, 14.25) | 0.27 (−0.01, 0.54) | 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，Table ADAR015-1.1，Table ADAR015-1.2，Table ADAR015-1.3
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

### 3.2.1.1.3 寛解及び再燃（投与中断・投与頻度低減期）

**副次評価項目：Week 40 の寛解率**

Re-RAN での Week 40 に寛解が得られた TRAPS 被験者の割合を Table 3-16 に示す。

被験者数は 150 mg q8w 群で 4 名，プラセボ群で 5 名と少なかった。Week 40 に寛解が得られた被験者数は，150 mg q8w 群で 3 名（75.0%），プラセボ群で 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）。

**Table 3-16 Week 40 に寛解が得られた TRAPS 被験者の割合（N2301 試験，Re-RAN）**

| | 150 mg q8w 群 | | プラセボ群 | | 投与群間比較 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 副次評価項目 | n/M (%) | 95% CI | n/M (%) | 95% CI | リスク差 (95% CI) | オッズ比 (95% CI) | 片側 p 値* |
| 寛解率 | 3/4 (75.0) | (19.4, 99.4) | 2/5 (40.0) | (5.3, 85.3) | 0.35 (−0.36, 0.84) | 4.50 (0.15, 313.49) | 0.3571 |

Source: 5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-2.8
n：寛解が得られた被験者数，M：評価可能被験者数
CI：信頼区間
*：Fisher's exact 検定に基づき解析した結果，有意水準 0.025（片側）で有意

**再燃**

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。

累積投与量別では，600 mg 未満で 3 名（17.6%），600 mg 以上 1200 mg 未満で 5 名（27.8%）が再燃した。再燃回数は，600 mg 未満で 1 回が 3 名，600 mg 以上 1200 mg 未満で 1 回が 3 名，2 回が 2 名であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.18b）。

用法用量別再燃回数の結果は 4.1.2 項に示す。

**再燃するまでの期間**

150 mg q8w 群では投与中断・投与頻度低減期開始後 24 週以降に 1 名が再燃し，プラセボ群では投与中断・投与頻度低減期開始後 12～16 週に 2 名が，20～24 週に 1 名が再燃した（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.13）。

### 3.2.1.1.4 盲検下での追加投与

Day 8～28 に盲検下での追加投与を受けた被験者数は 150 mg q4w 群で 8 名（36.36%），プラセボ群で 18 名（75.0%）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で少なかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.11）。このうち，Day 15 より前に盲検下での追加投与を受けた被験者は 150 mg q4w 群で 4 名，プラセボ群で 9 名であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1）。

### 3.2.1.1.5 炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A）

1.2.1 項に示した二重盲検期の探索的評価項目では，初回ランダム化時の投与群別に加え，二重盲検期の投与方法別に集計している（Table 1-8）。前項に示した通り，Day 8～28 に盲検下の追加投与を受けた被験者が 150 mg q4w 群で約 4 割，プラセボ群で約 8 割とプラセボ群に多く，特に Day 15 までに盲検下の追加投与を受けた被験者がプラセボ群で約 4 割と多かった。このため，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）で比較するのは困難であることから，本書では，カナキヌマブ 150 mg 投与例として，主に 150 mg q4w 群，

150 mg q4w 継続，及びプラセボ-150 mg q4w 増量の結果を示し，プラセボ群の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

投与中断・投与頻度低減期に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の割合は 4 割（2/5 名）であった。このため，本書では，主に，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）の結果を示した。

**CRP**

- 二重盲検期

CRP は，150 mg q4w 群で治験薬投与開始後にベースラインと比べて減少した。CRP の減少は Day 15 までに認められ，二重盲検期最終評価時点（Week 17）まで維持された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.1a）。

150 mg q4w 群（22 名）の CRP の中央値［（最小値～最大値），以下同様］は，ベースラインの 135.1（13.0～855.0） mg/L から，Day 15 で 6.0（1.0～162.0） mg/L に減少し，Week 17 まで 4.8（0.0～51.0） mg/L と大きな変動はなかった。Day 15，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 59.1%（13 名），77.3%（17 名）であった。

増量有無別では，Week 17 の CRP の中央値は，150 mg q4w 継続で 5.0（0.5～41.0）mg/L，プラセボ-150 mg q4w 増量で 1.5（0.0～42.3）mg/L であった。Week 17 に CRP が 10 mg/L 以下であった被験者の割合は，150 mg q4w 継続で 72.7%（8/11 名），プラセボ-150 mg q4w 増量で 89.5%（17/19 名）であった。

- 投与中断・投与頻度低減期

CRP は，ランダム化群でカナキヌマブが投与された被験者（すなわち，二重盲検期にランダム化され，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（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.1b）。

150 mg q8w 群の 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，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いずれも 75.0%（3/4 名）であった。

累積投与量別の CRP は，600 mg 未満の 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 未満ではそれぞれ 4.30（0.0～151.1） mg/L，5.10（0.5～65.0） mg/L であり，いずれの累積投与量でも投与中断・投与頻度低減期を通じて正常範囲内を維持した。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%（15/17 名），600 mg 以上 1200 mg 未満ではそれぞれ 77.8%（14/18 名），66.7%（12/18 名）であった。

**血清アミロイド A**

- 二重盲検期

血清アミロイド A は，150 mg q4w 群で治験薬投与開始後にベースラインと比べ減少した。血清アミロイド A の減少は Day 15 までに認められ，二重盲検期最終評価時点（Week 17）まで維持された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.2a）。

150 mg q4w 群の血清アミロイド A の中央値（最小値～最大値）は，ベースラインの 1200.0（4.0～8977.0） mg/L から，Day 15 で 15.0（4.0～2846.0） mg/L までに大きく減少し，Week 17 まで 12.5（4.0～2529.0） mg/L と大きな変動はなかった。Day 15，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それぞれ 9 名（40.9%），8 名（36.4%）であった。

増量有無別では，Week 17 の血清アミロイド A は，150 mg q4w 継続で 5.0（4.0～2529.0） mg/L，プラセボ-150 mg q4w 増量で 5.0（4.0～399.0） mg/L であった。Week 17 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，150 mg q4w 継続で 54.5%（6/11 名），プラセボ-150 mg q4w 増量で 42.1%（8/19 名）であった。

- 投与中断・投与頻度低減期

血清アミロイド A は，ランダム化群でカナキヌマブが投与された被験者で投与中断・投与頻度低減期を通じてほとんど変動しなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.2b）。

150 mg q8w 群の血清アミロイド 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。Week 17，Week 41 に血清アミロイド A が 10 mg/L 以下（正常範囲内）であった被験者の割合はいずれも 50.0%（2/4 名）であった。

累積投与量別では，600 mg 未満の 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 未満ではそれぞれ 15.50（4.0～4347.0） mg/L，6.50（4.0～99.0） mg/L であり，いずれの累積投与量でも投与中断・投与頻度低減期を通じて大きな変動はなかった。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%（10/17 名），47.1%（8/17 名），600 mg 以上 1200 mg 未満ではそれぞれ 27.8%（5/18 名），44.4%（8/18 名）であった。

### 3.2.1.1.6 疾患活動性又は症状の評価

**医師による全般評価**

- 二重盲検期

150 mg q4w 群の医師による全般評価を Table 3-17 に示す。

医師による全般評価は，150 mg q4w 群で治験薬投与開始後にベースラインと比べて改善した。ベースラインで半数以上の被験者が中等度又は重度であったが Day 15 には症状なし又は軽微に改善し，二重盲検期最終評価時点（Week 17）まで改善が維持された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.3a）。

150 mg q4w 群でのベースラインの医師による全般評価は軽度 9 名（40.9%），中等度 11 名（50.0%），重度 2 名（9.1%）であった。治験薬投与後，Day 15 で軽微以下の被験者の割合が81.8%となり（症状なし 14 名，軽微 4 名），Week 17 までその割合（81.8%）が維持された（症状なし 14 名，軽微 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。

**Table 3-17 TRAPS の 150 mg q4w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 16，FAS）**

| | | | 医師による全般評価 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 評価時点 | 評価例数 | 症状なし n (%) | 軽微 n (%) | 軽度 n (%) | 中等度 n (%) | 重度 n (%) |
| 150 mg q4w | 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

Week 16 の医師による全般評価が症状なしの被験者の割合は 150 mg q4w 群で 36.36%（8/22 名），プラセボ群で 0.00%（0/24 名）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で約 36%高かった（p = 0.0012，Fisher's exact 検定）（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2.3-4）。

- 投与中断・投与頻度低減期

150 mg q8w 群の医師による全般評価を Table 3-18 に示す。

150 mg q8w 群で Week 25 に 1 名が軽度であった以外は，いずれの評価時点でも全員が軽微以下であった。

累積投与量別では，ほとんどの被験者が，投与中断・投与頻度低減期を通じて軽微以下であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.3b）。

**Table 3-18 TRAPS の 150 mg q8w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 40，FAS）**

| | | | 医師による全般評価 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 評価時点 | 評価例数 | 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

### 患者による全般評価

患者による全般評価スコアは，150 mg q4w 群で治験薬投与開始後にベースラインと比べて改善した。150 mg q4w 群では，Day 15 のスコアはベースラインから低下（改善）し，Week 16 まで低下が維持された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.5a）。

Week 16 の患者による全般評価スコアが 1 未満の被験者の割合は 150 mg q4w 群で 31.82%（7/22 名），プラセボ群で 4.17%（1/24 名）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で約 28%高かった（p =0.0197，Fisher's exact 検定）（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2.3-6）。

投与中断・投与頻度低減期の患者による全般評価は，再ランダム化又は非盲検下でカナキヌマブが投与された被験者のほとんどの評価時点で 1 未満であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.5b）。

### 3.2.1.1.7 発熱

3.2.1.1.5 項に示した通り，プラセボ群にカナキヌマブを追加投与又はカナキヌマブへ切り替えた被験者が含まれているため，データ解釈には留意する必要がある。

ベースラインに発熱が 38℃ 以上あった被験者（150 mg q4w 群：9 名，プラセボ群：10 名）に対する，Kaplan-Meier 法で推定したベースラインの発熱が消失するまでの期間の中央値（95%信頼区間）は 150 mg q4w 群で 2.0（2.0～6.0）日，プラセボ群で 3.5（2.0～13.0）日（ハザード比：2.55，95%信頼区間 0.90～7.25，p = 0.0393）であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.16，Table 14.2-1.17）。

投与中断・投与頻度低減期の発熱の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

### 3.2.1.1.8 患者報告アウトカム

3.2.1.1.5 項に示した通り，主にカナキヌマブ 150 mg 投与例として，150 mg q4w 群，150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量，及びプラセボ-150 mg q4w 増量の結果を示し，プラセボ群の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

二重盲検期の 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 スコアを Table 3-19 に示す。

3.2.1.1.5 項に示した通り，主に，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）の要約を示し，詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。被験者数が少なく，特に 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。

投与中断・投与頻度低減期の 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 スコアを Table 3-20 に示す。

#### CHQ-PF50

- 二重盲検期

150 mg q4w 群の CHQ-PF50 の身体的健康スコアは，治験薬投与開始後にベースラインと比べ増加（改善）した。身体的健康スコアは，Day 29 に増加し，二重盲検期最終評価時点（Week 17）まで増加が継続した。心理社会的健康スコアは，治験薬投与開始後，大きな変化はなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.16，Table 14.2-3.16a）。

150 mg q4w 群の身体的健康スコア［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，ベースラインの 30.8（5.4～50.9）から Day 29 で 38.5（1.3～53.1）と増加し，Week 17 では 49.2（6.2～56.2）とさらに増加した。Week 17 のベースラインからの変化量（中央値）は 14.2（−3.6～45.6）であった。

150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量，プラセボ-150 mg q4w 増量の Week 17 の身体的健康スコアの変化量はそれぞれ 9.0（−3.6～28.2），14.2（2.0～45.6），15.6（5.4～36.0）であった。

150 mg q4w 群の心理社会的健康スコアは，ベースラインの 48.6（39.1～64.2）から Day 29 で 47.6（20.3～65.7），Week 17 では 55.2（15.0～61.5）であり，Week 17 のベースラインからの変化量（中央値）は−0.4（−24.1～11.5）であった。

- 投与中断・投与頻度低減期

150 mg q8w 群の身体的健康スコア（中央値の変化量）は，Week 17 から Week 41 で変化なく，心理社会的健康スコアも同様に，Week 17 から Week 41 で変化はなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.16b）。

累積投与量別の身体的健康スコア（中央値の変化量）は，600 mg 未満で Week 17 から Week 41 で変化なく，600 mg 以上 1200 mg 未満でわずかに増加（改善）した。心理社会的健康スコアは，600 mg 未満では Week 17 から Week 41 で増加し，600 mg 以上 1200 mg 未満では変化はなかった。

**SF-12**

- 二重盲検期

150 mg q4w 群の SF-12 の身体的及び精神的スコアは，治験薬投与開始後（Day 29）にベースラインと比べ増加（改善）し，身体的スコアは，二重盲検期最終評価時点（Week 17）まで増加が継続した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.15，Table 14.2-3.15a）。

150 mg q4w 群の身体的スコア［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，ベースラインの 36.12（17.2～54.8）から Day 29 で 47.55（26.7～64.0）と増加し，Week 17 では 50.36（38.1～62.5）と大きな変化はなかった。Week 17 のベースラインからの変化量（中央値）は 13.72（2.0～21.8）であった。

150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量，プラセボ-150 mg q4w 増量の Week 17 の身体的スコアの変化量はそれぞれ 13.72（4.9～21.8），11.88（2.0～21.8），18.02（−2.5～26.7）であった。

150 mg q4w 群の精神的スコアは，ベースラインの 40.20（19.7～56.5）から Day 29 で 48.61（26.6～57.3）と増加したが，Week 17 では 40.83（29.2～56.8）と低下した。Week 17 のベースラインからの変化量（中央値）は 3.05（−5.5～11.8）であった。

- 投与中断・投与頻度低減期

150 mg q8w 群の身体的スコア（中央値の変化量）は，Week 17 から Week 41 で減少（悪化）した。精神的スコアは，Week 17 から Week 41 でわずかに増加（改善）した（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.16b）。

累積投与量別の身体的スコア（中央値の変化量）は，600 mg 未満では Week 17 と比べて Week 41 でわずかに減少（悪化）した。600 mg 以上 1200 mg 未満では Week 17 から Week 41 で変化はなかった。精神的スコアは，600 mg 未満では Week 17 から Week 41 で減少（悪化）し，600 mg 以上 1200 mg 未満でわずかに増加（改善）した。

**AIDAI**

- 二重盲検期

150 mg q4w 群の AIDAI スコアは，治験薬投与開始後にベースラインと比べ減少（改善）した。AIDAI スコアは Week 2 から減少し，Week 16 まで大きな変化なく維持された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.12，Table 14.2-3.12a）。

150 mg q4w 群の AIDAI スコア［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，ベースラインの 3.714（0.00～8.50）から Week 2 で 2.000（0.00～8.00），Week 3 で 0.429（0.00～4.71）と低下し，Week 16 まで大きな変化はなかった［0.619（0.00～6.71）］。Week 16 の AIDAI スコアの変化量（中央値）は−2.13（−4.63～2.71）であった。

150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量，プラセボ-150 mg q4w 増量の Week 16 の AIDAI スコアのベースラインからの変化量（中央値）はそれぞれ−2.05（−4.63～0.00），−2.22（−3.96～2.71），−1.21（−4.16～0.50）となり，ベースラインと比べ大きな変化はなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.12）。

- 投与中断・投与頻度低減期

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 とした。

150 mg q8w 群の AIDAI スコア（中央値）は，Month 5 と Month 9 で大きな変化はなかった。

累積用量別では，600 mg 未満の AIDAI スコア（中央値）が Month 5 から Month 9 で減少（改善）し，600 mg 以上 1200 mg 未満では，Month 5 から Month 9 で増加（悪化）した。

**Table 3-19 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<br>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（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 |

| 評価項目<br>評価時点 | 初回ランダム化時の投与群 | 再燃なし | 再燃あり | |
|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q4w 群 | 150 mg q4w 継続 | 150-300 mg q4w 増量 | プラセボ-150 mg q4w 増量 |
| ベースライン（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（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
AIDAI は，被験者本人が毎日入力し，週ごとに 7 日間の平均スコアを算出した。
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。

## Table 3-20 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<br>評価時点 | 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 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。

## 3.2.1.2 HIDS

### 3.2.1.2.1 寛解及び再燃（二重盲検期）

**主要評価項目：寛解率**

Week 16 に寛解が得られた HIDS 被験者の割合を Table 3-21 に示す。

寛解率についてプラセボに対するカナキヌマブの優越性が示され，主要目的が達成された。

Week 16 に寛解が得られた HIDS 被験者の割合は，150 mg q4w 群で 35.14%（13/37 名），プラセボ群で 5.71%（2/35 名）であり，寛解率のリスク差（投与群間差）は 29%であった。プラセボ群に対する 150 mg q4w のオッズ比（95%信頼区間）は 8.94（1.72～86.41）であり，群間比較の結果，群間で有意な差が認められた（p = 0.0020，Fisher's exact 検定）。

**Table 3-21 Week 16 に寛解が得られた HIDS 被験者の割合（N2301 試験，FAS）**

| | 150 mg q4w 群 | | プラセボ群 | | 投与群間比較 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 主要評価項目 | n/M (%) | 95% CI | n/M (%) | 95% CI | リスク差 (95% CI) | オッズ比 (95% CI) | 片側 p 値 |
| 寛解率 | 13/37 (35.14) | (20.21, 52.54) | 2/35 (5.71) | (0.70, 19.16) | 0.29 (0.06, 0.50) | 8.94 (1.72, 86.41) | 0.0020* |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.1
n：寛解が得られた被験者数，M：評価可能被験者数
CI：信頼区間
*：Fisher's exact 検定に基づき解析した結果，有意水準 0.025（片側）で有意

主要評価項目に対する補助的解析及び 5 つの感度分析を Fisher's exact 検定を用いて実施した（Table 1-10）。

補助的解析で，主要評価項目に対し，PPS（150 mg q4w 群 33 名，プラセボ群 31 名）を解析対象集団として実施した群間比較の結果は FAS と同様に群間で有意な差が認められた［リスク差：30%，オッズ比（95%信頼区間）：8.29（1.54～81.38），p = 0.0038］（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.2）。主要評価項目に対し，CRP の代わりに血清アミロイド A を index flare の寛解及び再燃の定義として用い，FAS を解析対象集団として実施した群間比較の結果は，CRP を用いた結果と同様に，群間で有意な差が認められ［リスク差：32%，オッズ比（95%信頼区間）：18.42（2.38～805.05），p = 0.0004］，PPS でも同様であった［リスク差：33%，オッズ比（95%信頼区間）：17.14（2.15～756.57），p = 0.0009］（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.4，Table 14.2-1.5）。

事前に計画した 3 つの感度分析（Table 1-10）の結果，いずれもプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で寛解率が高く，主解析と同様の結果が確認された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.6，Table 14.2-1.7，Table 14.2-1.8）。また，データベース固定後に計画した 2 つの感度分析（Table 1-10）の結果でも，主解析と同様の結果が確認された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.13，Table 14.2-1.14）。

**Index flare の寛解**

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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.9）。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，非寛解例として取り扱った。

**再燃**

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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.18a）。なお，これらの被験者は主解析で非寛解例として扱った。

### 3.2.1.2.2 臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化（二重盲検期）

**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**

Week 16 の臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化の結果を Table 3-22 に示す。

臨床的寛解及び血清学的寛解でプラセボに対するカナキヌマブの優越性が示された。

Week 16 に臨床的寛解が得られた被験者の割合は，150 mg q4w 群で 45.95%（17/37 名），プラセボ群で 5.71%（2/35 名），血清学的寛解が得られた被験者の割合は，それぞれ 40.54%（15/37 名），5.71%（2/35 名），いずれもプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で有意に高かった。血清アミロイド A の正常化が認められた被験者の割合は，13.51%（5/37 名），2.86%（1/35 名）とプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で高かったものの，群間に有意差は認められなかった。

**Table 3-22 Week 16 の 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：FAS）**

| | 150 mg q4w 群 | | プラセボ群 | | 投与群間比較 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 副次評価項目 | n/M (%) | 95% CI | n/M (%) | 95% CI | リスク差 (95% CI) | オッズ比 (95% CI) | 片側 p 値 |
| 臨床的寛解（医師による全般評価が軽微以下） | 17/37 (45.95) | (29.49, 63.08) | 2/35 (5.71) | (0.70, 19.16) | 0.40 (0.18, 0.60) | 13.63 (2.83, 65.59) | 0.0006* |
| 血清学的寛解（CRP 10 mg/L 以下） | 15/37 (40.54) | (24.75, 57.90) | 2/35 (5.71) | (0.70, 19.16) | 0.35 (0.12, 0.55) | 12.71 (2.53, 63.89) | 0.0010* |
| 血清アミロイド A の正常化（10 mg/L 以下） | 5/37 (13.51) | (4.54, 28.77) | 1/35 (2.86) | (0.07, 14.92) | 0.11 (−0.13, 0.33) | 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，Table ADAR015-1.1，Table ADAR015-1.2，Table ADAR015-1.3
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

### 3.2.1.2.3 寛解及び再燃（投与中断・投与頻度低減期）

**副次評価項目：Week 40 の寛解率**

Re-RAN での Week 40 に寛解が得られた HIDS 被験者の割合を Table 3-23 に示す。

被験者数は 150 mg q8w 群で 6 名，プラセボ群で 7 名と少なかった。Week 40 に寛解が得られた被験者数は，150 mg q8w 群で 3 名（50.0%），プラセボ群で 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（1.2.3 項）。

**Table 3-23 Week 40 に寛解が得られた HIDS 被験者の割合（N2301 試験，Re-RAN）**

| | 150 mg q8w 群 | | プラセボ群 | | 投与群間比較 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 副次評価項目 | n/M (%) | 95% CI | n/M (%) | 95% CI | リスク差 (95% CI) | オッズ比 (95% CI) | 片側 p 値 |
| 寛解率 | 3/6 (50.0) | (11.8, 88.2) | 1/7 (14.3) | (0.4, 57.9) | 0.36 (−0.23, 0.79) | 6.00 (0.27, 366.24) | 0.2168 |

Source: 5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-2.8
n：寛解が得られた被験者数，M：評価可能被験者数
CI：信頼区間

**再燃**

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%）が再燃した。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。

累積投与量別では，600 mg 未満で 1 名（7.1%），600 mg 以上 1200 mg 未満で 17 名（51.5%），1200 mg 以上で 11 名（78.6%）が再燃した。再燃回数は，600 mg 未満で 1 回が 1 名，600 mg 以上 1200 mg 未満で 1 回が 12 名，2 回が 4 名，3 回が 1 名，1200 mg 以上で 1 回が 8 名，2 回が 2 名，3 回が 1 名であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.18b）。

用法用量別再燃回数の結果は 4.1.2 項に示す。

**再燃するまでの期間**

150 mg q8w 群では投与中断・投与頻度低減期開始後 4～8 週に 2 名が，12～16 週に 1 名が再燃し，プラセボ群では投与中断・投与頻度低減期開始後 4 週に 1 名が，4～8 週に 2 名が，12～16 週，16～20 週，20～24 週に各 1 名が再燃した（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.13）。

### 3.2.1.2.4 盲検下での追加投与

Day 8～28 に盲検下での追加投与を受けた被験者は 150 mg q4w 群で 12 名（32.43%），プラセボ群で 22 名（62.86%）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で少なかった（5.3.5.1-1-N2301

試験-Table 14.2-3.11）。このうち，Day 15 より前に盲検下での追加投与を受けた被験者は 150 mg q4w 群で 2 名，プラセボ群で 11 名であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1）。

### 3.2.1.2.5 炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A）

二重盲検期の探索的評価項目では，初回ランダム化時の投与群別に加え，二重盲検期の投与方法別に集計している（Table 1-8）。前項に示した通り，Day 8～28 に盲検下の追加投与を受けた被験者が 150 mg q4w 群で約 3 割，プラセボ群で約 6 割とプラセボ群に多く，特に Day 15 までに盲検下の追加投与を受けた被験者がプラセボ群で約 3 割と多かった。このため，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）で比較するのは困難であることから，本書では，主にカナキヌマブ 150 mg 投与例として，150 mg q4w 群，150 mg q4w 継続，及びプラセボ-150 mg q4w 増量の結果を示し，プラセボ群の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

投与中断・投与頻度低減期に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の割合は約 7 割（5/7 名）であった。このため，本書では，主に，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）に結果を示した。

**CRP**

- 二重盲検期

CRP は，150 mg q4w 群で治験薬投与開始後にベースラインと比べて減少した。CRP の減少は Day 15 までに認められ，二重盲検期最終評価時点（Week 17）まで維持された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.1a）。

150 mg q4w 群（37 名）の CRP の中央値（最小値～最大値）は，ベースラインの 98.0（16.0～562.0） mg/L から，Day 15 で 5.1（0.0～250.4） mg/L に減少し，Week 17 で 9.5（0.0～140.0） mg/L と大きな変動はなかった。Day 15，Week 17 に CRP が 10 mg/L 以下であった被験者の割合はそれぞれ 73.0%（27 名），62.2%（23 名）であった。

増量有無別では，Week 17 の CRP の中央値は，150 mg q4w 継続で 5.1（0.5～64.0） mg/L，プラセボ-150 mg q4w 増量で 3.0（0.0～61.0） mg/L であった。Week 17 の CRP が 10 mg/L 以下であった被験者の割合は，150 mg q4w 継続で 83.3%（15/18 名），プラセボ-150 mg q4w 増量で 73.7%（14/19 名）であった。

- 投与中断・投与頻度低減期

CRP は，ランダム化群でカナキヌマブが投与された被験者で，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（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.1b）。

150 mg q8w 群の 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，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いずれも 83.3%（5/6 名）であった。

累積投与量別の CRP は，600 mg 未満の 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 以上でそれぞれ 6.30（0.5～140.0） mg/L，3.20（0.0～10.0） mg/L あり，いずれの累積投与量でも投与中断・投与頻度低減期を通じてほとんどの被験者で正常範囲内を維持した。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%（12/14 名），57.1%（8/14 名）で，600 mg 以上 1200 mg 未満ではそれぞれ 69.7%（23/33 名），72.7%（24/33 名），1200 mg 以上ではそれぞれ 64.3%（9/14 名），92.9%（13/14 名）であった。

**血清アミロイド A**

- 二重盲検期

血清アミロイド A は，150 mg q4w 群で治験薬投与開始後にベースラインと比べ減少した。血清アミロイド A の減少は Day 15 までに認められ，二重盲検期最終評価時点（Week 17）まで維持された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.2a）。

150 mg q4w 群の血清アミロイド A の中央値（最小値～最大値）は，ベースラインの 2749.0（59.0～8730.0） mg/L から，Day 15 で 20.0（4.0～3238.0） mg/L に減少し，Week 17 で 53.0（4.0～12000.0） mg/L と増加した。Day 15，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それぞれ 10 名（27.0%），8 名（21.6%）であった。

増量有無別では，Week 17 の血清アミロイド A の中央値は，150 mg q4w 継続で 40.0（4.0～12000.0）mg/L，プラセボ-150 mg q4w 増量で 16.0（4.0～1684.0）mg/L であった。Week 17 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，150 mg q4w 継続で 22.2%（4/18 名），プラセボ-150 mg q4w 増量で 36.8%（7/19 名）であった。

- 投与中断・投与頻度低減期

血清アミロイド A 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（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.2b）。

150 mg q8w 群の血清アミロイド 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 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いずれも 16.7%（1/6 名）であった。

累積投与量別では，600 mg 未満の 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 以上でそれぞれ 43.00（4.0～859.0） mg/L，9.50（4.0～165.0） mg/L であり，いずれの累積投与量でも投与中断・投与頻度低減期を通じて大きな変動は

なかった。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%（6/14 名），28.6%（4/14 名），600 mg 以上 1200 mg 未満ではそれぞれ 30.3%（10/33 名），42.4%（14/33 名），1200 mg 以上でそれぞれ 21.4%（3/14 名），42.9%（6/14 名）であった。

### 3.2.1.2.6 疾患活動性又は症状の評価

**医師による全般評価の推移**

- 二重盲検期

150 mg q4w 群の医師による全般評価を Table 3-24 に示す。

医師による全般評価は，150 mg q4w 群で治験薬投与開始後にベースラインと比べて改善した。ベースラインでほとんどの被験者が中等度又は重度であったが Day 15 には症状なし又は軽微に改善し，二重盲検期最終評価時点（Week 17）まで改善が維持された。

150 mg q4w 群でのベースラインの医師による全般評価は，軽度 10 名（27.0%），中等度 22 名（59.5%），重度 5 名（13.5%）であった。治験薬投与開始後，Day 15 で軽微以下の被験者の割合が 77.8%となり（症状なし 23 名，軽微 5 名），Week 17 までその割合（91.9%）が維持された（症状なし 25 名，軽微 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。

**Table 3-24 HIDS の 150 mg q4w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 16, FAS）**

| | | | 医師による全般評価 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 評価時点 | 評価例数 | 症状なし n (%) | 軽微 n (%) | 軽度 n (%) | 中等度 n (%) | 重度 n (%) |
| 150 mg q4w | 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

Week 16 の医師による全般評価が症状なしの被験者の割合は 150 mg q4w 群で 37.84%（14/37 名），プラセボ群で 5.71%（2/35 名）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で約 32%高かった（p = 0.0014，Fisher's exact 検定）（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2.3-4）。

- 投与中断・投与頻度低減期

150 mg q8w 群の医師による全般評価を Table 3-25 に示す。

150 mg q8w 群で Week 41 に 1 名が中等度であった以外は，いずれの評価時点でも全員が軽微以下であった。

累積投与量別では，ほとんどの被験者が，投与中断・投与頻度低減期を通じて軽微以下であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.3b）。

**Table 3-25 HIDS の 150 mg q8w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 40, FAS）**

| | | | 医師による全般評価 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 評価時点 | 評価例数 | 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

**患者による全般評価**

患者による全般評価スコアは，150 mg q4w 群で治験薬投与開始後にベースラインと比べて改善した。150 mg q4w 群では，Day 15 のスコアはベースラインから低下（改善）し，Week 16 まで低下が維持された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.5a）。

Week 16 の患者による全般評価スコアが 1 未満の被験者の割合は 150 mg q4w 群で 43.24%（16/37 名），プラセボ群で 5.71%（2/35 名）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で約 38%高かった（p =0.0003，Fisher's exact 検定）（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2.3-6）。

投与中断・投与頻度低減期の患者による全般評価は，再ランダム化又は非盲検下でカナキヌマブが投与された被験者のほとんどの評価時点で 1 未満であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.5b）。

### 3.2.1.2.7 発熱

3.2.1.2.5 項に示した通り，プラセボ群にカナキヌマブを追加投与又はカナキヌマブへ切り替えた被験者が含まれているため，データ解釈には留意する必要がある。

ベースラインに発熱が 38℃以上あった被験者（150 mg q4w 群：22 名，プラセボ群：20 名）に対する，Kaplan-Meier 法で推定したベースラインの発熱が消失するまでの期間の中央値（95%信頼区間）は 150 mg q4w 群で 2.0（推定されず）日，プラセボ群で 3.5（2.0～5.0）日（ハザード比：3.32，95%信頼区間 1.60～6.88，p＝0.0006）であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.16, Table 14.2-1.17）。

投与中断・投与頻度低減期の発熱の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

### 3.2.1.2.8 患者報告アウトカム

3.2.1.2.5 項に示した通り，主にカナキヌマブ 150 mg 投与例として，150 mg q4w 群，150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量，及びプラセボ-150 mg q4w 増量の結果を示し，プラセボ群の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

二重盲検期の 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 スコアを Table 3-26 に示す。

3.2.1.2.5 項に示した通り，主に，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）の要約を示し，詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。被験者数が少なく，特に 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。

投与中断・投与頻度低減期の 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 スコアを Table 3-27 に示す。

**CHQ-PF50**

- 二重盲検期

150 mg q4w 群の CHQ-PF50 の身体的健康スコアは，治験薬投与開始後にベースラインと比べ増加（改善）した。身体的健康スコアは，Day 29 に増加し，二重盲検期最終評価時点（Week 17）まで増加が継続した。心理社会的健康スコアは，治験薬投与開始後，大きな変化はなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.16，Table 14.2-3.16a）。

150 mg q4w 群の身体的健康スコア［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，ベースラインの 23.6（8.7～49.7）から Day 29 で 38.7（9.6～54.1）と増加し，Week 17 では 35.3（−2.5～57.2）と大きな変化はなかった。Week 17 のベースラインからの変化量（中央値）は 4.7（−30.6～39.9）であった。

150 mg q4w 継続，プラセボ-150 mg q4w 増量の Week 17 の身体的健康スコアのベースラインからの変化量（中央値）はそれぞれ 33.8（−5.1～39.9），19.5（−1.1～57.5）であった。150-300 mg q4w 増量では，0.3（−30.6～13.0）とベースラインからの変化はなかった。

150 mg q4w 群の心理社会的健康スコアは，ベースラインの 45.0（29.4～60.7）から Day 29 で 44.0（24.7～63.4），Week 17 では 48.5（26.7～64.2）と大きな変化はなく，Week 17 のベースラインからの変化量（中央値）は 1.8（−18.2～14.3）であった。

- 投与中断・投与頻度低減期

150 mg q8w 群の身体的健康スコア（中央値の変化量）は，Week 17 から Week 41 で減少（悪化）した。心理社会的健康スコアも同様に，Week 17 から Week 41 で減少した（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.16b）。

累積投与量別の身体的健康スコア（中央値の変化量）は，600 mg 未満では Week 17 から Week 41 で減少し，600 mg 以上 1200 mg 未満ではわずかに増加（改善）し，1200 mg 以上では増加した。心理社会的健康スコアは，600 mg 未満では Week 17 から Week 41 で変化はなく，600 mg 以上 1200 mg 未満でわずかに増加し，1200 mg 以上では変化はなかった。

**SF-12**

- 二重盲検期

150 mg q4w 群の SF-12 の身体的及び精神的スコアは，治験薬投与開始後（Day 29）にベースラインと比べ増加（改善）し，身体的スコアは，二重盲検期最終評価時点（Week 17）まで増加が継続した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.15，Table 14.2-3.15a）。

150 mg q4w 群の身体的スコア［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，ベースラインの 30.57（21.1～49.3）から Day 29 で 47.26（21.3～57.2）と増加し，Week 17 では 50.02（32.2～57.6）と大きな変化はなかった。Week 17 のベースラインからの変化量（中央値）は 6.67（−0.5～28.8）であった。

150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量，プラセボ-150 mg q4w 増量の Week 17 の身体的スコア（中央値）の変化量はそれぞれ 6.67（1.7～28.8），9.46（−0.5～19.4），13.35（5.1～26.1）であった。

150 mg q4w 群の精神的スコアは，ベースラインの 46.03（30.4～62.6）から Day 29 で 54.89（32.7～63.2）と増加したが，Week 17 では 46.92（24.2～55.9）と低下した。Week 17 のベースラインからの変化量（中央値）は 2.05（−12.0～20.1）であった。

- 投与中断・投与頻度低減期

150 mg q8w 群の身体的スコア（中央値の変化量）は，Week 17 から Week 41 で減少（悪化）した。精神的スコアも同様に，Week 17 から Week 41 でわずかに減少した（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.15b）。

累積投与量別の身体的スコア（中央値の変化量）は，600 mg 未満では Week 17 と比べて Week 41 で変化はなく，600 mg 以上 1200 mg 未満ではわずかに減少し，1200 mg 以上では増加（改善）した。精神的スコアは，600 mg 未満では Week 17 から Week 41 で減少し，600 mg 以上 1200 mg 未満でわずかに増加し，1200 mg 以上ではわずかに減少した。

**AIDAI**

- 二重盲検期

150 mg q4w 群の AIDAI スコアは，治験薬投与開始後にベースラインと比べ減少（改善）した。AIDAI スコアは Week 2 から減少し，Week 16 まで大きな変化はなく維持された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.12a）。

150 mg q4w 群の AIDAI スコア［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，ベースラインの 2.625（0.00～5.80）から Week 2 で 0.571（0.00～6.29）と減少し，Week 16［0.400（0.00～6.57）］まで大きな変化はなかった。Week 16 の AIDAI スコアの変化量は−1.55（−4.50～1.82）であった。

150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量，プラセボ-150 mg q4w 増量の Week 16 の AIDAI スコア（中央値）の変化量はそれぞれ−1.50（−4.50～0.50），−1.89（−4.20～1.82），−0.88（−7.43～1.60）となり，ベースラインと比べ大きな変化はなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.12）。

- 投与中断・投与頻度低減期

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 とした。

150 mg q8w 群の AIDAI スコア（中央値）は，Month 5 から Month 9 で増加（悪化）した。

累積用量別では，600 mg 未満及び 600 mg 以上 1200 mg 未満の AIDAI スコア（中央値）が Month 5 から Month 9 で大きな変化はなく，1200 mg 以上では，Month 5 から Month 9 で減少（改善）した。

**Table 3-26 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<br>評価時点 | 初回ランダム化時の投与群 | 再燃なし | 再燃あり | |
|---|---|---|---|---|
| | 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（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（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（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
AIDAI は，被験者本人が毎日入力し，週ごとに 7 日間の平均スコアを算出した。
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。

**Table 3-27 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<br>評価時点 | 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 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 |

| 評価項目<br>評価時点 | 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 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） | | | | | |
| 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。

## 3.2.1.3 crFMF

### 3.2.1.3.1 寛解及び再燃（二重盲検期）

**主要評価項目：寛解率**

Week 16 に寛解が得られた HIDS 被験者の割合を Table 3-28 に示す。

寛解率についてプラセボに対するカナキヌマブの優越性が示され，主要目的が達成された。

Week 16 に寛解が得られた crFMF 被験者の割合は，150 mg q4w 群で 61.29%（19/31 名），プラセボ群で 6.25%（2/32 名）であり，寛解率のリスク差（投与群間差）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，群間比較の結果，群間で有意な差が認められた（p < 0.0001，Fisher's exact 検定）。

**Table 3-28 Week 16 に寛解が得られた crFMF 被験者の割合（N2301 試験，FAS）**

| 主要評価項目 | 150 mg q4w 群 | | プラセボ群 | | 投与群間比較 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n/M (%) | 95% CI | n/M (%) | 95% CI | リスク差 (95% CI) | オッズ比 (95% CI) | 片側 p 値 |
| 寛解率 | 19/31 (61.29) | (42.19, 78.15) | 2/32 (6.25) | (0.77, 20.81) | 0.55 (0.31, 0.73) | 23.75 (4.38, 227.53) | < 0.0001* |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.1
n：寛解が得られた被験者数，M：評価可能被験者数
CI：信頼区間
*：Fisher's exact 検定に基づき解析した結果，有意水準 0.025（片側）で有意

主要評価項目に対する補助的解析及び 5 つの感度分析を Fisher's exact 検定を用いて実施した（Table 1-10）。

補助的解析で，主要評価項目に対し，PPS（150 mg q4w 群 30 名，プラセボ群 26 名）を解析対象集団として実施した群間比較の結果は FAS と同様に群間で有意な差が認められた［リスク差：56%，オッズ比（95%信頼区間）：37.50（4.55，1622.73），$p < 0.0001$］（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.2）。主要評価項目に対し，CRP の代わりに血清アミロイド A を index flare の寛解及び再燃の定義として用い，FAS を解析対象集団として実施した群間比較の結果は，CRP を用いた結果と同様に，群間で有意な差が認められ［リスク差：61%，オッズ比（95%信頼区間）：56.36（6.89～2408.26），$p < 0.0001$］，PPS でも同様であった［リスク差：59%，オッズ比（95%信頼区間）：43.18（5.18～1863.34），$p < 0.0001$］（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.4，Table 14.2-1.5）。

事前に計画した 3 つの感度分析（Table 1-10）の結果，いずれもプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で寛解率が高く，主解析と同様の結果が確認された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.6，Table 14.2-1.7，Table 14.2-1.8）。また，データベース固定後に計画した 2 つの感度分析（Table 1-10）の結果でも，主解析と同様の結果が確認された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.13，Table 14.2-1.14）。

**Index flare の寛解**

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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.9）。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，非寛解例として取り扱った。

**再燃**

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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.18a）。なお，これらの被験者は主解析で非寛解例として扱った。

### 3.2.1.3.2 臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化（二重盲検期）

**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**

Week 16 の臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化の結果を Table 3-29 に示す。

臨床的寛解及び血清学的寛解でプラセボに対するカナキヌマブの優越性が示された。

Week 16 に臨床的寛解が得られた被験者の割合は，150 mg q4w 群で 64.52%（20/31 名），プラセボ群で 9.38%（3/32 名），血清学的寛解が得られた被験者の割合は，それぞれ 67.74%（21/31 名），6.25%（2/32 名），いずれもプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で有意に高かった。血清アミ

ロイド A の正常化が認められた被験者の割合は，25.81%（8/31 名），0.00%（0/32 名）とプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で高かったものの，群間に有意差は認められなかった。

**Table 3-29 Week 16 の 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：FAS）**

| | 150 mg q4w 群 | | プラセボ群 | | 投与群間比較 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 副次評価項目 | n/M (%) | 95% CI | n/M (%) | 95% CI | リスク差 (95% CI) | オッズ比 (95% CI) | 片側 p 値 |
| 臨床的寛解（医師による全般評価が軽微以下） | 20/31 (64.52) | (45.37, 80.77) | 3/32 (9.38) | (1.98, 25.02) | 0.55 (0.31, 0.73) | 16.96 (4.15, 69.21) | < 0.0001* |
| 血清学的寛解（CRP 10 mg/L 以下） | 21/31 (67.74) | (48.63, 83.32) | 2/32 (6.25) | (0.77, 20.81) | 0.61 (0.38, 0.78) | 29.78 (5.86, 151.31) | < 0.0001* |
| 血清アミロイド A の正常化（10 mg/L 以下） | 8/31 (25.81) | (11.86, 44.61) | 0/32 (0.00) | (0.00, 10.89) | 0.26 (0.01, 0.48) | 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，Table ADAR015-1.1，Table ADAR015-1.2，Table ADAR015-1.3
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

### 3.2.1.3.3 寛解及び再燃（投与中断・投与頻度低減期）

#### 副次評価項目：Week 40 の寛解率

Re-RAN での Week 40 に寛解が得られた crFMF 被験者の割合を Table 3-30 に示す。

被験者数は 150 mg q8w 群で 9 名，プラセボ群で 10 名と少なかった。Week 40 に寛解が得られた被験者数は，150 mg q8w 群で 7 名（77.8%），プラセボ群で 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（1.2.3 項）。

**Table 3-30 Week 40 に寛解が得られた crFMF 被験者の割合（N2301 試験，Re-RAN）**

| | 150 mg q8w 群 | | プラセボ群 | | 投与群間比較 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 副次評価項目 | n/M (%) | 95% CI | n/M (%) | 95% CI | リスク差 (95% CI) | オッズ比 (95% CI) | 片側 p 値 |
| 寛解率 | 7/9 (77.8) | (40.0, 97.2) | 3/10 (30.0) | (6.7, 65.2) | 0.48 (0.01, 0.81) | 8.17 (0.75, 113.44) | 0.0513 |

Source: 5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-2.8
n：寛解が得られた被験者数，M：評価可能被験者数
CI：信頼区間

**再燃**

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%）が再燃した。再燃回数は，いずれの投与群の被験者も 1 回であった。

累積投与量別では，600 mg 未満で 6 名（22.2%），600 mg 以上 1200 mg 未満で 4 名（25.0%），1200 mg 以上で 3 名（60.0%）が再燃した。再燃回数は，600 mg 未満で 1 回が 6 名，600 mg 以上 1200 mg 未満で 1 回が 3 名，2 回が 1 名，1200 mg 以上で 1 回が 3 名であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.18b）。

用法用量別再燃回数の結果は 4.1.2 項に示す。

**再燃するまでの期間**

150 mg q8w 群では投与中断・投与頻度低減期開始後 16～20 週に 2 名が再燃し，プラセボ群では 8～12 週に 3 名が，12～16 週に 2 名が，16～20 週に 2 名が再燃した（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.13）。

### 3.2.1.3.4 盲検下での追加投与

盲検下での追加投与を受けた被験者は，150 mg q4w 群で 5 名（16.13%），プラセボ群で 20 名（62.50%）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で少なかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.11）。このうち，Day 15 より前に盲検下での追加投与を受けた被験者は 150 mg q4w 群で 0 名，プラセボ群で 6 名であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1）。

### 3.2.1.3.5 炎症マーカー（CRP，血清アミロイド A）

二重盲検期の探索的評価項目では，初回ランダム化時の投与群別に加え，二重盲検期の投与方法別に集計している（Table 1-8）。前項に示した通り，Day 8～28 に盲検下の追加投与を受けた被験者が 150 mg q4w 群で約 2 割，プラセボ群で約 6 割とプラセボ群に多く，特に Day 15 までに盲検下の追加投与を受けた被験者がプラセボ群で約 2 割であった。このため，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）で比較するのは困難であることから，本書では，主にカナキヌマブ 150 mg 投与例として，150 mg q4w 群，150 mg q4w 継続，及びプラセボ-150 mg q4w 増量の結果を示し，プラセボ群の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

投与中断・投与頻度低減期に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の割合は 7 割（7/10 名）であった。このため，本書では，主に，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）に結果を示した。

**CRP**

- 二重盲検期

CRP は，150 mg q4w 群で治験薬投与開始後にベースラインと比べて減少した。CRP の減少は Day 15 までに認められ，二重盲検期最終評価時点（Week 17）まで維持された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.1a）。

150 mg q4w 群（31 名）の CRP の中央値（最小値～最大値）は，ベースラインの 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 まで 3.8（0.4～12.5） mg/L と大きな変動はなかった。Day 15，Week 17 に CRP が 10 mg/L 以下であった被験者の割合はそれぞれ 87.1%（27 名），93.5%（29 名）であった。

増量有無別では，Week 17 の CRP の中央値は，150 mg q4w 継続で 3.8（0.4～10.0） mg/L，プラセボ-150 mg q4w 増量で 2.6（0.2～71.0） mg/L であった。Week 17 の CRP が 10 mg/L 以下であった被験者の割合は，150 mg q4w 継続で 100.0%（21/21 名），プラセボ-150 mg q4w 増量で 77.3%（17/22 名）であった。

- 投与中断・投与頻度低減期

CRP は，ランダム化群でカナキヌマブが投与された被験者で，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（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.1b）。

150 mg q8w 群の 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%（9/9 名），77.8%（7/9 名）であった。

累積投与量別の CRP は，600 mg 未満の 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 以上でそれぞれ 2.00（0.8～7.0） mg/L，6.40（0.9～14.6） mg/L であり，いずれの累積投与量でも投与中断・投与頻度低減期を通じてほとんどの被験者で正常範囲内を維持した。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%（23/27 名），74.1%（20/27 名），600 mg 以上 1200 mg 未満ではそれぞれ 68.8%（11/16 名），81.3%（13/16 名），1200 mg 以上ではそれぞれ 100.0%（5/5 名），60.0%（3/5 名）であった。

**血清アミロイド A**

- 二重盲検期

血清アミロイド A は，150 mg q4w 群で治験薬投与開始後にベースラインと比べ減少した。150 mg q4w 群では，血清アミロイド A の減少は Day 15 までに認められ，二重盲検期最終評価時点（Week 17）まで維持された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.2a）。

150 mg q4w 群の血清アミロイド A の中央値（最小値～最大値）は，ベースラインの 691.0（77.0～10856.0） mg/L から，Day 15 で 20.0（4.0～165.0） mg/L に減少し，Week 17 で 27.0（4.0～362.0） mg/L と大きな変動はなかった。Day 15，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それぞれ 13 名（41.9%），8 名（25.8%）であった。

増量有無別では，Week 17 の血清アミロイド A の中央値は，150 mg q4w 継続で 15.0（4.0～362.0） mg/L，プラセボ-150 mg q4w 増量で 12.5（4.0～1602.0） mg/L であった。Week 17 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，150 mg q4w 継続で 38.1%（8/21 名），プラセボ-150 mg q4w 増量で 40.9%（9/22 名）であった。

- 投与中断・投与頻度低減期

血清アミロイド A 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（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.2b）。

150 mg q8w 群の血清アミロイド 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%（4/9 名），22.2%（2/9 名）であった。

累積投与量別では 600 mg 未満の 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 以上でそれぞれ 10.00（4.0～44.0） mg/L，65.00（6.0～168.0） mg/L であり，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。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%（10/27 名），600 mg 以上 1200 mg 未満ではいずれも 25.0%（4/16 名），1200 mg 以上でそれぞれ 60.0%（3/5 名），40.0%（2/5 名）であった。

## 3.2.1.3.6 疾患活動性又は症状の評価

### 医師による全般評価

- 二重盲検期

150 mg q4w 群の医師による全般評価を Table 3-31 に示す。

医師による全般評価は，150 mg q4w 群で治験薬投与開始後にベースラインと比べて改善した。ベースラインでほとんどの被験者が中等度又は重度であったが Day 15 には症状なし又は軽微に改善し，二重盲検期最終評価時点（Week 17）まで改善が維持された。

150 mg q4w 群でのベースラインの医師による全般評価は，軽度 3 名（9.7%），中等度 17 名（54.8%），重度 11 名（35.5%）であった。治験薬投与開始後，Day 15 で軽微以下の被験者の割合が 87.1%となり（症状なし 20 名，軽微 7 名），Week 17 までその割合（93.5%）が維持された（症状なし 23 名，軽微 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。

**Table 3-31 crFMF の 150 mg q4w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 16，FAS）**

| | | | 医師による全般評価 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 評価時点 | 評価例数 | 症状なし n (%) | 軽微 n (%) | 軽度 n (%) | 中等度 n (%) | 重度 n (%) |
| 150 mg q4w | 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

Week 16 の医師による全般評価が症状なしの被験者の割合は 150 mg q4w 群で 58.06%（18/31 名），プラセボ群で 6.25%（2/32 名）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で約 52%高かった（$p < 0.0001$，Fisher's exact 検定）（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2.3-4）。

- 投与中断・投与頻度低減期

150 mg q8w 群の医師による全般評価を Table 3-32 に示す。

150 mg q8w 群で Week 25 に 1 名，Week 33 に 3 名が軽度であった以外は，いずれの評価時点でも全員が軽微以下であった。

累積投与量別では，ほとんどの被験者が，投与中断・投与頻度低減期を通じて軽微以下であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.3b）。

**Table 3-32 crFMF の 150 mg q8w 群の医師による全般評価（N2301 試験：Week 40，FAS）**

| | | | 医師による全般評価 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 評価時点 | 評価例数 | 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

### 患者による全般評価

患者による全般評価スコアは，150 mg q4w 群で治験薬投与開始後にベースラインと比べて改善した。150 mg q4w 群では，Day 15 のスコアはベースラインから低下（改善）し，Week 16 まで低下が維持された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.5a）。

Week 16 の患者による全般評価スコアが 1 未満の被験者の割合は 150 mg q4w 群で 45.16%（14/31 名），プラセボ群で 9.38%（3/32 名）であり，プラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で約 36%高かった（$p = 0.0017$，Fisher's exact 検定）（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2.3-6）。

投与中断・投与頻度低減期の患者による全般評価は，再ランダム化又は非盲検下でカナキヌマブが投与された被験者のほとんどの評価時点で 1 未満であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.5b）。

### 3.2.1.3.7 発熱

3.2.1.3.5 項に示した通り，プラセボ群にカナキヌマブを追加投与又はカナキヌマブへ切り替えた被験者が含まれているため，データ解釈には留意する必要がある。

ベースラインに発熱が 38°C 以上あった被験者（150 mg q4w 群：6 名，プラセボ群：9 名）に対する，Kaplan-Meier 法で推定したベースラインの発熱が消失するまでの期間の中央値（95%信頼区間）は 150 mg q4w 群で 2.0（2.0～3.0）日，プラセボ群で 3.0（2.0～4.0）日（ハザード比：2.48，95%信頼区間 0.79～7.73，p = 0.0589）であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.16，Table 14.2-1.17）。

投与中断・投与頻度低減期の発熱の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

### 3.2.1.3.8 患者報告アウトカム

3.2.1.3.5 項に示した通り，主にカナキヌマブ 150 mg 投与例として，150 mg q4w 群，150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量，及びプラセボ-150 mg q4w 増量の結果を示し，プラセボ群の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

二重盲検期の 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 スコアを Table 3-33 に示す。

3.2.1.3.5 項に示した通り，主に，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）の要約を示し，詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。被験者数が少なく，特に 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。

投与中断・投与頻度低減期の 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 スコアを Table 3-34 に示す。

#### CHQ-PF50

- 二重盲検期

150 mg q4w 群の CHQ-PF50 の身体的健康スコアは，治験薬投与開始後にベースラインと比べ増加（改善）した。身体的健康スコアは，Day 29 に増加し，二重盲検期最終評価時点（Week 17）まで増加が継続した。心理社会的健康スコアは，治験薬投与開始後，大きな変化はなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.16，Table 14.2-3.16a）。

150 mg q4w 群の身体的健康スコア［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，ベースラインの 24.8（8.9～33.9）から Day 29 で 48.6（2.7～57.6）と増加し，Week 17 では 43.1（27.4～54.1）と大きな変化はなかった。Week 17 のベースラインからの変化量（中央値）は 22.8（5.3～38.1）であった。

150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量，プラセボ-150 mg q4w 増量の Week 17 の身体的健康スコアのベースラインからの変化量（中央値）はそれぞれ 17.7（5.3～38.1），27.1（18.5～27.4），15.0（5.3～42.3）であった。

150 mg q4w 群の心理社会的健康スコアは，ベースラインの 41.2（31.1～55.3）から Day 29 で 47.6（36.5～62.3），Week 17 では 48.5（34.2～65.2）と大きな変化はなく，Week 17 のベースラインからの変化量（中央値）は 4.5（−12.6～30.9）であった。

- 投与中断・投与頻度低減期

150 mg q8w 群の身体的健康スコア（中央値の変化量）は，Week 17 から Week 41 で変化はなく，心理社会的健康スコアも同様に，Week 17 から Week 41 で変化はなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.16b）。

累積投与量別の身体的健康スコア（中央値の変化量）は，600 mg 未満，600 mg 以上 1200 mg 未満で，Week 17 から Week 41 でいずれも変化はなく，1200 mg 以上ではわずかに増加（改善）した。心理社会的健康スコアは，600 mg 未満では Week 17 から Week 41 でわずかに減少（悪化）し，600 mg 以上 1200 mg 未満でわずかに増加し，1200 mg 以上では減少した。

**SF-12**

- 二重盲検期

150 mg q4w 群の SF-12 の身体的及び精神的スコアは，治験薬投与開始後（Day 29）にベースラインと比べ増加（改善）し，身体的スコアは，二重盲検期最終評価時点（Week 17）まで増加が継続した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.15，Table 14.2-3.15a）。

150 mg q4w 群の身体的スコア［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，ベースラインの 38.74（25.4～47.8）から Day 29 で 45.84（32.2～59.8）と増加し，Week 17 では 47.76（35.8～64.0）と大きな変化はなかった。

Week 17 のベースラインからの変化量（中央値）は 6.69（−6.8～33.1）であった。

150 mg q4w 継続，プラセボ-150 mg q4w 増量の Week 17 の身体的スコアのベースラインからの変化量（中央値）はそれぞれ 9.07（−2.6～33.1），12.79（1.5～19.5）であり，増加（改善）したものの，150-300 mg q4w 増量では−1.72（−6.8～31.5）とベースラインと比べ大きな変化はなかった。

150 mg q4w 群の精神的スコアは，ベースラインの 40.27（12.9～51.0）から Day 29 で 45.62（20.8～56.5），Week 17 で 43.93（9.5～63.1）とベースラインに比べわずかに増加し，Week 17 のベースラインからの変化量（中央値）は 8.94（−23.6～31.1）であった。

- 投与中断・投与頻度低減期

150 mg q8w 群の身体的スコア（中央値の変化量）は，Week 17 から Week 41 で変化はなかった。精神的スコアは，Week 17 から Week 41 でわずかに増加（改善）した（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.16b）。

累積投与量別の身体的スコア（中央値の変化量）は，600 mg 未満，600 mg 以上 1200 mg 未満，1200 mg 以上のいずれも Week 17 と比べて Week 41 で変化はなかった。精神的スコアは，600 mg

未満で Week 17 から Week 41 で増加し，600 mg 以上 1200 mg 未満で変化はなく，1200 mg 以上では減少した。

**AIDAI**

- 二重盲検期

150 mg q4w 群の AIDAI スコアは，治験薬投与開始後にベースラインと比べ減少（改善）した。AIDAI スコアは Week 2 から減少し，Week 16 まで大きな変化はなく維持された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.12a）。

150 mg q4w 群の AIDAI スコア［中央値（最小値～最大値），以下同様］はベースラインの 2.375（0.13～8.00）から Week 2 で 0.757（0.00～6.43）と減少し，Week 16 まで大きな変化はなかった［0.425（0.00～4.50）］。Week 16 の AIDAI スコアの変化量（中央値）は−1.71（−7.40～3.07）であった。

150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量，プラセボ-150 mg q4w 増量の Week 16 の AIDAI スコアの変化量（中央値）はそれぞれ−1.37（−6.00～3.07），−2.14（−7.40～1.21），−2.00（−6.00～1.21）であった。

- 投与中断・投与頻度低減期

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 とした。

150 mg q8w 群の AIDAI スコア（中央値）は，Month 5 から Month 9 で減少（改善）した。

累積用量別では，600 mg 未満，600 mg 以上 1200 mg 未満，1200 mg 以上のいずれでも，Month 5 から Month 9 で減少（改善）した。

**Table 3-33 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<br>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（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（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) |

| 評価項目<br>評価時点 | 初回ランダム化時の投与群 | 再燃なし | 再燃あり | |
|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q4w 群 | 150 mg q4w 継続 | 150-300 mg q4w 増量 | プラセボ-150 mg q4w 増量 |
| AIDAI スコア | | | | |
| N | 31 | 21 | 10 | 22 |
| ベースライン（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
AIDAI は，被験者本人が毎日入力し，週ごとに 7 日間の平均スコアを算出した。
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。

**Table 3-34　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<br>評価時点 | 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 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。

## 3.2.2　非対照試験

本項では D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，及び DTR01 試験から治療期に評価した主要評価項目の結果を示した。その他の主な有効性の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。各試験の寛解及び再燃の定義は Table 6-2 及び Table 6-3 に示した。

**TRAPS（D2203 試験）**

**Day 15 に完全寛解又はほぼ寛解が得られた被験者の割合**

FAS 20 名のうち，Day 15 に完全寛解又はほぼ寛解が得られた被験者は 19 名（95.0%）であった（95%CI：75.1%，99.9%）（5.3.5.2-1-D2203 試験-Table 14.2-1.1）。残りの 1 名（被験者番号 0003-00005，49 歳，慢性の TRAPS 患者）は，Day 8 に完全寛解が得られたが，Day 15 に血清学的寛解が消失し，Day 15 には完全寛解又はほぼ寛解が得られなかった（5.3.5.2-1-D2203 試験-Listing 16.2.4-1.2，Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

**HIDS（D2402 試験）**

**治療期 6 ヵ月間の再燃回数**

D2402 試験では，300 mg（又は 4 mg/kg）の 6 週間隔投与を開始用量とし，被験者の症状が改善しない場合，450 mg（又は 6 mg/kg）の 6 週間隔投与に増量可とした（1.1.1.2 項）。

FAS 9 名のうち，再燃回数の中央値（最小値～最大値）は，投与開始前（ステロイド又は NSAID 以外の薬を服用していない直近 6 ヵ月）で 5.0（3～12）回，治療期で 0.0（0～2）回であり，投与開始前に比べ治療期で再燃回数が減少した（5.3.5.2-3-D2402 試験-Table 14.2-1）。治療期に再燃した被験者数は 9 名中 2 名（再燃回数は 1 回が 1 名，2 回が 1 名）であった（5.3.5.2-3-D2402 試験-Listing 16.2.6-011）。治療期に再燃した 2 名の被験者は，450 mg 又は 6 mg/kg の 6 週間隔投与へ増量した。これらの被験者の結果は 4.1.1.2.2 項に示した。

**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**

D2204 試験（N = 7）では，治療期の再燃頻度が投与開始前と比べて 50%以上減少した被験者は 6 名であり，その割合は 85.7%（95%信頼区間：75.9%，95.5%）であった（5.3.5.2-2-D2204 試験-Table 1）。

DTR01 試験（N = 9）では，治療期の再燃頻度が投与開始前と比べて 50%以上減少した被験者の割合（95%信頼区間）は，100（66.4～100.0）%であった（5.3.5.2-4-DTR01 試験-Table 1）。

## 3.3 部分集団における結果の比較

本項では，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），生物学的製剤の前治療（有，無），コルヒチンの併用（有，無；crFMF のみ対象）別の部分集団解析の結果を示した。一部の部分集団では被験者数が少なく，結果の解釈に留意する必要がある。また，2 歳未満の患者，non-exon10 crFMF 患者，及び日本人被験者での有効性の結果もそれぞれ 3.3.1 項，3.3.4 項，3.3.5 項に示した。

### 3.3.1 年齢別

#### 18 歳未満，18 歳以上

年齢別の寛解率を Table 3-35 に示した。

ベースラインに 18 歳未満の被験者の全体の割合は，TRAPS で約 59%，HIDS で 75%，crFMF で約 46%であり，HIDS では，大半の被験者が 18 歳未満であった（Table 3-8，Table 3-10，Table 3-12）。

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（医師による全般評価が軽微以下），血清学的寛解（CRP 10 mg/L 以下），血清アミロイド A の正常化（10 mg/L 以下）を示した被験者の割合でも同様であった（Table 6-8）。

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（医師による全般評価が軽微以下），血清学的寛解（CRP 10 mg/L 以下），血清アミロイド A の正常化（10 mg/L 以下）を示した被験者の割合でも同様であった。

**Table 3-35 年齢別の寛解率（N2301 試験：Week 16，FAS）**

| | 18 歳未満 | | 18 歳以上 | |
|---|---|---|---|---|
| | 初回ランダム化時の投与群 | | 初回ランダム化時の投与群 | |
| 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

#### 2 歳未満の患者

2 歳未満の患者の有効性の結果を Table 3-36 に示した。

非ランダム化群に組み入れられた 2 歳未満の患者 2 名はいずれも HIDS 患者であった。1 名（被験者番号 2504002，日本人）は Day 1 に治験薬を投与後，2 回目の投与を受けることなく Day 45 に有害事象により試験を中止した。1 名（被験者番号 5003005，白人）は二重盲検期である 16 週間の来院を完了した。いずれの被験者も SAF の対象となった。

1 名（被験者番号 2504002）は，Day 15 に index flare の寛解が得られたものの，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。最終評価時点（Day 45）の医師による全般評価，CRP，及び血清アミロイド A のいずれもベースラインに比べ改善した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.6-1.1）。ベースラインの発熱（38°C）が治験薬投与開始後，Day 16，Day 30 にそれぞれ 37.0°C，37.1°C とわずかに下がったものの，最終評価時点では 38.4°C と高くなった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

残りの 1 名（被験者番号 5003005）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 が大幅に減少し，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）に減少した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.6-1.1）。ベースラインの発熱（38.3°C）が治験薬投与開始後，Day 15 に変化がなかったが（38.2°C），増量後，38°C 以下となり，Week 17 では 36.9°C であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

二重盲検期を完了し，投与中断・投与頻度低減期に移行した 1 名（被験者番号 5003005）が，投与中断・投与頻度低減期を完了した。本被験者は SAF の対象となった（3.1.2.1 項）。

本被験者は，投与中断・投与頻度低減期に 300 mg q4w から 300 mg q8w に変更後，再燃しなかった。血清アミロイド A は Week 33 に一時的に上昇したものの（117 mg/L），Week 41 に正常範囲内に低下した。また，38°C 以上の発熱は認められなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

**Table 3-36　2 歳未満の患者の医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| 投与期 | 投与方法 | 被験者番号 | 年齢/性別/前治療* | 評価時点 | 医師による全般評価 | CRP (mg/L) | 血清アミロイド A (mg/L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 二重盲検期 | 150 mg q4w 継続** | 2504002 | 1/M/No | Baseline | 中等度 | 117.00 | 823 |
| | | | | Week 3/Day 16 | 軽微 | 19.00 | 153 |
| | | | | Week 5/Day 30 | 軽微 | 25.00 | 242 |
| | | | | Day 45（最終評価時点） | 軽微 | 21.00 | 61 |
| 二重盲検期 | 150-300 mg q4w 増量 | 5003005 | 1/M/No | Baseline | 中等度 | 643.60 | 3832 |
| | | | | Week 3/Day 15 | 中等度 | 364.80 | 5691 |
| | | | | Week 5/Day 29 | 軽微 | 82.60 | 2391 |
| 投与中断・投与頻度低減期 | 300 mg q8w 継続 | | | Week 17/Day 114 | 症状なし | 2.80 | < 4 |
| | | | | Week 25/Day 170 | 症状なし | 15.40 | 19 |
| | | | | Week 33/Day 226 | 症状なし | 29.60 | 117 |
| | | | | Week 41/Day 282 | 症状なし | 3.40 | < 4 |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.4b，Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.6-1.3，5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.6-1.3
性別：M = 男性，F = 女性
*生物学的製剤による前治療：Yes = 有，No = 無
**：IRT 上で，1 名（被験者番号 2504002）の治験薬に，2 つのキット（非盲検カナキヌマブ，非盲検プラセボ；各 1 キット）が割り当てられた。被験者はカナキヌマブを投与されたものの，IRT 上，非盲検プラセボのキット番号しか表示されなかったため，解析ではプラセボとして扱った。

## 3.3.2　生物学的製剤による前治療の有無別

生物学的製剤による前治療有無別の寛解率を Table 3-37 に示した。

生物学的製剤による前治療有りの被験者数は，TRAPS，HIDS，crFMF のいずれも各群 9 名以下と少なかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-3.2a）。生物学的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（医師による全般評価が軽微以下），血清学的寛解（CRP 10 mg/L 以下），血清アミロイド A の正常化（10 mg/L 以下）でも同様であった（Table 6-9）。

**Table 3-37　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 | |
|---|---|---|---|---|
| | 初回ランダム化時の投与群 | | 初回ランダム化時の投与群 | |
| 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

### 3.3.3　コルヒチン併用の有無別

コルヒチン併用の有無別の有効性の結果を Table 3-38 に示した。

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。二重盲検期を通し，コルヒチンの 1 日投与量は 150 mg q4w 群（1.6 ± 0.89 mg/day）とプラセボ群（1.7 ± 0.63 mg/day）で同様であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.17a）。

コルヒチンの併用無（1.2.4 項）の被験者数は，各群で少なく，150 mg q4w 群で特に少なかった。コルヒチンの併用有の部分集団では，150 mg q4w 群でプラセボ群より寛解率が高く，臨床的寛解（医師による全般評価が軽微以下），血清学的寛解（CRP 10 mg/L 以下），血清アミロイド A の正常化（10 mg/L 以下）でも同様であった。

**Table 3-38　crFMF のコルヒチンの併用有無別の有効性の結果（N2301 試験：Week 16，FAS）**

| | コルヒチンの併用有 | | コルヒチンの併用無 | |
|---|---|---|---|---|
| | 初回ランダム化時の投与群 | | 初回ランダム化時の投与群 | |
| 評価項目 | 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 (%) |
| 寛解率 | 18/29 (62.07) | 0/26 (0.00) | 1/2 (50.00) | 2/6 (33.33) |
| 臨床的寛解（医師による全般評価が軽微以下） | 19/29 (65.52) | 0/26 (0.00) | 1/2 (50.00) | 3/6 (50.00) |
| 血清学的寛解（CRP 10 mg/L 以下） | 20/29 (68.97) | 0/26 (0.00) | 1/2 (50.00) | 2/6 (33.33) |
| 血清アミロイド A の正常化（10 mg/L 以下） | 8/29 (27.59) | 0/26 (0.00) | 0/2 (0.00) | 0/6 (0.00) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.11，Table 14.2-2.2.3，Table 14.2-2.4.3，Table 14.2-2.6.3

### 3.3.4　non-exon10 crFMF 患者

non-exon10 crFMF 患者の有効性の結果を Table 3-39 に示した。

非ランダム化群に組み入れられた non-exon10 crFMF 患者 2 名（いずれも日本人）は，コルヒチン治療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。1 名（被験者番号 2501003）は，試験開始前より 1 日 1.5 mg のコルヒチンを併用していた。残りの 1 名（被験者番号 2502004）は，試験開始前及び試験期間中にコルヒチンを併用していなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.4a，Listing 16.2.5-1.5）。

2 名ともに，二重盲検期を完了し，SAF の対象となった（3.1.2.1 項）。

いずれの被験者も，二重盲検期間中に増量することなく，Day 15 に index flare の寛解が得られ，Week 16 まで再燃しなかった。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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.6-1.1）。

いずれの被験者も，二重盲検期に 38°C 以上の発熱は認められなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

二重盲検期を完了し，投与中断・投与頻度低減期に移行した 2 名が，投与中断・投与頻度低減期を完了した。2 名ともに SAF の対象となった（3.1.2.1 項）。

いずれの被験者も，投与中断・投与頻度低減期に 150 mg q4w から 150 mg q8w に変更後，再燃しなかった。血清アミロイド A は，投与中断・投与頻度低減期を通じて正常範囲内を推移した。また，38°C 以上の発熱は認められなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

**Table 3-39 non-exon10 crFMF 患者の医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| 投与期 | 投与方法 | 被験者番号 | 年齢/性別/前治療* | 評価時点 | 医師による全般評価 | CRP (mg/L) | 血清アミロイド A (mg/L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 二重盲検期 | 150 mg q4w 継続 | 2501003 | 20/F/No | Baseline | 軽度 | 159.00 | 5195 |
| | | | | Week 3/Day 17 | 軽微 | 0.50 | 6 |
| | | | | Week 5/Day 38 | 軽微 | 0.50 | < 4 |
| 投与中断・投与頻度低減期 | 150 mg q8w 継続 | | | Week 17/Day 113 | 軽微 | 0.50 | 4 |
| | | | | Week 21/Day 141 | 軽度 | 0.50 | 4 |
| | | | | Week 25/Day 169 | 軽度 | 0.50 | 5 |
| | | | | Week 29/Day 197 | 軽微 | 0.50 | < 4 |
| | | | | Week 33/Day 218 | 軽微 | 0.50 | 7 |
| | | | | Week 37/Day 241 | 軽度 | 1.00 | 6 |
| | | | | Week 41/Day 274 | 軽微 | 1.00 | 5 |
| 二重盲検期 | 150 mg q4w 継続 | 2502004 | 29/F/No | Baseline | 中等度 | 45.00 | 290 |
| | | | | Week 3/Day 19 | 軽微 | 0.00 | < 4 |
| | | | | Week 5/Day 28 | 軽微 | 0.00 | < 4 |
| 投与中断・投与頻度低減期 | 150 mg q8w 継続 | | | Week 17/Day 112 | 軽微 | 0.00 | < 4 |
| | | | | Week 21/Day 140 | 軽微 | 0.00 | < 4 |
| | | | | Week 25/Day 168 | 軽微 | 0.00 | < 4 |
| | | | | Week 29/Day 196 | 軽微 | 0.00 | < 4 |
| | | | | Week 33/Day 224 | 症状なし | 0.00 | < 4 |
| | | | | Week 37/Day 252 | 症状なし | 0.00 | < 4 |

| 投与期 | 投与方法 | 被験者番号 | 年齢/性別/前治療* | 評価時点 | 医師による全般評価 | CRP (mg/L) | 血清アミロイドA (mg/L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Week 41/Day 280 | 症状なし | 0.00 | < 4 |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験- Listing 16.2.5-1.4b，Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.6-1.3，5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.6-1.3
性別：M = 男性，F = 女性
*生物学的製剤による前治療：Yes = 有，No = 無

non-exon10 crFMF 患者でも，ランダム化された crFMF 患者と同様に，カナキヌマブ投与により症状の改善が認められた。

### 3.3.5 日本人部分集団の結果

日本人被験者の有効性の結果を Table 3-40～Table 3-42 に示した。

#### TRAPS

日本人被験者 6 名が 150 mg q4w 群又はプラセボ群にランダム化され（150 mg q4w 群 2 名，プラセボ群 4 名），二重盲検期を完了した。6 名全員が FAS 及び SAF の対象となった。

日本人被験者 6 名のうち，18 歳未満が 2 名，18 歳以上が 4 名であり，1 名（被験者番号 2501001）はエタネルセプトの治療歴があり，5 名は生物学的製剤の治療歴がなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.4b）。

150 mg q4w 群 2 名のうち 1 名（被験者番号 2501006）は，Day 15 に index flare の寛解が得られ，Week 16 まで再燃しなかった。残りの 1 名（被験者番号 2502001）は Day 8 に盲検下で追加投与を受け，Day 15 の CRP がベースラインから 70%以上減少したものの，index flare の寛解が得られず，Day 29 から 300 mg へ増量した。増量後，再燃せず，CRP 及び血清アミロイド A が大幅に減少し，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）に減少した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.6-1.1）。

プラセボ群 4 名全員は，Day 10～15（Week 3）に盲検下でカナキヌマブの追加投与を受けた。Day 29 以降再燃せず，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 4 名全員で軽微以下となり，1 名（被験者番号 2501005）を除く 3 名全員の 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。

日本人被験者 6 名のうち，二重盲検期間中に，発熱（38°C 以上）が認められた被験者はいなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

二重盲検期を完了し，投与中断・投与頻度低減期に移行した日本人被験者 6 名が投与中断・投与頻度低減期を完了した。6 名全員が SAF の対象となった。

二重盲検期のカナキヌマブ寛解例であった 1 名（被験者番号 2501006）は，Week 17（二重盲検期の最終評価後）に 150 mg q8w 群に再ランダム化された。Week 41 まで再燃せず，血清アミロイド A は，投与中断・投与頻度低減期を通じて低値を維持した。

二重盲検期に非盲検投与に切り替えた 5 名は，Week 17 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）。いずれの被験者も Week 41 まで再燃し

なかった。5 名中 4 名の血清アミロイド A は，投与中断・投与頻度低減期を通じて低値を推移した。1 名（被験者番号 2502001，300 mg q8w 継続）で Week 33（Day 226）に CRP，血清アミロイド A が上昇したものの（CRP：240.00 mg/L，血清アミロイド A：7401 mg/L），その後減少し，Week 41 では，それぞれ 65.00 mg/L，99 mg/L であった。なお，本被験者は Day 168 に鼻咽頭炎を発現し，Day 233 に回復している（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

日本人被験者 6 名のうち，投与中断・投与頻度低減期間中に 38°C 以上の発熱が認められた被験者はいなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

**Table 3-40　日本人 TRAPS 被験者の医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| 投与期 | 初回（再）ランダム化時の投与群<br>各投与期の投与方法 | 被験者番号 | 年齢/性別/前治療* | 評価時点 | 医師による全般評価 | CRP (mg/L) | 血清アミロイド A (mg/L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 二重盲検期 | 150 mg q4w 群<br>150 mg q4w 継続 | 2501006 | 27/F/No | Baseline | 軽度 | 192.50 | 8977 |
| | | | | Week 3/Day 13 | 症状なし | 1.50 | 5 |
| | | | | Week 5/Day 29 | 症状なし | 0.50 | 6 |
| 投与中断・投与頻度低減期 | 150 mg q8w 群<br>150 mg q8w 継続 | | | Week 17/Day 127 | 症状なし | 2.00 | 26 |
| | | | | Week 21/Day 153 | 症状なし | 3.00 | 27 |
| | | | | Week 25/Day 176 | 軽微 | 3.50 | 34 |
| | | | | Week 29/Day 204 | 軽微 | 1.00 | 12 |
| | | | | Week 33/Day 218 | 症状なし | 1.00 | 6 |
| | | | | Week 37/Day 253 | 症状なし | 0.50 | 9 |
| | | | | Week 41/Day 281 | 症状なし | 1.50 | 16 |
| 二重盲検期 | 150 mg q4w 群<br>150-300 mg q4w 増量 | 2502001 | 19/M/No | Baseline | 中等度 | 855.00 | > 600 |
| | | | | Week 3/Day 15 | 症状なし | 65.00 | 8 |
| | | | | Week 5/Day 29 | 症状なし | 0.00 | 4 |
| 投与中断・投与頻度低減期 | 300 mg q8w 継続 | | | Week 17/Day 113 | 症状なし | 0.00 | < 4 |
| | | | | Week 21/Day 141 | 症状なし | 0.00 | < 4 |
| | | | | Week 25/Day 169 | 症状なし | 0.00 | < 4 |
| | | | | Week 29/Day 197 | 症状なし | 0.00 | < 4 |
| | | | | Week 33/Day 226 | 症状なし | 240.00 | 7401 |
| | | | | Week 37/Day 254 | 症状なし | 0.00 | < 4 |
| | | | | Week 41/Day 282 | 軽度 | 65.00 | 99 |
| 二重盲検期 | プラセボ群<br>プラセボ-150 mg q4w 増量 | 2501001 | 16/M/Yes | Baseline | 軽度 | 73.50 | 97 |
| | | | | Week 3/Day 10 | 軽度 | 5.50 | 4 |
| | | | | Week 5/Day 22 | 軽度 | 2.00 | 6 |
| 投与中断・投与頻度低減期 | 150 mg q8w 継続 | | | Week 17/Day 108 | 軽微 | 2.00 | < 4 |
| | | | | Week 21/Day 142 | 軽度 | 1.00 | < 4 |
| | | | | Week 25/Day 163 | 軽微 | 2.50 | - |
| | | | | Week 29/Day 196 | 軽度 | 1.00 | < 4 |
| | | | | Week 33/Day 226 | 軽微 | 1.00 | 5 |
| | | | | Week 37/Day 262 | 軽微 | 24.50 | 39 |
| | | | | Week 41/Day 283 | 軽微 | 0.50 | < 4 |
| 二重盲検期 | プラセボ群 | 2501004 | 28/F/No | Baseline | 軽度 | 14.00 | < 4 |

| 投与期 | 初回（再）ランダム化時の投与群<br>各投与期の投与方法 | 被験者番号 | 年齢/性別/前治療* | 評価時点 | 医師による全般評価 | CRP (mg/L) | 血清アミロイドA (mg/L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与中断・投与頻度低減期 | プラセボ-150 mg q4w 増量<br>150 mg q8w 継続 | | | Week 3/Day 15 | 軽度 | 18.50 | < 4 |
| | | | | Week 5/Day 29 | 軽度 | 2.00 | < 4 |
| | | | | Week 17/Day 113 | 軽微 | 1.50 | < 4 |
| | | | | Week 21/Day 141 | 軽微 | 3.00 | < 4 |
| | | | | Week 25/Day 164 | 軽微 | 2.50 | < 4 |
| | | | | Week 29/Day 197 | 軽微 | 2.00 | < 4 |
| | | | | Week 33/Day 225 | 軽微 | 3.00 | < 4 |
| | | | | Week 37/Day 248 | 軽微 | 2.00 | < 4 |
| | | | | Week 41/Day 281 | 軽微 | 6.00 | 5 |
| 二重盲検期 | プラセボ群<br>プラセボ-150 mg q4w 増量 | 2501005 | 5/F/No | Baseline | 軽度 | 380.50 | > 12000 |
| | | | | Week 3/Day 13 | 軽度 | 500.00 | > 12000 |
| | | | | Week 5/Day 29 | 症状なし | 13.50 | 26 |
| 投与中断・投与頻度低減期 | 150 mg q8w 継続 | | | Week 17/Day 127 | 症状なし | 22.50 | 89 |
| | | | | Week 21/Day 153 | 症状なし | 2.50 | 7 |
| | | | | Week 25/Day 176 | 症状なし | 1.00 | 7 |
| | | | | Week 29/Day 204 | 症状なし | 2.00 | 12 |
| | | | | Week 33/Day 218 | 症状なし | 0.50 | < 4 |
| | | | | Week 37/Day 253 | 症状なし | 0.50 | 10 |
| | | | | Week 41/Day 281 | 症状なし | 1.50 | 15 |
| 二重盲検期 | プラセボ群<br>プラセボ-150 mg q4w 増量 | 2503002 | 24/F/No | Baseline | 軽度 | 14.00 | 10 |
| | | | | Week 3/Day 15 | 軽度 | 9.00 | 13 |
| | | | | Week 5/Day 29 | 軽微 | 28.00 | 32 |
| 投与中断・投与頻度低減期 | 150 mg q8w 継続 | | | Week 17/Day 113 | 症状なし | 1.00 | < 4 |
| | | | | Week 21/Day 141 | 症状なし | 1.00 | < 4 |
| | | | | Week 25/Day 169 | 軽微 | 1.00 | < 4 |
| | | | | Week 29/Day 197 | 症状なし | 2.00 | < 4 |
| | | | | Week 33/Day 217 | 軽度 | 2.00 | < 4 |
| | | | | Week 37/Day 259 | 軽度 | 2.00 | < 4 |
| | | | | Week 41/Day 274 | 軽度 | 2.00 | 4 |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.4b，Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.6-1.3，5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.6-1.3
性別：M = 男性，F = 女性
*生物学的製剤による前治療：Yes = 有，No = 無

### HIDS

日本人被験者 1 名（被験者番号 2502002）がプラセボ群にランダム化され，二重盲検期を完了した。また，FAS 及び SAF の対象となった。

本被験者は，Day 8 に盲検下でカナキヌマブの追加投与を受けた。Day 33 以降再燃せず，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となり，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。

二重盲検期を通じて，発熱（38°C 以上）は認められなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

二重盲検期を完了し，投与中断・投与頻度低減期に移行した 1 名が，投与中断・投与頻度低減期を完了した。本被験者は SAF の対象となった。

本被験者は，投与中断・投与頻度低減期に 150 mg q4w から 150 mg q8w に変更後，再燃しなかった。血清アミロイド A は Week 33 に一時的に上昇したものの（200 mg/L），その後減少し，Week 41 の血清アミロイド A は 36 mg/L であった。また，38°C 以上の発熱は認められなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

**Table 3-41　日本人 HIDS 被験者の医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| 投与期 | 初回（再）ランダム化時の投与群<br>各投与期の投与方法 | 被験者番号 | 年齢/性別/前治療* | 評価時点 | 医師による全般評価 | CRP (mg/L) | 血清アミロイド A (mg/L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 二重盲検期 | プラセボ群<br>プラセボ-150 mg q4w 増量 | 2502002 | 12/F/No | Baseline | 軽度 | 385.00 | > 600 |
| | | | | Week 3/Day 17 | 症状なし | 5.00 | 7 |
| | | | | Week 5/Day 33 | 症状なし | 40.00 | 92 |
| 投与中断・投与頻度低減期 | 150 mg q8w 継続 | | | Week 17/Day 117 | 症状なし | 5.00 | 10 |
| | | | | Week 21/Day 152 | 症状なし | 25.00 | 53 |
| | | | | Week 25/Day 173 | 症状なし | 20.00 | 44 |
| | | | | Week 29/Day 198 | 症状なし | 20.00 | 32 |
| | | | | Week 33/Day 226 | 症状なし | 80.00 | 200 |
| | | | | Week 37/Day 257 | 症状なし | 5.00 | < 4 |
| | | | | Week 41/Day 281 | 症状なし | 30.00 | 36 |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.4b，Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.6-1.3，5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.6-1.3
性別：M = 男性，F = 女性
*生物学的製剤による前治療：Yes = 有，No = 無

HIDS の 2 歳未満日本人患者の有効性の結果は 3.3.1 項に示した。

### crFMF

日本人被験者 1 名（被験者番号 2503001）は，1 日 2 mg のコルヒチンを併用しているにもかかわらず再燃が認められていた（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.4a）。

本被験者はプラセボ群にランダム化され，二重盲検期を完了した。また，FAS 及び SAF の対象となった。

本被験者は，Day 15 に盲検下でカナキヌマブの追加投与を受けた。Day 29 以降再燃せず，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となり，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。

二重盲検期を通じて，発熱（38°C 以上）は認められなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

二重盲検期を完了し，投与中断・投与頻度低減期に移行した 1 名が，投与中断・投与頻度低減期を完了した。本被験者は SAF の対象となった。

本被験者は，投与中断・投与頻度低減期に 150 mg q4w から 150 mg q8w に変更後，再燃しなかった。CRP が Day 181 に一時的に上昇したものの（124 mg/L），その後減少し，Week 41 の CRP は 26.00 mg/L であった。血清アミロイド A，投与中断・投与頻度低減期を通じて低値を維持した。また，38°C 以上の発熱は Day 181 に認められたものの（38.0°C），それ以外の評価時点では認められなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

**Table 3-42 日本人 crFMF 被験者の医師による全般評価，CRP，血清アミロイド A（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| 投与期 | 初回（再）ランダム化時の投与群<br>各投与期の投与方法 | 被験者番号 | 年齢/性別/前治療* | 評価時点 | 医師による全般評価 | CRP (mg/L) | 血清アミロイド A (mg/L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 二重盲検期 | プラセボ群<br>プラセボ-150 mg q4w 増量 | 2503001 | 18/M/No | Baseline | 軽度 | 20.00 | 6 |
| | | | | Week 3/Day 15 | 中等度 | 160.00 | 144 |
| | | | | Week 5/Day 29 | 症状なし | 3.00 | < 4 |
| 投与中断・投与頻度低減期 | 150 mg q8w 継続 | | | Week 17/Day 113 | 症状なし | 2.00 | < 4 |
| | | | | Week 21/Day 141 | 症状なし | 3.00 | < 4 |
| | | | | Week 25/Day 168 | 症状なし | 2.00 | < 4 |
| | | | | Unplan/Day 181 | 症状なし | 124.00 | - |
| | | | | Week 29/Day 196 | 症状なし | 2.00 | < 4 |
| | | | | Week 33/Day 225 | 症状なし | 7.00 | < 4 |
| | | | | Week 37/Day 253 | 症状なし | 14.00 | 6 |
| | | | | Week 41/Day 280 | 症状なし | 26.00 | 13 |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.4b，Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.6-1.3，5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.6-1.1，Listing 16.2.6-1.3
性別：M = 男性，F = 女性
*生物学的製剤による前治療：Yes = 有，No = 無

non exon10 crFMF 患者の有効性の結果は 3.3.4 項に示した。

以上の結果から，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 の範囲で疾患活動性の低下及び炎症マーカーの改善が認められた。

# 4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

## 4.1 用法・用量の検討

本項では，用量－反応関係，用法－反応関係，及び血中濃度－反応関係の検討結果を示した。

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，疾患別に独立した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 試験の二重盲検期では，カナキヌマブのプラセボに対する有効性を検証した。本申請では，これらの結果を踏まえ，TRAPS，HIDS，crFMF に対する用法用量と有効性の関係を検討した。また，HIDS については，N2301 試験での結果に加え，D2402 試験の 450 mg（又は 6 mg/kg）の 6 週間隔投与に増量した 2 名及び臨床研究の 6 mg/kg の 4 週間隔投与に増量した 1 名の投与経験も踏まえ検討した。

初回用法用量（150 mg の 4 週間隔投与）は，主要評価項目及び副次評価項目の結果から，300 mg 増量時の有効性は，150 mg の 4 週間隔投与から 300 mg の 4 週間隔投与に増量又は追加投与した被験者の以下の有効性の結果から検討した。

- 寛解率に対する探索的解析
- 300 mg 投与（追加投与又は増量）後に index flare の寛解が得られた被験者
- 増量した被験者の炎症マーカー（CRP 及び血清アミロイド A）

300 mg に増量した被験者とは，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。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に追加した上で寛解率を算出し，主解析の寛解率と比較することで（1.2.3 項），300 mg への増量効果を評価した。

300 mg 投与（追加投与又は増量）後に index flare の寛解が得られた被験者の割合では，初回ランダム化時の投与群が 150 mg q4w 群で，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，300 mg への追加投与又は増量の効果を評価した。

炎症マーカーとして，CRP 及び血清アミロイド A を増量有無別に評価した。

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。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（1.2.3 項）。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（1.1.1.1 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（1.2.3 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。

血中濃度－反応関係として，N2301 試験を含む母集団 PK 解析の結果から再燃時の血中カナキヌマブ濃度と有効性の関係を評価し，血中カナキヌマブ濃度の推定値と好中球数との関係を安全性の観点から評価した。また，人種間（日本人患者及び非日本人患者）での PK への影響を評価した。

## 4.1.1 用量－反応関係

### 4.1.1.1 初回用法用量（150 mg の 4 週間隔投与）の有効性

本項では，初回用法用量－有効性の関係として，N2301 試験で，主要評価項目及び副次評価項目の結果を中心に示した。詳細な有効性の結果は 3 章に示した。

#### 4.1.1.1.1 TRAPS

主要評価項目である Week 16 に寛解が得られた TRAPS 被験者の割合は，150 mg q4w 群で 45.45%（10/22 名），プラセボ群で 8.33%（2/24 名）であり，寛解率のリスク差（投与群間差）は 37%であった。群間比較の結果，群間で有意な差が認められ，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与のプラセボに対する優越性が示された。

Week 16 に臨床的寛解が得られた被験者の割合は，150 mg q4w 群で 45.45%（10/22 名），プラセボ群で 4.17%（1/24 名），血清学的寛解が得られた被験者の割合は，150 mg q4w 群で 36.36%（8/22 名），プラセボ群で 8.33%（2/24 名），血清アミロイド A の正常化が認められた被験者の割合は，150 mg q4w 群で 27.27%（6/22 名），プラセボ群で 0.00%（0/24）とプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で有意に高かった。いずれの評価項目でもカナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与でのプラセボに対する優越性が示された。

Day 8～28 に盲検下での追加投与を受けた被験者数は，プラセボ群（18 名）に比べ 150 mg q4w 群（8 名）と少なかった。Day 15 に index flare の寛解が得られた被験者の割合は 150 mg q4w 群［63.64%（14/22 名）］でプラセボ群［20.83%（5/24 名）］と比べ約 3 倍高く，初回投与で症状をコントロールできた被験者数が多かった。

疾患活動性を評価した医師による全般評価，炎症マーカーである CRP 及び血清アミロイド A は，治験薬投与開始後，150 mg q4w 群で，速やかに改善が認められ，Week 16 まで改善が維持された。健康関連 QOL を評価した CHQ-PF50 及び SF-12，疾患活動性を評価した AIDAI でも，同様に 150 mg q4w 群でベースラインからの改善が認められた。

#### 4.1.1.1.2 HIDS

主要評価項目である Week 16 に寛解が得られた HIDS 被験者の割合は，150 mg q4w 群で 35.14%（13/37 名），プラセボ群で 5.71%（2/35 名）であり，寛解率のリスク差（投与群間差）は 29%であった。群間比較の結果，群間で有意な差が認められ，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与のプラセボに対する優越性が示された。

Week 16 に臨床的寛解が得られた被験者の割合は，150 mg q4w 群で 45.95%（17/37 名），プラセボ群で 5.71%（2/35 名），血清学的寛解が得られた被験者の割合は，それぞれ 40.54%（15/37 名），5.71%（2/35 名），いずれもプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で有意に高く，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与でのプラセボに対する優越性が示された。血清アミロイド A の正常化が認められた被験者の割合は，13.51%（5/37 名），2.86%（1/35 名）とプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で高かったものの，群間に有意差は認められなかった。

Day 8～28 に盲検下での追加投与を受けた被験者数は，プラセボ群（22 名）に比べ 150 mg q4w 群（12 名）と少なかった。Day 15 に index flare の寛解が得られた被験者の割合は 150 mg q4w 群［64.86%（24/37 名）］でプラセボ群［37.14%（13/35 名）］と比べ約 2 倍高く，初回投与で症状をコントロールできた被験者数が多かった。

疾患活動性を評価した医師による全般評価，炎症マーカーである CRP 及び血清アミロイド A は，治験薬投与開始後，150 mg q4w 群で，速やかに改善が認められ，Week 16 まで改善が維持された。健康関連 QOL を評価した CHQ-PF50 及び SF-12，疾患活動性を評価した AIDAI でも，同様に 150 mg q4w 群でベースラインからの改善が認められた。

#### 4.1.1.1.3 crFMF

主要評価項目である Week 16 に寛解が得られた crFMF 被験者の割合は，150 mg q4w 群で 61.29%（19/31 名），プラセボ群で 6.25%（2/32 名）であり，寛解率のリスク差（投与群間差）は 55%であった。群間比較の結果，群間で有意な差が認められ，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与のプラセボに対する優越性が示された。

Week 16 に臨床的寛解が得られた被験者の割合は，150 mg q4w 群で 64.52%（20/31 名），プラセボ群で 9.38%（3/32 名），血清学的寛解が得られた被験者の割合は，それぞれ 67.74%（21/31 名），6.25%（2/32 名），いずれもプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で有意に高く，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与でのプラセボに対する優越性が示された。血清アミロイド A の正常化が認められた被験者の割合は，25.81%（8/31 名），0.00%（0/32 名）とプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で高かったものの，群間に有意差は認められなかった。

Day 8～28 に盲検下での追加投与を受けた被験者数は，プラセボ群（20 名）に比べ 150 mg q4w 群（5 名）と少なかった。Day 15 に index flare の寛解が得られた被験者の割合は 150 mg q4w 群［80.65%（25/31 名）］でプラセボ群［31.25%（10/32 名）］と比べ約 3 倍高く，初回投与で症状をコントロールできた被験者数が多かった。

疾患活動性を評価した医師による全般評価，炎症マーカーである CRP 及び血清アミロイド A は，治験薬投与開始後，150 mg q4w 群で，速やかに改善が認められ，Week 16 まで改善が維持された。健康関連 QOL を評価した CHQ-PF50 及び SF-12，疾患活動性を評価した AIDAI でも，同様に 150 mg q4w 群でベースラインからの改善が認められた。

### 4.1.1.2 増量時の有効性

#### 4.1.1.2.1 TRAPS

二重盲検期終了時の増量有無別の内訳は，150 mg q4w 群の全 22 名中，150 mg q4w 継続（増量なし）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（増量なし）が 3 名，増量ありの 21 名のうち，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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-1.2a）。二重盲検期を通して，150 mg q4w 群の半数が増量した。

Day 8～28 に盲検下でのカナキヌマブ 150 mg の追加投与を受けた被験者は，150 mg q4w 群で 8 名，プラセボ群で 18 名であり，150 mg q4w 群で少なかった。このうち Day 15 より前に追加投与を受けた被験者は 150 mg q4w 群で 4 名，プラセボ群で 9 名であった。Day 29 以降に増量した被

験者は 150 mg q4w 群で 3 名，プラセボ群で 3 名であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.11，Listing 16.2.5-1.1）。

### 寛解率に対する探索的解析

寛解率に対する探索的解析の結果を Table 4-1 に示す。

探索的解析の結果では，主解析の寛解率［45.45%（10/22 名）］と比べて 72.73%（16/22 名）と高くなったことから，300 mg への増量効果が示された。

**Table 4-1 TRAPS の寛解率に対する主解析及び探索的解析（N2301 試験：Week 16，FAS）**

| | 主解析 | | 探索的解析 | |
|---|---|---|---|---|
| | 初回ランダム化時の投与群 | | 初回ランダム化時の投与群 | |
| 評価項目 | 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 (%) |
| 寛解率 | 10/22 (45.45) | 2/24 (8.33) | 16/22 (72.73) | 2/24 (8.33) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.12

### 300 mg 投与（追加投与又は増量）後に index flare の寛解が得られた被験者

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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.23a）。

### 増量した被験者の炎症マーカー（CRP 及び血清アミロイド A）

ベースラインの CRP の中央値（最小値～最大値，以下同様）は，150 mg q4w 継続（N = 11）で 124.2（13.0～460.1） mg/L，150-300 mg q4w 増量（N = 11）で 140.1（24.5～855.0） mg/L，プラセボ-150-300 mg q4w 増量（N = 2）で 129.3（80.2～178.4） mg/L であった。

増量有無別では，Week 17 の CRP の中央値は，150 mg q4w 継続で 5.0（0.5～41.0） mg/L，150-300 mg q4w 増量で 4.6（0.0～51.0） mg/L と，カナキヌマブ投与では増量有無によらずいずれも正常範囲内に改善したが，プラセボ-150-300 mg q4w 増量では 151.1（151.1～151.1） mg/L と CRP の改善はみられなかった。Week 17 に CRP が 10 mg/L 以下であった被験者の割合は，150 mg q4w 継続で 72.7%（8 名），150-300 mg q4w 増量で 81.8%（9 名）と，増量有無によらず高かったが，プラセボ-150-300 mg q4w 増量では CRP が 10 mg/L 以下であった被験者はいなかった（Table 6-4，Table 6-5）。

ベースラインの血清アミロイド A の中央値（最小値～最大値，以下同様）は，150 mg q4w 継続（N = 11）で 1528.5（4.0～8977.0） mg/L，150-300 mg q4w 増量（N = 11）で 1111.0（75.0～3042.0） mg/L，プラセボ-150-300 mg q4w 増量（N = 2）で 6366.0（732.0～12000.0） mg/L であった。

増量有無別では，Week 17 の血清アミロイド A の中央値は，150 mg q4w 継続で 5.0（4.0～2529.0） mg/L，150-300 mg q4w 増量で 13.0（4.0～295.0） mg/L と，増量有無によらずいずれも正常範囲内又は正常値をわずかに上回る程度に改善したものの，プラセボ-150-300 mg q4w 増量では 4347.0（4347.0～4347.0） mg/L と血清アミロイド A の改善はみられなかった。Week 17 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プラセボ-150-300 mg q4w 増量ではいなかったが，カナキヌマブ投与では 150 mg q4w 継続で 54.5%（6 名），150-300 mg q4w 増量で 18.2%（2 名）であり，いずれも血清アミロイド A の改善がみられた（Table 6-6，Table 6-7）。

#### 4.1.1.2.2 HIDS

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（増量なし）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（増量なし）が 4 名，増量ありの 31 名のうち，プラセボ-150 mg q4w 増量が 19 名，プラセボ-150-300 mg q4w 増量が 12 名であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-1.2a）。二重盲検期を通して，150 mg q4w 群の半数以上が増量した。

Day 8～28 に盲検下での追加投与を受けた被験者は，150 mg q4w 群で 12 名，プラセボ群で 22 名であり，150 mg q4w 群で少なかった。このうち Day 15 より前に追加投与を受けた被験者は 150 mg q4w 群で 2 名，プラセボ群で 11 名であった。なお，Day 29 以降に増量した被験者は 150 mg q4w 群で 7 名，プラセボ群で 9 名であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.11，Listing 16.2.5-1.1）。

**寛解率に対する探索的解析**

寛解率に対する探索的解析の結果を Table 4-2 に示す。

探索的解析の結果では，主解析の寛解率［35.14%（13/37 名）］と比べて 56.76%（21/37 名）と高くなったことから，300 mg への増量効果が示された。

**Table 4-2 HIDS の寛解率に対する主解析及び探索的解析（N2301 試験：Week 16，FAS）**

| | 主解析 | | 探索的解析 | |
|---|---|---|---|---|
| | 初回ランダム化時の投与群 | | 初回ランダム化時の投与群 | |
| 評価項目 | 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 (%) |
| 寛解率 | 13/37 (35.14) | 2/35 (5.71) | 21/37 (56.76) | 2/35 (5.71) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.12

**300 mg 投与（追加投与又は増量）後に index flare の寛解が得られた被験者**

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（5.3.5.1-1-N2301 試

験-Listing 16.2.5-1.1）。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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.23a）。

**増量した被験者の炎症マーカー（CRP 及び血清アミロイド A）**

ベースラインの CRP の中央値（最小値～最大値，以下同様）は，150 mg q4w 継続（N =18）で 91.0（36.3～562.0） mg/L，150-300 mg q4w 増量（N = 19）で 135.0（16.0～498.8） mg/L，プラセボ-150-300 mg q4w 増量（N = 12）で 110.5（14.5～340.0） mg/L であった。

増量有無別では，Week 17 の CRP の中央値は，150 mg q4w 継続で 5.1（0.5～64.0） mg/L，150-300 mg q4w 増量で 13.5（0.5～140.0） mg/L，プラセボ-150-300 mg q4w 増量で 4.3（0.7～28.0） mg/L，と，カナキヌマブ投与では増量有無によらず正常範囲内又は正常値をわずかに上回る程度に改善した。Week 17 に CRP が 10 mg/L 以下であった被験者の割合は，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-150-300 mg q4w 増量で 83.3%（10 名）であり，150 mg q4w 継続，プラセボ-150-300 mg q4w 増量で約 8 割であったが，150-300 mg q4w 増量で半数以下と低かった（Table 6-4，Table 6-5）。

ベースラインの血清アミロイド A の中央値（最小値～最大値，以下同様）は，150 mg q4w 継続（N =18）で 3255.5（600.0～8730.0） mg/L，150-300 mg q4w 増量（N = 19）で 1914.5（59.0～5971.0） mg/L，プラセボ-150-300 mg q4w 増量（N = 12）で 677.0（24.0～8346.0） mg/L であった。

増量有無別で，Week 17 の血清アミロイド A の中央値は，150 mg q4w 継続で 40.0（4.0～12000.0） mg/L，150-300 mg q4w 増量で 71.0（4.0～9483.0） mg/L，プラセボ-150-300 mg q4w 増量で 31.0（4.0～237.0） mg/L とベースラインと比べ減少したものの，正常値より高く，特に 150-300 mg q4w 増量では高値に留まった。Week 17 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，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-150-300 mg q4w 増量で 16.7%（2 名）と，いずれの割合も低かった（Table 6-6，Table 6-7）。

**その他の結果（450 mg での投与経験）**

450 mg（又は 6 mg/kg）増量の投与経験として，D2402 試験及び臨床研究の結果を参考に示す。

**D2402 試験**

D2402 試験では，300 mg（又は 4 mg/kg）の 6 週間隔投与を開始用量とし，被験者の症状が改善しない場合，450 mg（又は 6 mg/kg）の 6 週間隔投与に増量可とした（1.1.1.2 項）。

FAS 9 名のうち 2 名（被験者番号 103，302）が再燃により治療期の Day 45 に 450 mg（又は 6 mg/kg）の 6 週間隔投与に増量し，長期投与期まで同じ用法用量で投与を継続した（5.3.5.2-3-D2402 試験-Listing 16.2.5-11）。

1 名（被験者番号 103）の再燃回数は投与開始前 6 ヵ月で 9 回であった。治療期の 6 ヵ月間での再燃回数は 2 回であり，Day 45 に最初の再燃が認められ，6 mg/kg に増量した。増量から約 1 ヵ月後に 2 回目の再燃が認められた。長期投与期の最初の 12 ヵ月で 3 回，長期投与期の後半の

12 ヵ月で 1 回であり，投与開始前と比べ再燃回数は減少した（5.3.5.2-3-D2402 試験-Listing 16.2.5-11，Listing 16.2.6-011，Listing 16.2.6-021，Listing 16.2.6-061）。

1 名（被験者番号 302）の再燃回数は投与開始前 6 ヵ月間で 4 回であった。治療期の 6 ヵ月間で 1 回であり，Week 5～6 の間に再燃したためレスキュー治療を受けた後，増量した。増量以降，治療期及び長期投与期では再燃しなかった（5.3.5.2-3-D2402 試験-Listing 16.2.6-011）。

**日本人 HIDS に対するカナキヌマブ 6 mg/kg の投与経験**

日本人 HIDS 患者を対象に 6 mg/kg を投与した臨床研究の中間報告（2016 年 6 月時点）の結果を示す。

Anakinra の治療（4 mg/kg/day）で効果不十分であった重症 HIDS 患者（12 歳男児）を対象とした。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，症状の改善が維持できている（5.3.5.4-3，5.3.5.4-4）。

#### 4.1.1.2.3 crFMF

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（増量なし）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（増量なし）が 5 名，増量ありの 27 名のうち，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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-1.2a）。二重盲検期を通して，150 mg q4w 群の約 3 割の被験者が増量した。

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 5 名，プラセボ群 20 名であり，150 mg q4w 群で少なかった。このうち Day 15 より前に追加投与を受けた被験者はプラセボ群で 6 名であったが，150 mg q4w 群ではいなかった。なお，Day 29 以降に増量した被験者は 150 mg q4w 群で 5 名，プラセボ群で 7 名であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.11，Listing 16.2.5-1.1）。

**寛解率に対する探索的解析**

寛解率に対する探索的解析の結果を Table 4-3 に示す。

探索的解析の結果では，主解析の寛解率［61.29%（19/31 名）］と比べて 70.97%（22/31 名）と高くなったことから，300 mg への増量効果が示された。

**Table 4-3 crFMF の寛解率に対する主解析及び探索的解析（N2301 試験：Week 16, FAS）**

| | 主解析 | | 探索的解析 | |
|---|---|---|---|---|
| | 初回ランダム化時の投与群 | | 初回ランダム化時の投与群 | |
| 評価項目 | 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 (%) |
| 寛解率 | 19/31 (61.29) | 2/32 (6.25) | 22/31 (70.97) | 2/32 (6.25) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.12

**300 mg 投与（追加投与又は増量）後に index flare の寛解が得られた被験者**

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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.23a）。

**増量した被験者の炎症マーカー（CRP 及び血清アミロイド A）**

ベースラインの CRP の中央値（最小値～最大値，以下同様）は，150 mg q4w 継続（N = 21）で 131.3（20.0～503.1） mg/L，150-300 mg q4w 増量（N = 10）で 81.8（23.1～278.0） mg/L，プラセボ-150-300 mg q4w 増量（N = 5）で 83.0（64.4～140.3） mg/L であった。

Week 17 の CRP の中央値は，150 mg q4w 継続で 3.8（0.4～10.0） mg/L，150-300 mg q4w 増量で 5.2（0.8～12.5） mg/L，プラセボ-150-300 mg q4w 増量で 4.0（1.5～13.3） mg/L と，カナキヌマブ投与では増量有無によらずいずれも正常範囲内に改善した。Week 17 に CRP が 10 mg/L 以下であった被験者の割合は，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-150-300 mg q4w 増量で 80.0%（4 名）と，いずれも 8 割以上と高かった（Table 6-4，Table 6-5）。

ベースラインの血清アミロイド A の中央値（最小値～最大値，以下同様）は，150 mg q4w 継続（N = 21）で 747.5（116.0～10856.0） mg/L，150-300 mg q4w 増量（N = 10）で 618.0（77.0～2033.0） mg/L，プラセボ-150-300 mg q4w 増量（N = 5）で 970.0（776.0～2210.0） mg/L であった。

Week 17 の血清アミロイド A の中央値は，150 mg q4w 継続で 15.0（4.0～362.0） mg/L，150-300 mg q4w 増量で 36.5（19.0～159.0） mg/L，プラセボ-150-300 mg q4w 増量で 32.0（3.0～70.0） mg/L であり，150 mg q4w 継続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 増量は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。Week 17 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，150 mg q4w 継続で 38.1%（8 名），プラセボ-150-300 mg q4w 増量で 40.0%（2 名）であり，150-300 mg q4w 増量ではいなかった（Table 6-6，Table 6-7）。

### 4.1.1.3 用量－反応関係のまとめ

4.1.1.1 項及び 4.1.1.2 項の結果を踏まえ，用量－反応関係を考察する。

寛解率に対する主解析及び副次解析（臨床的寛解，血清学的寛解，血清アミロイド A の正常化）の結果から，いずれの疾患でも，150 mg の 4 週間隔投与での有効性が確認され（4.1.1.1 項），安全性及び忍容性にも特段の問題が認められなかった（2.5-5.4 項）。

TRAPS，HIDS では 150 mg q4w 群の半数以上，crFMF では 150 mg q4w 群の約 3 割の被験者で 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の結果では，いずれの疾患でも，寛解率が主解析の寛解率に比べ高くなったことから，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（4.1.1.2 項）。

150 mg から 300 mg に増量した被験者の炎症マーカーは，TRAPS 及び crFMF で，Week 17 の CRP（中央値）が正常値（10 mg/L 以下）に，血清アミロイド A（中央値）が正常値をわずかに上回る程度に改善した［TRAPS：13.0（4.0～295.0） mg/L，crFMF：36.5（19.0～159.0） mg/L］。一方，HIDS では，Week 17 の CRP（中央値）は正常値をわずかに上回る程度，血清アミロイド A ではベースラインから減少したものの高値のままであり［71.0（4.0～9483.0） mg/L］，いずれの炎症マーカーも正常化に至らなかった。このことから，150 mg から 300 mg に増量した HIDS で CRP 及び血清アミロイド A の改善が認められない被験者が半数以上存在し，寛解率に対する探索的解析での HIDS の寛解率は約 57%と TRAPS（約 73%），crFMF（約 71%）と比べて低いことから，十分な効果を得るために，さらに高用量の投与を必要とする HIDS 患者が多く存在すると考えた（4.1.1.2 項）。

安全性では，いずれの疾患でも重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現時用量は，150 mg 又は 300 mg の 4 週間隔投与のいずれかに偏る傾向はみられず，カナキヌマブの用量との関連はみられなかった（2.5-5.4.1 項，2.7.4-2.1.3 項）。

CAPS では臨床試験及び市販後に，1 回投与量 600 mg（又は 8 mg/kg）までの使用経験があり，高用量投与に伴う特別な安全性の問題は報告されていない。PoC の D2402 試験では HIDS の 2 名が 450 mg 又は 6 mg/kg を 6 週間隔で，日本人 HIDS を対象とした臨床研究では 6 mg/kg（40 kg 以上では 450 mg に相当）を 4 週間隔で投与されている。これらの被験者で忍容性の問題は認められなかった（2.7.4-2.1.1.4 項，2.7.4-6.3.2 項）。

以上，150 mg の 4 週間隔投与での有効性が確認され，安全性及び忍容性にも特段の問題が認められなかったことから（2.5-5.4 項），初回用法用量として，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与を設定することは妥当であると考えた。また，150 mg で十分な効果が認められない場合，300 mg の 4 週間隔投与に増量することで寛解する被験者が増加することが確認され，安全性及び忍容性に特段の問題が認められなかったことから，300 mg の 4 週間隔投与に増量することは妥当であると考えた。一方で，HIDS に対しては，300 mg への増量でも十分に症状をコントロールできない患者が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，450 mg（又は 6 mg/kg）の 4 週間隔投与まで増量することが望ましいと考えた。

## 4.1.2 用法に関する検討

### 4.1.2.1 TRAPS

#### Week 40 の寛解率

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（3.2.1.1.3 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（3.2.1.1.3 項）。

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 投与の被験者で低かった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.6-1.11）。
- 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 投与の被験者で低かった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.6-1.11）。

#### 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%であり，その内訳は 150 mg q4w が 9.5%（4 名），300 mg q8w が 14.3%（6 名），300 mg q4w が 4.8%（2 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。
- 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（150 mg q4w，300 mg q8w，又は 300 mg q4w）を要した被験者の割合は，41.7%（25/60 名）であった（Figure 4-1）。

#### 4.1.2.2 HIDS

**Week 40 の寛解率**

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（3.2.1.2.3 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（3.2.1.2.3 項）。

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 投与の被験者で低かった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.6-1.11）。
- 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 投与の被験者で低かった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.6-1.11）。

**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%であり，その内訳は，150 mg q4w が 33.3%（10 名），300 mg q8w が 3.3%（1 名），300 mg q4w が 16.7%（5 名）であった。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。
- 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（150 mg q4w，300 mg q8w，又は 300 mg q4w）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に比べ最も高く，約 3 割であった。

### 4.1.2.3 crFMF

#### Week 40 の寛解率

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（3.2.1.3.3 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 1 名（11.1%），プラセボ群で 6 名（60.0%）が再燃した（3.2.1.3.3 項）。

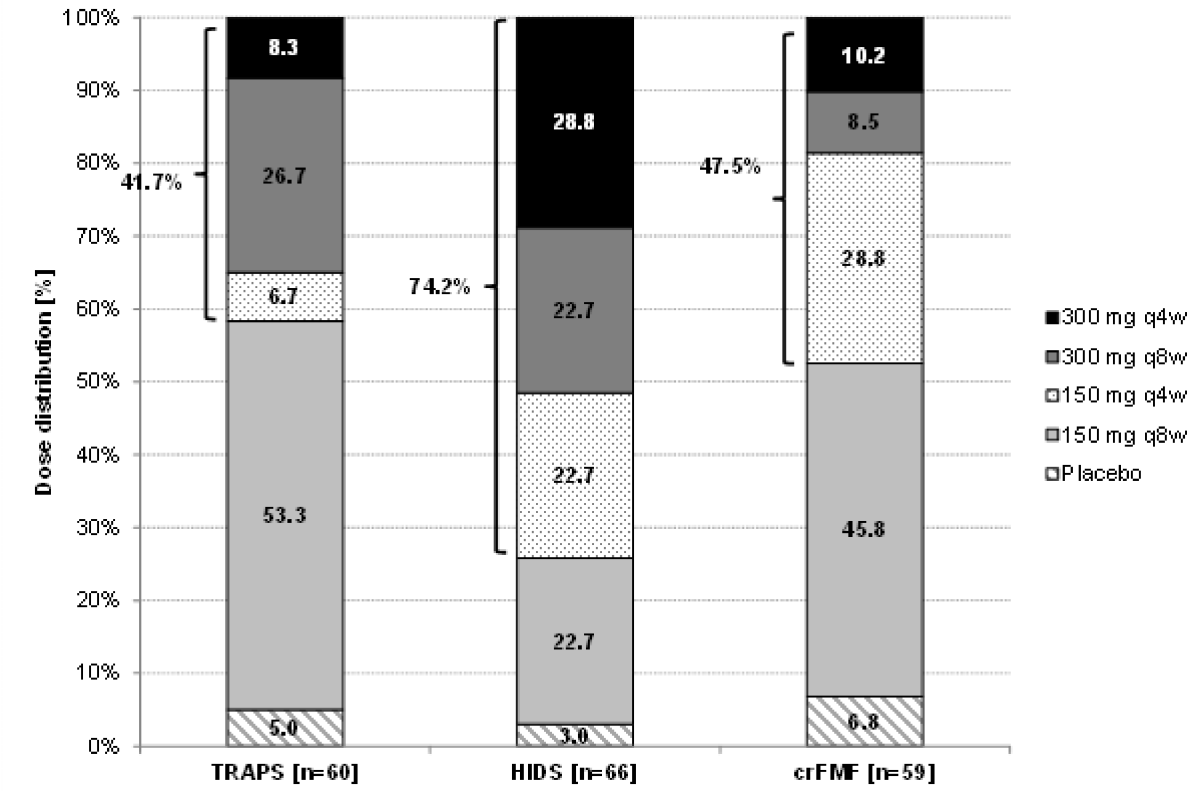
投与中断・投与頻度低減期開始時に 150 mg q8w 投与の被験者は 36 名，カナキヌマブ q8w 投与の被験者は 47 名であった。

- 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 投与の被験者で低かった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.6-1.11）。
- 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 投与の被験者で低かった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.6-1.11）。

#### 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（150 mg q4w，300 mg q8w，又は 300 mg q4w）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

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。なお，再ランダム化群の被験者数は少ないため，結果の解釈には留意が必要である。

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。

### 4.1.3　血中濃度－反応関係

TRAPS，HIDS，crFMF 患者及び CAPS 患者 362 名（日本人 27 名を含む）から得られた血清中カナキヌマブ濃度を用いて母集団 PK 解析を実施した（2.7.2-2.4 項）。人種の影響を評価する目的で日本人患者と非日本人患者のクリアランス推定値の比を算出したところ，1.07 であり，95%

信頼区間（0.96～1.20）は 20%の範囲内に収まっていた。これらの結果から，日本人 TRAPS，HIDS，crFMF 患者と非日本人患者にカナキヌマブを投与したときの PK は類似しており，人種間で用量調節をする必要はないと考えられた（2.7.2-3.3.5 項）。

血中濃度－反応関係を再燃時の血中カナキヌマブ濃度推定値を曝露量のパラメータとして用い，有効性を評価した。再燃は，医師による全般評価が軽度以上及び CRP 30 mg/L 以上と定義し，データを最大限に利用するため，index flare の寛解に関係なくこの再燃の定義をランダム化後から Week 16 までのすべての来院に適用した。また，曝露と安全性の関係を評価するため，血中カナキヌマブ濃度の推定値と好中球数との関係を評価した。

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，TRAPS 及び HIDS 患者では，それ以外の再燃が認められなかった来院日に比べて 30%低く，この差は統計学的に有意であった（2.7.2-Table 3-2）。また，HIDS 患者で 300 mg に増量後，再燃が認められた被験者のうち，再燃時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。これらの結果から，300 mg でコントロールできない HIDS 患者に対し，さらに増量し血清中カナキヌマブ濃度を高くすることで効果が得られ，再燃が抑制される可能性が示唆された（2.7.2-3.2.3 項）。

血清中カナキヌマブ濃度の推定値と好中球数との関係では，いずれの疾患でも，血清中カナキヌマブの濃度の上昇に伴って好中球数の平均値は減少したものの，好中球数低値［共通毒性規準（common toxicity criteria，CTC）グレード 1 以上］の発現率が上昇することはなかった（2.7.2-1.2.3 項）。

PK と PD の関係の詳細は 2.7.2-3.2.3 項に示した。

## 4.2 用法・用量に関するまとめ

本申請では，TRAPS，HIDS，及び FMF の推奨用法用量は，主に N2301 試験の結果に基づき設定した。また，HIDS については，N2301 試験での結果に加え，D2402 試験の有効性の結果及び臨床研究から得られた投与経験も参考とし，得られたすべての臨床試験データを総合的に評価し，設定した。

いずれの疾患でも，体重別に用量を設定した。これは N2301 試験及び D2203 試験のデータを含む母集団 PK 解析の結果，CAPS と同様に，TRAPS，HIDS，crFMF でクリアランスが体重に依存することが示されたためである（2.7.2-2.4 項）。低体重の患者での曝露が過量となることを避けるため，体重 40 kg 以下の患者では体重換算の投与とすることとした。

### 4.2.1 TRAPS

#### TRAPS の用法・用量（案）

| |
|---|
| 通常，体重 40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2 mg/kg を，体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を，4 週毎に皮下投与する。<br>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 週毎の次回投与時より，1 回投与量をそれぞれ 4 mg/kg，300 mg に原則として増量する。

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

N2301 試験の結果から，主要評価項目である Week 16 に寛解が得られた TRAPS 被験者の割合は，150 mg q4w 群で 45.45%（10/22 名），プラセボ群で 8.33%（2/24 名）であり，寛解率のリスク差（投与群間差）は 37%であった。群間比較の結果，群間で有意な差が認められ，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与のプラセボに対する優越性が示された。Week 16 に臨床的寛解が得られた被験者の割合は，150 mg q4w 群で 45.45%（10/22 名），プラセボ群で 4.17%（1/24 名），血清学的寛解が得られた被験者の割合は，150 mg q4w 群で 36.36%（8/22 名），プラセボ群で 8.33%（2/24 名），血清アミロイド A の正常化が認められた被験者の割合は，150 mg q4w 群で 27.27%（6/22 名），プラセボ群で 0.00%（0/24）とプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で有意に高かった。いずれの評価項目でもカナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与でのプラセボに対する優越性が示された。

投与後 7 日以降（Day 8～28）に，150 mg の追加投与を要した被験者数は 150 mg q4w 群 22 名のうち 8 名であった。また，寛解率に対する探索的解析（1.2.3 項）の結果では，主解析の寛解率［45.45%（10/22 名）］と比べて 72.73%（16/22 名）と高くなったことから，早期に 300 mg に増量することで再燃をコントロールできた。

安全性では，150 mg から 300 mg の 4 週間隔の用法用量で安全性に特段の問題はなく，忍容性が認められた（2.5-5.4 項，2.7.4-2.1.3 項）。

日本人では，全体集団と同様にカナキヌマブ投与で有効性がみられた。安全性にも特段の問題はなく，忍容性が認められた（2.7.4-5.3 項）。

以上より，150 mg の 4 週間隔から投与を開始し，個々の患者の状態に応じて投与後 7 日以降に，必要に応じ追加投与した上で，最高用量の 300 mg へ増量することで良好な効果が得られると考えた。

### 4.2.2 HIDS

#### HIDS の用法・用量（案）

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

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 週毎の次回投与時より，1 回投与量をそれぞれ 4 mg/kg，300 mg に原則として増量する。

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

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

N2301 試験の結果から，主要評価項目である Week 16 に寛解が得られた HIDS 被験者の割合は，150 mg q4w 群で 35.14%（13/37 名），プラセボ群で 5.71%（2/35 名）であり，寛解率のリスク差（投与群間差）は 29%であった。群間比較の結果，群間で有意な差が認められ，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与のプラセボに対する優越性が示された。Week 16 に臨床的寛解が得られた被験者の割合は，150 mg q4w 群で 45.95%（17/37 名），プラセボ群で 5.71%（2/35 名），血清学的寛解が得られた被験者の割合は，それぞれ 40.54%（15/37 名），5.71%（2/35 名），いずれもプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で有意に高く，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与でのプラセボに対する優越性が示された。血清アミロイド A の正常化が認められた被験者の割合は，13.51%（5/37 名），2.86%（1/35 名）とプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で高かった。

投与後 7 日以降（Day 8～28）に，150 mg の追加投与を要した被験者数は 150 mg q4w 群 37 名のうち 12 名であった。また，寛解率に対する探索的解析（1.2.3 項）の結果では，主解析の寛解率［35.14%（13/37 名）］と比べて 56.76%（21/37 名）と高くなったことから，早期に 300 mg に増量することで再燃をコントロールできた。

一方，150 mg から 300 mg に増量した被験者での CRP 及び血清アミロイド A はいずれも半数以上で正常値（10 mg/L 以下）に至らず，CRP（中央値，以下同様）は正常値を上回る程度であり［13.5（0.5～140.0） mg/L］，血清アミロイド A では高値のままであった［71.0（4.0～9483.0） mg/L］。また，寛解率に対する探索的解析での HIDS の寛解率は約 57%と半数程度に留まったことを踏まえると，十分な効果を得るために，さらに高用量の投与を必要とする HIDS 患者が多く存在すると考えた。

また，PoC の D2402 試験で HIDS の 2 名が 450 mg の 6 週間隔投与で，日本人 HIDS を対象とした臨床研究の 1 名が 6 mg/kg（40 kg 以上では 450 mg に相当）の 4 週間隔投与でしか症状の改善が維持できない被験者がおり 6 mg/kg の必要性が示唆された。

安全性では，150 mg から 300 mg の 4 週間隔の用法用量で安全性に特段の問題はなく，忍容性が認められた（2.5-5.4 項，2.7.4-2.1.3 項）。

PoC の D2402 試験で 450 mg に増量した 2 名及び臨床研究の 1 名で忍容性の問題は認められず，CAPS では臨床試験及び市販後に，1 回投与量 600 mg（8 mg/kg）までの使用経験があり，高用量投与に伴う特別な安全性の問題は報告されなかった（2.7.4-2.1.1.4 項，2.7.4-6.3.2 項）。

日本人では，全体集団と同様にカナキヌマブ投与での有効性が認められた。安全性にも特段の問題はなく，忍容性が認められた（2.7.4-5.3 項）。

以上より，150 mg の 4 週間隔から投与を開始し，個々の患者の状態に応じて投与後 7 日以降に，必要に応じ追加投与した上で，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られるが，その一方で 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。

### 4.2.3 FMF

**FMF の用法・用量（案）**

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

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 週毎の次回投与時より，1 回投与量をそれぞれ 4 mg/kg，300 mg に原則として増量する。

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

N2301 試験の結果から，主要評価項目である Week 16 に寛解が得られた crFMF 被験者の割合は，150 mg q4w 群で 61.29%（19/31 名），プラセボ群で 6.25%（2/32 名）であり，寛解率のリスク差（投与群間差）は 55%であった。群間比較の結果，群間で有意な差が認められ，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与のプラセボに対する優越性が示された。

投与後 7 日以降（Day 8～28）に，150 mg の追加投与を要した被験者数は 150 mg q4w 群 31 名のうち 5 名であった。また，探索的解析の結果では，主解析の寛解率［61.29%（19/31 名）］と比べて 70.97%（22/31 名）と高くなったことから，早期に 300 mg に増量することで再燃をコントロールできた。Week 16 に臨床的寛解が得られた被験者の割合は，150 mg q4w 群で 64.52%（20/31 名），プラセボ群で 9.38%（3/32 名），血清学的寛解が得られた被験者の割合は，それぞれ 67.74%（21/31 名），6.25%（2/32 名），いずれもプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で有意に高く，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与でのプラセボに対する優越性が示された。血清アミロイド A の正常化が認められた被験者の割合は，25.81%（8/31 名），0.00%（0/32 名）とプラセボ群に比べ 150 mg q4w 群で高かった。

安全性では，150 mg から 300 mg の 4 週間隔の用法用量で安全性に特段の問題はなく，忍容性が認められた（2.5-5.4 項，2.7.4-2.1.3 項）。

日本人では，全体集団と同様にカナキヌマブ投与で有効性がみられた。安全性にも特段の問題はなく，忍容性が認められた（2.7.4-5.3 項）。

以上より，150 mg の 4 週間隔から投与を開始し，個々の患者の状態に応じて投与後 7 日以降に，必要に応じ追加投与した上で，最高用量の 300 mg へ増量することで良好な効果が得られると考えた。

# 5 効果の持続，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）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 5.2.1 項に示す。また，カナキヌマブ投与中断期及び長期投与期を設定していた 2 つの非対照試験（D2203 試験及び D2402 試験）の結果を示す。

D2203 試験では，TRAPS 患者を対象とし，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。D2402 試験では，HIDS 患者を対象とし，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（1.1.1.2 項参照）。

## 5.1 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

N2301 試験の投与中断・投与頻度低減期のプラセボ群の再燃の結果に基づき，投与中止によるカナキヌマブの有効性の影響を検討した。また，D2203 試験及び D2402 試験の投与中断期の再燃の結果に基づき，休薬や中止によるカナキヌマブの有効性の影響を検討した。なお，有効性及び安全性に関する離脱症状及び反跳現象の検討を目的とした試験は実施していない。

### 5.1.1 比較対照試験（N2301 試験）

N2301 試験では，二重盲検期のカナキヌマブ寛解例（二重盲検期に 150 mg q4w 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）を，投与中断・投与頻度低減期に 150 mg q8w 群又はプラセボ群のいずれかに再割付けした。カナキヌマブ投与後に寛解が得られ，その後本剤投与からプラセボへ切り替えた被験者，すなわち投与中断・投与頻度低減期（再割付け後 24 週間）のプラセボ群の再燃の結果を示す。

再燃した被験者の割合は，いずれの疾患でも 150 mg q8w 群に比べプラセボ群で高く，TRAPS では 150 mg q8w 群で 0%（0/4 名），プラセボ群で 60.0%（3/5 名），HIDS では，50.0%（3/6 名），71.4%（5/7 名），crFMF では 11.1%（1/9 名），60.0%（6/10 名）であった（3.2.1.1.3 項，3.2.1.2.3 項，3.2.1.3.3 項）。

プラセボ群の被験者数は TRAP 5 名，HIDS 7 名，crFMF 10 名と少なく，結果の解釈には留意が必要であるものの，いずれの疾患でも，カナキヌマブ 150 mg q4w の 16 週間投与で寛解後，プラセボ群に切り替えた多くの被験者で再燃が認められた。

### 5.1.2 非対照試験

#### TRAPS（D2203 試験）

投与中断期では 20 名全員が再燃した（5.3.5.2-1-D2203 試験-Listing 16.2.6-1.2）。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（5.3.5.2-1-D2203 試験-Table 14.2-1.5）。

#### HIDS（D2402 試験）

FAS 9 名のうち，投与中断期では 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（5.3.5.2-3-D2402 試験-Table 14.2-24）。再燃が認められた 7 名のうち，再燃の重症度は 3 名が中等度で，4 名が軽度であった（5.3.5.2-3-D2402 試験-Table 14.2-7）。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，110.0（62～196）日であった（5.3.5.2-3-D2402 試験-Table 14.2-24）。

以上より，D2203 試験，D2402 試験ともに，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。カナキヌマブの投与中断後に，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。投与中断期後の長期投与期の結果を次の項に示した。

## 5.2 効果の持続

### 5.2.1 比較対照試験（N2301 試験）

N2301 試験の Week 40 まで（二重盲検期及び投与中断・投与頻度低減期）の CRP 及び血清アミロイド A の結果に基づき，カナキヌマブの効果の持続を検討した。なお，各投与期の CRP 及び血清アミロイド A の結果の要約は 3.2.1 項に示す。

#### TRAPS

CRP は，治験薬投与開始後，ベースラインと比べて減少し，改善した。150 mg q4w 継続及び 150-300 mg q4w 増量の CRP（中央値）は，ベースラインでそれぞれ 124.2 mg/L，140.1 mg/L であり，いずれも Day 15 に 10 mg/L 以下（正常範囲内）まで減少し，二重盲検期終了時まで 10 mg/L 以下を維持した（Table 6-4）。また，Week 17 以降，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；いずれも 150 mg 又は 300 mg の 4 週又は 8 週間隔投与）でも Week 40 まで 10 mg/L 以下を維持した（Table 6-10）。

血清アミロイド A は，治験薬投与開始後，ベースラインと比べて減少し，改善した。150 mg q4w 継続及び 150-300 mg q4w 増量の血清アミロイド A（中央値）は，ベースラインでそれぞれ 1528.5 mg/L，1111.0 mg/L であり，Day 15 にそれぞれ 16.0 mg/L，6.5 mg/L に減少し，二重盲検期終了時まで低値（5.0 mg/L，13.0 mg/L）を維持した（Table 6-6）。また，Week 17 以降，カナキヌマブの累積投与量別で Week 16 終了時の低値を大きな変動なく Week 40 まで維持した（Table 6-12）。

**HIDS**

CRP は，治験薬投与開始後，ベースラインと比べて減少し，改善した。150 mg q4w 継続及び 150-300 mg q4w 増量の CRP（中央値）は，ベースラインでそれぞれ 91.0 mg/L，135.0 mg/L であり，いずれも Day 15 に 10 mg/L 以下（正常範囲内）まで減少し，二重盲検期終了時まで低値（5.1 mg/L，13.5 mg/L）を維持した（Table 6-4）。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）でもほぼ変動することなく Week 40 まで低値を維持した（Table 6-10）。

血清アミロイド A は，治験薬投与開始後，ベースラインと比べて減少し，改善した。150 mg q4w 継続及び 150-300 mg q4w 増量の血清アミロイド A（中央値）は，ベースラインでそれぞれ 3235.5 mg/L，1914.5 mg/L であり，Day 15 にそれぞれ 26.0 mg/L，17.0 mg/L に減少し，二重盲検期終了時で大きな変動はなかった（40.0 mg/L，71.0 mg/L）（Table 6-6）。また，Week 17 以降，カナキヌマブの累積投与量別で Week 16 終了時の低値を大きな変動なく Week 40 まで維持した（Table 6-12）。

**crFMF**

CRP は，治験薬投与開始後，ベースラインと比べて減少し，改善した。150 mg q4w 継続及び 150-300 mg q4w 増量の CRP（中央値）は，ベースラインでそれぞれ 131.3 mg/L，81.8 mg/L であり，いずれも Day 15 に 10 mg/L 以下（正常範囲内）まで減少し，二重盲検期終了時まで 10 mg/L 以下を維持した（Table 6-4）。また，Week 17 以降，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）でもほぼ変動することなく Week 40 まで低値を維持した（Table 6-10）。

血清アミロイド A は，治験薬投与開始後，ベースラインと比べて減少し，改善した。150 mg q4w 継続及び 150-300 mg q4w 増量の血清アミロイド A（中央値）は，ベースラインでそれぞれ 747.5 mg/L，618.0 mg/L であり，Day 15 にそれぞれ 7.0 mg/L，34.0 mg/L に減少し，二重盲検期終了時まで低値（15.0 mg/L，36.5 mg/L）を維持した（Table 6-6）。また，Week 17 以降，カナキヌマブの累積投与量別で Week 16 終了時の低値を大きな変動なく Week 40 まで維持した（Table 6-12）。

いずれの疾患でも，CRP 及び血清アミロイド A で，カナキヌマブ投与開始後 Week 16 を通じて，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，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 Week 16 終了時の低値を大きな変動なく Week 40 まで維持した。

以上より，TRAPS，HIDS，crFMF に対し，40 週間の長期投与によりカナキヌマブの効果の減弱は確認されなかった。

### 5.2.2 非対照試験

D2203 試験及び D2402 試験の長期投与期の再燃の結果に基づき，カナキヌマブの効果の持続を検討した。

#### TRAPS（D2203 試験）

FAS 20 名のうち，13 名は長期投与期（最長 24 ヵ月）に再燃しなかった。再燃した被験者数（7 名）は，投与中断期で再燃した被験者数と比べ低かった。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，うち 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（5.3.5.2-1-D2203 試験-Table 14.2-1.4，Listing 16.2.5-1.1）。

#### HIDS（D2402 試験）

FAS 9 名のうち，24 ヵ月の長期投与期を通じ，5 名が再燃しなかった。

長期投与期の最初の 12 ヵ月で半数（5/9 名）が再燃しなかった。再燃した 4 名の再燃回数は 1 回が 3 名，3 回が 1 名であった。いずれの被験者も長期投与期の後半の 12 ヵ月で再燃しなかった（5.3.5.2-3-D2402 試験-Listing 16.2.6-011）。

後半の 12 ヵ月でほとんどの被験者（7/9 名）が再燃しなかった。再燃した 2 名の再燃回数はいずれも 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（5.3.5.2-3-D2402 試験-Listing 16.2.5-11，Listing 16.2.6-011）。

以上より，D2203 試験，D2402 試験の結果から，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。

# 6 付 録

## Table 6-1 各試験（N2301 試験，D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験）の主な選択・除外基準

### 主な選択基準

| N2301 試験<br>（TRAPS，HIDS，及び crFMF 患者） | D2203 試験（TRAPS 患者） | D2402 試験（HIDS 患者） | D2204 試験及び DTR01 試験<br>（crFMF 患者） |
|---|---|---|---|
| **すべての患者に適用される基準**<br>• スクリーニング時に 2 歳以上の男女（ランダム化群）。<br>• スクリーニング時に体重 3.75 kg 以上で生後 29 日以上 2 歳未満の男女（非ランダム化群）。 | • スクリーニング時に 4 歳以上の男女。 | • スクリーニング時に 2 歳以上の男女。 | • スクリーニング時に 4 歳から 20 歳の男女（D2204 試験）。<br>• スクリーニング時に 12 歳以上 75 歳以下の男女（DTR01 試験）。 |
| **TRAPS 患者に適用される基準**<br>スクリーニング時<br>• TRAPS の臨床診断を有するが，活動性の再燃を認めない患者。<br>• TNFRSF1A 遺伝子の変異を有する患者。 | • TRAPS と診断され，TNFRSF1A 遺伝子の変異を有する患者。R92Q 又は P46L 等の浸透率の低い変異を有する患者は，組入れ前に治験担当医師及びノバルティス社の合意が必要である。 | | |
| • 疾患活動性の周期性を有する慢性又は反復性の TRAPS 患者。反復性の TRAPS の場合，1 年に 6 回以上の再燃を有する患者。なお，生物学的製剤による治療を受けている患者には，生物学的製剤による治療を開始する前の 12 ヵ月間にこの基準を適用する。 | • 反復性の TRAPS 患者の場合，1 年に 7 回以上の再燃（8 日間以上の再燃を 1 回と数える）を有する患者。なお，生物学的製剤による治療を受けている患者には，生物学的製剤による治療を開始する前にこの基準を適用する。 | | |

| N2301 試験<br>（TRAPS，HIDS，及び crFMF 患者） | D2203 試験（TRAPS 患者） | D2402 試験（HIDS 患者） | D2204 試験及び DTR01 試験<br>（crFMF 患者） |
|---|---|---|---|
| | • Anakinra の投与経験がある場合，CRP 及び血清アミロイド A の減少を伴う完全寛解又は部分寛解が得られた患者。 | | |
| ランダム化時<br>• 医師による全般評価が軽度以上の TRAPS の活動性の臨床的再燃を有する患者。<br>• CRP が 10 mg/L を超える患者（CRP の正常範囲は 10 mg/L 以下）。 | • 投与開始時に，活動性の TRAPS であることが，臨床症状（医師による全般評価が軽度以上）を有し，かつ CRP が 10 mg/L を超える（CRP の正常範囲は 10 mg/L 以下）又は血清アミロイド A が 10 mg/L を超える（血清アミロイド A の正常範囲は 10 mg/L 以下）ことにより確認できる患者。 | | |
| 投与中断・投与頻度低減期の開始時（非ランダム化群；他試験から切替えの TRAPS 患者のみに適用）<br>• D2203 試験を完了した患者，又は<br>• D2207M 試験に参加中で，用法・用量が安定している患者。 | | | |
| **HIDS 患者に適用される基準**<br>スクリーニング時<br>• HIDS の臨床診断を有するが，活動性の再燃を認めない患者。<br>• HIDS の遺伝学的又は酵素的診断がなされている患者。 | | • HIDS の遺伝学的又は酵素的診断がなされている患者。 | |

| N2301 試験<br>（TRAPS，HIDS，及び crFMF 患者） | D2203 試験（TRAPS 患者） | D2402 試験（HIDS 患者） | D2204 試験及び DTR01 試験<br>（crFMF 患者） |
|---|---|---|---|
| • 予防的治療（例：anakinra の連日投与）を受けていない時期に，HIDS の発熱性の急性再燃を 6 ヵ月間に 3 回以上認めた患者。なお，生物学的製剤による治療を受けている患者には，生物学的製剤による治療を開始する前の 12 ヵ月間にこの基準を適用する。<br>ランダム化時<br>• 医師による全般評価が軽度以上の HIDS の活動性の臨床的再燃を有する患者。<br>• CRP が 10 mg/L を超える患者。<br>**crFMF 患者に適用される基準**<br>スクリーニング時<br>• Tel-Hashomer 基準による Type 1 FMF の診断を有するが，活動性の再燃を認めない患者。 | | • 予防的治療（例：anakinra の連日投与）を受けていない時期に，発熱を伴う活動性の HIDS の再燃を 6 ヵ月間に 3 回以上認め，かつ 1 回の再燃期間が 4 日以上持続し，日常生活に支障を来たしている患者。<br>• 投与開始時に再燃が認められる患者。 | • Tel-Hashomer 基準による FMF の診断を有し，ホモ接合体又は複合性ヘテロ接合体で遺伝学的に FMF の診断が確認された，活動性の Type 1 FMF 患者（D2204 試験）。<br>• コルヒチン治療を実施しているにもかかわらず Tel-Hashomer 基準による活動性の Type 1 FMF の診断を有する患者（DTR01 試験）。 |

| N2301 試験<br>（TRAPS，HIDS，及び crFMF 患者） | D2203 試験（TRAPS 患者） | D2402 試験（HIDS 患者） | D2204 試験及び DTR01 試験<br>（crFMF 患者） |
|---|---|---|---|
| • MEFV 遺伝子のエクソン 10 に既知の変異を 1 つ以上有する患者（ランダム化群）。<br>• MEFV 遺伝子のエクソン 10 以外に変異を 1 つ以上有する患者（非ランダム化群；エクソン 10 以外に変異を有する日本人 crFMF 患者のみ）。 | | | • MEFV 遺伝子のエクソン 10 に既知の変異を 1 つ以上有する患者（DTR01 試験）。 |
| • 以下のいずれかに該当する患者。<br>• コルヒチン療法（1.5 mg/日～3.0 mg/日，若しくは各国のガイドライン又は標準的な方法に従って小児の年齢又は体重により調整した同等の用法・用量）にもかかわらず活動性疾患が認められる患者。コルヒチンで治療中の場合は，治験期間中，コルヒチンの用量を変更せずに継続可能な患者。<br>• 有効量のコルヒチン（1.5 mg/日～3.0 mg/日，若しくは各国のガイドライン又は標準的な方法に従って小児の年齢又は体重により調整した同等の用法・用量）に不耐容の患者。 | | | • 以下のいずれかに該当する患者（D2204 試験）。<br>• コルヒチン療法［1～2 mg/日以上（年齢により調整）］を 3 ヵ月以上受けた患者。<br>• 有害事象のため，再燃頻度を月 1 回未満にコントロールする有効量のコルヒチンに不耐容の患者。<br>• コルヒチンの有効用量（1.5～2 mg/日）に不耐容又は抵抗性の患者（DTR01 試験）。 |

| N2301 試験<br>（TRAPS，HIDS，及び crFMF 患者） | D2203 試験（TRAPS 患者） | D2402 試験（HIDS 患者） | D2204 試験及び DTR01 試験<br>（crFMF 患者） |
|---|---|---|---|
| • 既存データにより月 1 回以上の再燃が認められる患者。なお，生物学的製剤による治療を受けている患者については，生物学的製剤による治療を開始する前の 12 ヵ月間にこの基準を適用する。<br><br>ランダム化時<br>［非ランダム化群（エクソン 10 以外に変異を有する日本人 crFMF 患者のみ）の場合，投与中断・投与頻度低減期の投与開始時に適用］<br>• 炎症及び漿膜炎を特徴とする crFMF の急性再燃（治験責任医師の判断による）が約 12～72 時間持続している患者。 | | | • 過去 3 ヵ月間に平均 3 回以上の反復性の短期間の炎症及び漿膜炎を特徴とする Type1 の再燃が認められ，またその再燃が 1 週間未満持続している患者（D2204 試験）。<br>• 既存データにより導入期前 3 ヵ月以内に月 1 回以上の再燃が認められる患者（DTR01 試験）。<br>• 過去 6 ヵ月間に月平均 1 回以上の反復性かつ短期間の炎症及び漿膜炎を特徴とする Type 1 の再燃が認められ，またその再燃が約 12～72 時間持続している患者（DTR01 試験）。<br>• 抗 IL-1 療法を受けている場合，ウォッシュアウト（例：anakinra は 3 日間）を完了し，ウォッシュアウト後に 2 回以上の再燃が認められた患者。抗 TNF 療法を受けている場合，適切なウォッシュアウト（例：エタネルセプトは 4 週間，アダリムマブ及びインフリキシマブは 8 週間）を完了した患者 |

| N2301 試験<br>（TRAPS，HIDS，及び crFMF 患者） | D2203 試験（TRAPS 患者） | D2402 試験（HIDS 患者） | D2204 試験及び DTR01 試験<br>（crFMF 患者） |
|---|---|---|---|
| • 医師による全般評価が軽度以上の crFMF の活動性の臨床的再燃を有する患者。<br>• CRP が 10 mg/L を超える患者。 | | | |

**主な除外基準**

| N2301 試験<br>（TRAPS，HIDS，crFMF 患者） | D2203 試験（TRAPS 患者） | D2402 試験（HIDS 患者） | D2204 試験及び DTR01 試験<br>（crFMF 患者） |
|---|---|---|---|
| • 以下のいずれかの薬剤を使用した患者。<br>• プレドニゾン換算で 0.2 mg/kg/日（体重 60 kg 超の小児では 15 mg/日の上限用量）を超えるステロイド（本剤投与開始前 1 週間以内） | • 以下のいずれかの薬剤を使用した患者。<br>• プレドニゾン換算で 0.2 mg/kg/日（体重 60 kg 超の小児では 15 mg/日の上限用量）を超えるステロイド（本剤投与開始前 1 週間以内） | • 以下のいずれかの薬剤を使用した患者。<br>• HIDS 治療を目的としたステロイド（経口プレドニゾン又は同等の効力を有するもの）（本剤投与開始前 1 週間以内）<br>• HIDS の症状コントロール又は治療を目的とした NSAID（本剤投与開始前 2 日以内） | • 以下のいずれかの薬剤を使用した患者。<br>• 経口又は静注のステロイド（本剤投与開始前 1 ヵ月以内）<br>FMF 以外の疾患に対してステロイドを使用した患者は，組入れ前に治験担当医師及びノバルティス社の合意が必要である（D2204 試験）。<br>• ステロイドを使用した患者（本剤投与開始前 1 ヵ月以内）（DTR01 試験）<br>*これ以降の薬剤は除外基準に設定されていないものの，併用禁止薬として設定されている。D2204 試験は導入期開始前，DTR01 試験は本剤投与開始前を起点としウォッシュアウト期間を設定した。 |
| • anakinra（本剤投与開始前 24 時間以内） | • anakinra（本剤投与開始前 24 時間以内） | • anakinra（本剤投与開始前 24 時間以内） | • anakinra（3 日以内）* |

| N2301 試験<br>（TRAPS，HIDS，crFMF 患者） | D2203 試験（TRAPS 患者） | D2402 試験（HIDS 患者） | D2204 試験及び DTR01 試験<br>（crFMF 患者） |
|---|---|---|---|
| • カナキヌマブ（本剤投与開始前 3 ヵ月以内，ただし他試験から切替えの TRAPS 患者には適用されない） | • カナキヌマブ（本剤投与開始前 3 ヵ月以内） | | |
| • rilonacept（本剤投与開始前 4 週間以内） | • rilonacept（本剤投与開始前 1 週間以内） | • rilonacept（本剤投与開始前 1 週間以内） | • rilonacept［4 週間以内（D2204 試験），3 週間以内（DTR01 試験）］* |
| • トシリズマブ（本剤投与開始前 6 週間以内） | • トシリズマブ（本剤投与開始前 3 週間以内） | | • トシリズマブ［3 週間以内（D2204 試験）］* |
| • エタネルセプト（本剤投与開始前 2 週間以内） | • エタネルセプト（本剤投与開始前 4 週間以内） | • エタネルセプト（本剤投与開始前 2 週間以内） | • エタネルセプト（4 週間以内）* |
| • インフリキシマブ（本剤投与開始前 4 週間以内） | | • インフリキシマブ（本剤投与開始前 12 週間以内） | • インフリキシマブ［8 週間以内（D2204 試験），12 週間以内（DTR01 試験）］* |
| • アダリムマブ（本剤投与開始前 6 週間以内） | | • アダリムマブ（本剤投与開始前 8 週間以内） | • アダリムマブ（導入期開始前 8 週間以内）* |
| • ゴリムマブ（本剤投与開始前 6 週間以内） | | | |
| • セルトリズマブ（本剤投与開始前 6 週間以内） | | | |
| • アバタセプト（本剤投与開始前 7 週間以内） | | | |
| • トファシチニブ（本剤投与開始前 24 時間以内） | | | |
| • リツキシマブ（本剤投与開始前 24 時間以内） | • リツキシマブ（本剤投与開始前 26 週間以内） | | • リツキシマブ（26 週間以内）* |
| • レフルノミド（本剤投与開始前 8 週間以内） | • レフルノミド（本剤投与開始前 4 週間以内） | | • レフルノミド（4 週間以内）* |

| N2301 試験<br>（TRAPS，HIDS，crFMF 患者） | D2203 試験（TRAPS 患者） | D2402 試験（HIDS 患者） | D2204 試験及び DTR01 試験<br>（crFMF 患者） |
|---|---|---|---|
| • サリドマイド（本剤投与開始前 4 週間以内）<br>• シクロスポリン（本剤投与開始前 4 週間以内）<br>• 免疫グロブリンの静脈内投与（本剤投与開始前 8 週間以内）<br>• 6-メルカプトプリン，アザチオプリン，シクロホスファミド，又はクロラムブシル（本剤投与開始前 12 週間以内）<br>• 関節内，関節周囲，又は筋肉内ステロイド注射（本剤投与開始前 4 週間以内）<br>• その他の治験段階の生物学的製剤（本剤投与開始に，半減期の 3 倍に相当する期間内）<br>• その他の生物学的製剤を除く治験段階の薬剤［本剤投与開始前 30 日以内（モノクロナール抗体の場合は本剤投与開始前 3 ヵ月以内）］又は半減期の 3 倍に相当する期間内のいずれか長い方の期間内 | • サリドマイド（本剤投与開始前 4 週間以内）<br>• シクロスポリン（本剤投与開始前 4 週間以内）<br>• 免疫グロブリンの静脈内投与（本剤投与開始前 8 週間以内）<br>• 6-メルカプトプリン，アザチオプリン，シクロホスファミド，又はクロラムブシル（本剤投与開始前 12 週間以内）<br>• 関節内，関節周囲，又は筋肉内ステロイド注射（本剤投与開始前 4 週間以内）<br>• その他の治験段階の生物学的製剤（本剤投与開始前 8 週間以内）<br>• その他の生物学的製剤を除く治験段階の薬剤［本剤投与開始前 30 日以内（モノクロナール抗体の場合は本剤投与開始前 3 ヵ月以内）］又は半減期の 5 倍に相当する期間内のいずれか長い方の期間内 | • その他の治験段階の生物学的製剤（本剤投与開始前 8 週間以内又は半減期の 5 倍に相当する期間内のいずれか長い方の期間内）<br>• その他の治験段階の薬剤（本試験開始前 30 日以内） | • サリドマイド（4 週間以内）*<br>• シクロスポリン（4 週間以内）*<br>• 免疫グロブリンの静脈内投与（8 週間以内）*<br>• 6-メルカプトプリン，アザチオプリン，シクロホスファミド，又はクロラムブシル（12 週間以内）*<br>• その他の治験段階の生物学的製剤（8 週間以内）*<br>• その他の生物学的製剤を除く治験段階の薬剤［30 日以内（モノクロナール抗体の場合は 3 ヵ月以内）］又は半減期の 5 倍に相当する期間内のいずれか長い方の期間内*<br>• その他の治験段階の薬剤（本剤投与開始前 30 日以内）（DTR01 試験） |

| N2301 試験<br>（TRAPS，HIDS，crFMF 患者） | D2203 試験（TRAPS 患者） | D2402 試験（HIDS 患者） | D2204 試験及び DTR01 試験<br>（crFMF 患者） |
|---|---|---|---|
| | | | • アミロイドーシスにより末端器官の機能障害を有する患者（例：既存の生検の結果からアミロイドーシスが確認されている又は蛋白尿が 0.5 g/day を超える）。 |
| • 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無，局所再発，又は転移の徴候の有無は問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌及び子宮頸部上皮内癌を除く。 | • 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無，局所再発，又は転移の徴候の有無は問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌及び子宮頸部上皮内癌を除く。 | • 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者。治療の有無，局所再発，又は転移の徴候の有無は問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌及び子宮頸部上皮内癌を除く。 | • 悪性腫瘍を合併している患者。ただし，完全に切除された扁平上皮癌，皮膚の基底細胞癌を除く。 |
| • 以下の重大な医学的問題を有する患者（ただしこれらに限定しない）：<br>  • 臓器移植を受けた患者<br>  • ULN の 3 倍以上の ALT 高値<br>  • ULN の 3 倍以上の AST 高値<br>  • CTC グレード 2 以上の TBL 高値 | | | • 以下のいずれかの臨床検査値異常(本剤投与開始前 28 日以内)又は医学的問題を有する患者（D2204 試験）。<br>  • ULN の 2 倍超の ALT 高値<br>  • ULN の 2 倍超の AST 高値<br>  • ULN の 2 倍超の BUN 高値<br>  • ULN の 1.5 mg/dL 超のクレアチニン高値<br>  • その他の検査項目で治験担当医師が臨床検査値異常と判断した値 |

| N2301 試験<br>（TRAPS，HIDS，crFMF 患者） | D2203 試験（TRAPS 患者） | D2402 試験（HIDS 患者） | D2204 試験及び DTR01 試験<br>（crFMF 患者） |
|---|---|---|---|
| • 重篤な肝障害（Child-Turcott-Pugh 分類クラス B 又は C）<br>• NKF ステージ 4 以上の慢性腎臓病<br>• 甲状腺疾患<br>• 活動性の消化性潰瘍<br>• 血液凝固障害<br>• 回転性めまい及び浮動性めまいを含む中枢神経系への重大な影響 | | | • 急性の肝障害又は腎障害，活動性の非感染性の消化器疾患（例：炎症性腸疾患），又は重大な凝固障害<br>• その他の炎症性のリウマチ性疾患の既往又は合併 |
| • 患者の免疫能を著しく低下させるため，免疫調節療法の実施が許容できないリスクになると治験担当医師が判断する病態又は重要な医学的問題を有する患者。たとえば，以下のようなものがこれに含まれる。<br>• CTC グレード 1 以上の絶対好中球数低値：好中球数＜基準値下限（LLN）（～$1.5 \times 10^9$/L）以下<br>• CTC グレード 1 以上の血小板減少症：血小板数＜LLN（～$75.0 \times 10^9$/L）以下 | • 免疫障害の既往を持つ患者。 | • 免疫障害の既往を持つ患者。 | |
| • 活動性又は再発性の細菌，真菌（爪真菌症を除く），又はウイルス感染 | • 活動性又は再発性の細菌，真菌，又はウイルス感染の既往又は徴候を有する | • 活動性の細菌，真菌，又はウイルス感染の既往又は徴候を有する患者 | |

| N2301 試験<br>（TRAPS，HIDS，crFMF 患者） | D2203 試験（TRAPS 患者） | D2402 試験（HIDS 患者） | D2204 試験及び DTR01 試験<br>（crFMF 患者） |
|---|---|---|---|
| • HIV 感染，B 型肝炎ウイルス感染又は C 型肝炎ウイルス感染<br>• 多発性硬化症，その他の脱髄性疾患，又はフェルティ症候群の臨床所見又は既往 | • HIV 感染 | • HIV 感染，B 型肝炎ウイルス感染又は C 型肝炎ウイルス感染 | • HIV 感染，急性又は慢性の B 型肝炎ウイルス感染又は C 型肝炎ウイルス感染（D2204 試験）<br>• 活動性又は慢性の感染症の合併，スクリーニング前 30 日以内に入院又は静注の抗生物質を必要とする感染症の既往，又はスクリーニング前 14 日以内に経口の抗生物質を必要とする感染症の既往を有する患者。 |
| • 結核（活動性又は潜在性）感染の既往又は現病を有するか，結核の危険因子を 1 つ以上有する患者。 | • 各国のガイドラインに従ってスクリーニング時又はスクリーニング来院前 2 ヵ月以内に実施したツベルクリン検査が陽性（5 mm 以上の硬結）の患者。スクリーニング時のツベルクリン反応検査が陽性の患者は，胸部 X 線検査又は QuantiFERON 検査により，活動性又は潜在性の結核が否定された場合のみ，本試験に参加できる。 | • 各国のガイドラインに従ってスクリーニング時又はスクリーニング来院前 2 ヵ月以内に実施したツベルクリン検査が陽性（5 mm 以上の硬結）の患者。スクリーニング時のツベルクリン反応検査が陽性の患者は，胸部 X 線検査又は QuantiFERON 検査により，活動性又は潜在性の結核が否定された場合のみ，本試験に参加できる。 | • 各国のガイドラインに従って実施したツベルクリン反応検査が陽性の患者。ツベルクリン反応検査が陽性の患者は，胸部 X 線検査又は QuantiFERON 検査により，活動性又は潜在性の結核が否定された場合のみ，本試験に参加できる。 |
| • 治験開始前 3 ヵ月以内に生ワクチンの接種を受けたか，本試験中及び本剤最終投与 3 ヵ月後までに生ワクチンの接種を予定している患者。 | • 治験開始前 3 ヵ月以内に生ワクチンの接種を受けたか，本試験中及び本剤最終投与 3 ヵ月後までに生ワクチンの接種を予定している患者。 | • 治験開始前 3 ヵ月以内に生ワクチンの接種を受けたか，本試験中及び本剤最終投与 3 ヵ月後までに生ワクチンの接種を予定している患者。 | • 治験開始前 3 ヵ月以内に生ワクチンの接種を受けた患者（D2204 試験）。 |
| • 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，hCG 検査結果が陽性であることを確認する。 | • 妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，hCG 検査結果が陽性であることを確認する。 | • 妊婦又は授乳婦。 | • 妊婦又は授乳婦。 |

**Table 6-2 各試験（N2301 試験，D2203 試験）の寛解の定義**

| N2301 試験 | D2203 試験 |
|---|---|
| **Index flare の寛解**<br>ランダム化時に認められた最初の再燃を index flare とし，以下の 2 つの条件を満たした場合，index flare の寛解とした。<br>• 臨床的寛解：医師による全般評価が軽微以下<br>• 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 | **完全寛解**<br>以下に示す臨床的寛解かつ血清学的寛解が得られた場合を完全寛解と定義した。<br>• 臨床的寛解：医師による全般評価が軽微以下<br>• 血清学的寛解：CRP 又は血清アミロイド A が 10 mg/L 未満 |
| **寛解**<br>Day 15 に index flare の寛解を認め，かつ Week 16 までに再燃しなかった場合を寛解と定義した。 | **ほぼ寛解**<br>以下に示す臨床的寛解かつ血清学的部分寛解が得られた場合をほぼ寛解と定義した。<br>• 臨床的寛解：医師による全般評価が軽微以下<br>• 血清学的部分寛解：CRP 又は血清アミロイド A がベースラインと比べ 70%以上減少（ベースライン値が正常範囲を超える高値の場合のみ適用する） |

**Table 6-3 各試験（N2301 試験，D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験）の再燃の定義**

| N2301 試験 | D2203 試験 | D2402 試験 | D2204 試験 | DTR01 試験 |
|---|---|---|---|---|
| 再燃は，以下に示す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。<br>• 臨床的再燃：医師による全般評価が軽度以上<br>• 血清学的再燃：CRP 30 mg/L 以上<br>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。 | 再燃は，以下に示す臨床的再燃かつ血清学的再燃を認めた場合を再燃と定義した。<br>• 臨床的再燃：医師による全般評価が軽度以上かつ Day 15 と比べ 1 段階以上悪化<br>• 血清学的再燃：CRP 又は血清アミロイド A が 30 mg/L 以上（原疾患以外によるものは除く），かつ Day 15 と比べ 30%以上増加 | 再燃は以下のとおり定義した。<br>• 医師による再燃の重症度評価が軽度以上かつ CRP が 10 mg/L 超（CRP の正常範囲は 10 mg/L 以下） | 再燃は，以下に示す条件が約 12～72 時間持続している場合と定義した。<br>再燃の基準<br>• 38 度以上の発熱又は CRP 10 mg/L 超<br>• 漿膜炎（腹膜炎，胸膜炎，又は関節炎）を認める | 再燃は，以下に示す条件が約 12～72 時間持続している場合と定義した。<br>再燃の基準<br>• 38 度以上の発熱又は CRP 10 mg/L 超<br>• 漿膜炎（腹膜炎，胸膜炎，又は関節炎）を認める |

**Table 6-4 CRP（mg/L）の推移（N2301 試験：Week 16，FAS）**

| | 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 | |
| 疾患名<br>評価時点 | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) |
| TRAPS | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 22 | 135.1<br>(13.0 - 855.0) | 24 | 84.6<br>(0.8 - 532.1) | 11 | 124.2<br>(13.0 - 460.1) | 3 | 71.6<br>(13.0 - 180.0) | 11 | 140.1<br>(24.5 - 855.0) | 19 | 89.1<br>(0.8 - 532.1) | 2 | 129.3<br>(80.2 - 178.4) |
| Day 15 | 19 | 6.0<br>(1.0 - 162.0) | 22 | 13.4<br>(2.0 - 500.0) | 10 | 5.4<br>(1.0 - 22.4) | 2 | 4.4<br>(3.9 - 5.0) | 9 | 10.0<br>(2.0 - 162.0) | 18 | 13.4<br>(2.0 - 500.0) | 2 | 141.3<br>(56.1 - 226.5) |
| Day 29 | 22 | 5.7<br>(0.0 - 42.9) | 23 | 5.6<br>(0.4 - 142.7) | 11 | 5.0<br>(0.5 - 10.5) | 3 | 5.6<br>(4.1 - 20.0) | 11 | 6.5<br>(0.0 - 42.9) | 18 | 5.0<br>(0.4 - 80.0) | 2 | 117.4<br>(92.2 - 142.7) |
| Week 17 | 22 | 4.8<br>(0.0 - 51.0) | 22 | 2.0<br>(0.0 - 151.1) | 11 | 5.0<br>(0.5 - 41.0) | 2 | 5.9<br>(5.0 - 6.8) | 11 | 4.6<br>(0.0 - 51.0) | 19 | 1.5<br>(0.0 - 42.3) | 1 | 151.1<br>(151.1 - 151.1) |
| HIDS | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 37 | 98.0<br>(16.0 - 562.0) | 35 | 121.6<br>(10.2 - 613.6) | 18 | 91.0<br>(36.3 - 562.0) | 4 | 422.3<br>(29.0 - 613.6) | 19 | 135.0<br>(16.0 - 498.8) | 19 | 121.6<br>(10.2 - 385.4) | 12 | 110.5<br>(14.5 - 340.0) |
| Day 15 | 36 | 5.1<br>(0.0 - 250.4) | 33 | 11.3<br>(0.0 - 314.0) | 17 | 4.9<br>(0.0 - 111.9) | 4 | 7.5<br>(0.8 - 40.4) | 19 | 5.8<br>(0.5 - 250.4) | 19 | 15.4<br>(0.0 - 314.0) | 10 | 23.0<br>(2.0 - 180.2) |
| Day 29 | 37 | 8.4<br>(0.5 - 138.8) | 34 | 10.0<br>(0.3 - 187.1) | 18 | 5.5<br>(0.5 - 34.8) | 3 | 10.0<br>(0.4 - 23.8) | 19 | 10.0<br>(1.0 - 138.8) | 19 | 10.0<br>(0.4 - 187.1) | 12 | 8.3<br>(0.3 - 84.7) |
| Week 17 | 37 | 9.5<br>(0.5 - 140.0) | 33 | 5.0<br>(0.0 - 395.6) | 18 | 5.1<br>(0.5 - 64.0) | 3 | 10.0<br>(5.2 - 395.6) | 19 | 13.5<br>(0.5 - 140.0) | 19 | 3.0<br>(0.0 - 61.0) | 11 | 4.3<br>(0.7 - 28.0) |
| crFMF | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 31 | 120.0<br>(20.0 - 503.1) | 32 | 79.7<br>(10.5 - 480.0) | 21 | 131.3<br>(20.0 - 503.1) | 5 | 46.0<br>(14.0 - 184.0) | 10 | 81.8<br>(23.1 - 278.0) | 22 | 87.8<br>(10.5 - 480.0) | 5 | 83.0<br>(64.4 - 140.3) |
| Day 15 | 30 | 3.9<br>(0.2 - 153.4) | 30 | 15.5<br>(0.7 - 465.0) | 20 | 3.0<br>(0.2 - 20.4) | 4 | 12.0<br>(0.7 - 114.0) | 10 | 6.5<br>(0.2 - 153.4) | 21 | 46.0<br>(1.7 - 465.0) | 5 | 10.0<br>(0.8 - 61.2) |
| Day 29 | 30 | 3.9<br>(0.2 - 62.0) | 31 | 3.2<br>(0.2 - 70.0) | 20 | 4.3<br>(0.2 - 62.0) | 4 | 31.0<br>(1.4 - 70.0) | 10 | 3.9<br>(0.2 - 32.0) | 22 | 3.1<br>(0.2 - 47.4) | 5 | 7.0<br>(0.3 - 37.0) |
| Week 17 | 31 | 3.8<br>(0.4 - 12.5) | 31 | 3.0<br>(0.2 - 128.0) | 21 | 3.8<br>(0.4 - 10.0) | 4 | 18.0<br>(8.8 - 128.0) | 10 | 5.2<br>(0.8 - 12.5) | 22 | 2.6<br>(0.2 - 71.0) | 5 | 4.0<br>(1.5 - 13.3) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.1a

**Table 6-5 CRP 10 mg/L 以下の被験者の割合（N2301 試験：Week 16，FAS）**

| | 初回ランダム化時の投与群 | | 再燃なし | | 再燃あり | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 疾患名<br>評価時点 | 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 |
| TRAPS - N | 22 | 24 | 11 | 3 | 11 | 19 | 2 |
| Baseline - n (%) | 0 (0.0) | 1 (4.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) |
| Day 15 | 13 (59.1) | 11 (45.8) | 8 (72.7) | 2 (66.7) | 5 (45.5) | 9 (47.4) | 0 (0.0) |
| Day 29 | 18 (81.8) | 13 (54.2) | 10 (90.9) | 2 (66.7) | 8 (72.7) | 11 (57.9) | 0 (0.0) |
| Week 17 | 17 (77.3) | 19 (79.2) | 8 (72.7) | 2 (66.7) | 9 (81.8) | 17 (89.5) | 0 (0.0) |
| HIDS - N | 37 | 35 | 18 | 4 | 19 | 19 | 12 |
| Baseline - n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Day 15 | 27 (73.0) | 14 (40.0) | 13 (72.2) | 3 (75.0) | 14 (73.7) | 6 (31.6) | 5 (41.7) |
| Day 29 | 28 (75.7) | 18 (51.4) | 16 (88.9) | 2 (50.0) | 12 (63.2) | 10 (52.6) | 6 (50.0) |
| Week 17 | 23 (62.2) | 26 (74.3) | 15 (83.3) | 2 (50.0) | 8 (42.1) | 14 (73.7) | 10 (83.3) |
| crFMF - N | 31 | 32 | 21 | 5 | 10 | 22 | 5 |
| Baseline - n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Day 15 | 27 (87.1) | 13 (40.6) | 19 (90.5) | 2 (40.0) | 8 (80.0) | 8 (36.4) | 3 (60.0) |
| Day 29 | 26 (83.9) | 23 (71.9) | 18 (85.7) | 2 (40.0) | 8 (80.0) | 18 (81.8) | 3 (60.0) |
| Week 17 | 29 (93.5) | 23 (71.9) | 21 (100.0) | 2 (40.0) | 8 (80.0) | 17 (77.3) | 4 (80.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.1a

**Table 6-6 血清アミロイド A（mg/L）の推移（N2301 試験：Week 16，FAS）**

| | 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 | |
| 疾患名<br>評価時点 | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) |
| TRAPS | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 19 | 1200.0<br>(4.0 - 8977.0) | 20 | 1007.5<br>(4.0 - 12000.0) | 10 | 1528.5<br>(4.0 - 8977.0) | 3 | 815.0<br>(59.0 - 3473.0) | 9 | 1111.0<br>(75.0 - 3042.0) | 15 | 1200.0<br>(4.0 - 12000.0) | 2 | 6366.0<br>(732.0 - 12000.0) |
| Day 15 | 19 | 15.0<br>(4.0 - 2846.0) | 19 | 46.0<br>(4.0 - 12000.0) | 11 | 16.0<br>(4.0 - 384.0) | 3 | 13.0<br>(11.0 - 17.0) | 8 | 6.5<br>(4.0 - 2846.0) | 14 | 49.5<br>(4.0 - 12000.0) | 2 | 1898.5<br>(797.0 - 3000.0) |
| Day 29 | 20 | 16.0<br>(4.0 - 606.0) | 20 | 24.5<br>(2.0 - 8977.0) | 11 | 6.0<br>(4.0 - 71.0) | 3 | 67.0<br>(20.0 - 115.0) | 9 | 25.0<br>(4.0 - 606.0) | 15 | 16.0<br>(2.0 - 8977.0) | 2 | 3125.5<br>(2600.0 - 3651.0) |
| Week 17 | 20 | 12.5<br>(4.0 - 2529.0) | 18 | 15.0<br>(4.0 - 4347.0) | 11 | 5.0<br>(4.0 - 2529.0) | 2 | 31.5<br>(19.0 - 44.0) | 9 | 13.0<br>(4.0 - 295.0) | 15 | 5.0<br>(4.0 - 399.0) | 1 | 4347.0<br>(4347.0 - 4347.0) |
| HIDS | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 30 | 2749.0<br>(59.0 - 8730.0) | 31 | 2731.0<br>(24.0 - 9929.0) | 14 | 3235.5<br>(600.0 - 8730.0) | 3 | 4072.0<br>(2731.0 - 9929.0) | 16 | 1914.5<br>(59.0 - 5971.0) | 18 | 2200.5<br>(65.0 - 6618.0) | 10 | 677.0<br>(24.0 - 8346.0) |
| Day 15 | 31 | 20.0<br>(4.0 - 3238.0) | 27 | 55.0<br>(6.0 - 5943.0) | 15 | 26.0<br>(5.0 - 2545.0) | 2 | 44.0<br>(6.0 - 82.0) | 16 | 17.0<br>(4.0 - 3238.0) | 16 | 112.5<br>(6.0 - 2926.0) | 9 | 41.0<br>(6.0 - 5943.0) |
| Day 29 | 30 | 28.5<br>(4.0 - 4572.0) | 30 | 50.0<br>(4.0 - 2527.0) | 13 | 20.0<br>(4.0 - 1089.0) | 3 | 4.0<br>(4.0 - 53.0) | 17 | 76.0<br>(4.0 - 4572.0) | 16 | 137.0<br>(4.0 - 1468.0) | 11 | 47.0<br>(4.0 - 2527.0) |
| Week 17 | 31 | 53.0<br>(4.0 - 12000.0) | 29 | 23.0<br>(4.0 - 1684.0) | 15 | 40.0<br>(4.0 - 12000.0) | 3 | 42.0<br>(9.0 - 490.0) | 16 | 71.0<br>(4.0 - 9483.0) | 16 | 16.0<br>(4.0 - 1684.0) | 10 | 31.0<br>(4.0 - 237.0) |
| crFMF | | | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 28 | 691.0<br>(77.0 - 10856.0) | 26 | 619.5<br>(6.0 - 3791.0) | 20 | 747.5<br>(116.0 - 10856.0) | 5 | 587.0<br>(281.0 - 675.0) | 8 | 618.0<br>(77.0 - 2033.0) | 18 | 619.5<br>(6.0 - 3791.0) | 3 | 970.0<br>(776.0 - 2210.0) |
| Day 15 | 29 | 20.0<br>(4.0 - 165.0) | 27 | 75.0<br>(4.0 - 2109.0) | 21 | 7.0<br>(4.0 - 165.0) | 4 | 109.5<br>(4.0 - 1200.0) | 8 | 34.0<br>(4.0 - 117.0) | 18 | 84.0<br>(4.0 - 2109.0) | 5 | 6.0<br>(4.0 - 802.0) |
| Day 29 | 27 | 25.0<br>(4.0 - 1578.0) | 29 | 16.0<br>(4.0 - 645.0) | 19 | 25.0<br>(4.0 - 1578.0) | 3 | 600.0<br>(248.0 - 600.0) | 8 | 33.0<br>(8.0 - 111.0) | 21 | 15.0<br>(4.0 - 645.0) | 5 | 11.0<br>(4.0 - 48.0) |
| Week 17 | 27 | 27.0<br>(4.0 - 362.0) | 31 | 18.0<br>(3.0 - 1602.0) | 19 | 15.0<br>(4.0 - 362.0) | 4 | 288.5<br>(25.0 - 782.0) | 8 | 36.5<br>(19.0 - 159.0) | 22 | 12.5<br>(4.0 - 1602.0) | 5 | 32.0<br>(3.0 - 70.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.2a

**Table 6-7 血清アミロイド A 10 mg/L 以下の被験者の割合（N2301 試験：Week 16, FAS）**

| | 初回ランダム化時の投与群 | | 再燃なし | | 再燃あり | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 疾患名<br>評価時点 | 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 |
| TRAPS - N | 22 | 24 | 11 | 3 | 11 | 19 | 2 |
| Baseline - n (%) | 1 (4.5) | 3 (12.5) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 0 (0.0) |
| Day 15 | 9 (40.9) | 3 (12.5) | 4 (36.4) | 0 (0.0) | 5 (45.5) | 3 (15.8) | 0 (0.0) |
| Day 29 | 9 (40.9) | 6 (25.0) | 7 (63.6) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 6 (31.6) | 0 (0.0) |
| Week 17 | 8 (36.4) | 8 (33.3) | 6 (54.5) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 8 (42.1) | 0 (0.0) |
| HIDS - N | 37 | 35 | 18 | 4 | 19 | 19 | 12 |
| Baseline - n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Day 15 | 10 (27.0) | 6 (17.1) | 4 (22.2) | 1 (25.0) | 6 (31.6) | 3 (15.8) | 2 (16.7) |
| Day 29 | 7 (18.9) | 7 (20.0) | 2 (11.1) | 2 (50.0) | 5 (26.3) | 3 (15.8) | 2 (16.7) |
| Week 17 | 8 (21.6) | 10 (28.6) | 4 (22.2) | 1 (25.0) | 4 (21.1) | 7 (36.8) | 2 (16.7) |
| crFMF - N | 31 | 32 | 21 | 5 | 10 | 22 | 5 |
| Baseline - n (%) | 0 (0.0) | 2 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (9.1) | 0 (0.0) |
| Day 15 | 13 (41.9) | 8 (25.0) | 11 (52.4) | 1 (20.0) | 2 (20.0) | 4 (18.2) | 3 (60.0) |
| Day 29 | 9 (29.0) | 12 (37.5) | 8 (38.1) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 10 (45.5) | 2 (40.0) |
| Week 17 | 8 (25.8) | 11 (34.4) | 8 (38.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (40.9) | 2 (40.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-3.2a

**Table 6-8 年齢別の部分集団解析の結果（N2301 試験：Week 16，FAS）**

| 疾患名<br>評価項目 | 18 歳未満 | | 18 歳以上 | |
|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q4w<br>n/M (%) | Placebo<br>n/M (%) | 150 mg q4w<br>n/M (%) | Placebo<br>n/M (%) |
| TRAPS | | | | |
| 寛解率 | 5/14 (35.71) | 1/13 (7.69) | 5/8 (62.50) | 1/11 (9.09) |
| 臨床的寛解<br>（医師による全般評価が軽微以下） | 5/14 (35.71) | 1/13 (7.69) | 5/8 (62.50) | 0/11 (0.00) |
| 血清学的寛解<br>（CRP 10 mg/L 以下） | 5/14 (35.71) | 1/13 (7.69) | 3/8 (37.50) | 1/11 (9.09) |
| 血清アミロイド A の正常化<br>（10 mg/L 以下） | 5/14 (35.71) | 0/13 (0.00) | 1/8 (12.50) | 0/11 (0.00) |
| HIDS | | | | |
| 寛解率 | 9/28 (32.14) | 2/26 (7.69) | 4/9 (44.44) | 0/9 (0.00) |
| 臨床的寛解<br>（医師による全般評価が軽微以下） | 13/28 (46.43) | 2/26 (7.69) | 4/9 (44.44) | 0/9 (0.00) |
| 血清学的寛解<br>（CRP 10 mg/L 以下） | 11/28 (39.29) | 2/26 (7.69) | 4/9 (44.44) | 0/9 (0.00) |
| 血清アミロイド A の正常化<br>（10 mg/L 以下） | 5/28 (17.86) | 1/26 (3.85) | 0/9 (0.00) | 0/9 (0.00) |
| crFMF | | | | |
| 寛解率 | 10/14 (71.43) | 1/15 (6.67) | 9/17 (52.94) | 1/17 (5.88) |
| 臨床的寛解<br>（医師による全般評価が軽微以下） | 10/14 (71.43) | 2/15 (13.33) | 10/17 (58.82) | 1/17 (5.88) |
| 血清学的寛解<br>（CRP 10 mg/L 以下） | 10/14 (71.43) | 1/15 (6.67) | 11/17 (64.71) | 1/17 (5.88) |
| 血清アミロイド A の正常化<br>（10 mg/L 以下） | 4/14 (28.57) | 0/15 (0.00) | 4/17 (23.53) | 0/17 (0.00) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.10, Table 14.2-2.2.2, Table 14.2-2.4.2, Table 14.2-2.6.2

**Table 6-9 生物学的製剤による前治療有無別の部分集団解析の結果（N2301 試験：Week 16，FAS）**

| 疾患名<br>評価項目 | 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 | |
|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q4w<br>n/M (%) | Placebo<br>n/M (%) | 150 mg q4w<br>n/M (%) | Placebo<br>n/M (%) |
| TRAPS | | | | |
| 寛解率 | 4/8 (50.00) | 1/8 (12.50) | 6/14 (42.86) | 1/16 (6.25) |
| 臨床的寛解<br>（医師による全般評価が軽微以下） | 4/8 (50.00) | 0/8 (0.00) | 6/14 (42.86) | 1/16 (6.25) |
| 血清学的寛解<br>（CRP 10 mg/L 以下） | 2/8 (25.00) | 1/8 (12.50) | 6/14 (42.86) | 1/16 (6.25) |
| 血清アミロイド A の正常化<br>（10 mg/L 以下） | 1/8 (12.50) | 0/8 (0.00) | 5/14 (35.71) | 0/16 (0.00) |
| HIDS | | | | |
| 寛解率 | 1/9 (11.11) | 0/4 (0.00) | 12/28 (42.86) | 2/31 (6.45) |
| 臨床的寛解<br>（医師による全般評価が軽微以下） | 1/9 (11.11) | 0/4 (0.00) | 16/28 (57.14) | 2/31 (6.45) |
| 血清学的寛解<br>（CRP 10 mg/L 以下） | 1/9 (11.11) | 0/4 (0.00) | 14/28 (50.00) | 2/31 (6.45) |
| 血清アミロイド A の正常化<br>（10 mg/L 以下） | 1/9 (11.11) | 0/4 (0.00) | 4/28 (14.29) | 1/31 (3.23) |
| crFMF | | | | |
| 寛解率 | 4/7 (57.14) | 0/8 (0.00) | 15/24 (62.50) | 2/24 (8.33) |
| 臨床的寛解<br>（医師による全般評価が軽微以下） | 5/7 (71.43) | 0/8 (0.00) | 15/24 (62.50) | 3/24 (12.50) |
| 血清学的寛解<br>（CRP 10 mg/L 以下） | 5/7 (71.43) | 0/8 (0.00) | 16/24 (66.67) | 2/24 (8.33) |
| 血清アミロイド A の正常化<br>（10 mg/L 以下） | 1/7 (14.29) | 0/8 (0.00) | 7/24 (29.17) | 0/24 (0.00) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.2-1.3, Table 14.2-2.3，Table 14.2-2.5，Table 14.2-2.7

**Table 6-10 CRP（mg/L）の推移（N2301 試験：Week 40，FAS）**

| | 再ランダム化時の投与群 | | | | 増量なし | | | | Week17-40 の累積投与量別 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q8w | | Placebo | | 150 mg q8w | | Placebo | | < 600 mg | | 600 - < 1200 mg | | ≥ 1200 mg | |
| 疾患名<br>評価時点 | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) |
| TRAPS | | | | | | | | | | | | | | |
| Start of epoch 3 | 4 | 2.00<br>(1.3 - 12.0) | 5 | 5.80<br>(0.5 - 11.4) | 4 | 2.00<br>(1.3 - 12.0) | 3 | 10.00<br>(1.0 - 11.4) | 17 | 2.00<br>(0.2 - 42.3) | 18 | 4.30<br>(0.0 - 151.1) | 0 | - |
| Week 21/ Day 141 | 2 | 4.00<br>(3.0 - 5.0) | 1 | 0.00<br>(0.0 - 0.0) | 2 | 4.00<br>(3.0 - 5.0) | 1 | 0.00<br>(0.0 - 0.0) | 7 | 1.00<br>(0.0 - 3.0) | 10 | 2.50<br>(0.0 - 104.2) | 0 | - |
| Week 25/ Day 169 | 4 | 2.75<br>(1.3 - 9.0) | 5 | 5.80<br>(0.0 - 13.7) | 4 | 2.75<br>(1.3 - 9.0) | 3 | 10.00<br>(0.0 - 13.7) | 16 | 2.25<br>(0.2 - 29.5) | 18 | 5.53<br>(0.0 - 296.0) | 0 | - |
| Week 29/ Day 197 | 1 | 1.00<br>(1.0 - 1.0) | 1 | 0.00<br>(0.0 - 0.0) | 1 | 1.00<br>(1.0 - 1.0) | 1 | 0.00<br>(0.0 - 0.0) | 6 | 1.50<br>(0.0 - 2.0) | 6 | 9.01<br>(0.0 - 123.0) | 0 | - |
| Week 33/ Day 225 | 4 | 3.70<br>(1.0 - 14.9) | 5 | 45.33<br>(1.0 - 195.6) | 4 | 3.70<br>(1.0 - 14.9) | 3 | 10.00<br>(1.0 - 45.3) | 16 | 3.50<br>(0.4 - 195.6) | 17 | 6.00<br>(0.5 - 240.0) | 0 | - |
| Week 37/ Day 253 | 1 | 0.50<br>(0.5 - 0.5) | 1 | 0.50<br>(0.5 - 0.5) | 1 | 0.50<br>(0.5 - 0.5) | 0 | - | 6 | 1.25<br>(0.4 - 24.5) | 4 | 9.10<br>(0.0 - 412.0) | 0 | - |
| Week 41/ Day 281 | 3 | 1.50<br>(1.3 - 3.0) | 5 | 5.80<br>(0.5 - 543.3) | 3 | 1.50<br>(1.3 - 3.0) | 3 | 10.00<br>(3.0 - 543.3) | 16 | 2.00<br>(0.4 - 252.8) | 16 | 5.10<br>(0.5 - 65.0) | 0 | - |
| HIDS | | | | | | | | | | | | | | |
| Start of epoch 3 | 6 | 2.87<br>(0.5 - 26.0) | 7 | 8.00<br>(0.7 - 10.0) | 3 | 5.11<br>(0.5 - 26.0) | 2 | 5.63<br>(1.8 - 9.5) | 14 | 3.00<br>(0.0 - 50.0) | 33 | 8.40<br>(0.2 - 395.6) | 14 | 6.30<br>(0.5 - 140.0) |
| Week 21/ Day 141 | 3 | 6.38<br>(0.0 - 40.0) | 3 | 10.44<br>(1.3 - 298.2) | 2 | 3.19<br>(0.0 - 6.4) | 1 | 298.17<br>(298.2 - 298.2) | 3 | 2.00<br>(1.0 - 25.0) | 16 | 4.99<br>(0.4 - 40.0) | 10 | 6.33<br>(0.4 - 244.2) |
| Week 25/ Day 169 | 6 | 1.50<br>(0.0 - 4.9) | 7 | 10.00<br>(0.8 - 84.0) | 3 | 2.10<br>(0.0 - 4.9) | 2 | 6.48<br>(0.8 - 12.1) | 13 | 5.00<br>(0.5 - 24.2) | 33 | 4.99<br>(0.0 - 188.8) | 14 | 8.50<br>(0.0 - 92.0) |
| Week 29/ Day 197 | 4 | 7.48<br>(0.0 - 9.1) | 3 | 10.00<br>(2.7 - 18.7) | 2 | 2.98<br>(0.0 - 6.0) | 0 | - | 2 | 11.00<br>(2.0 - 20.0) | 16 | 5.74<br>(1.2 - 47.4) | 11 | 2.87<br>(0.7 - 82.0) |
| Week 33/ Day 225 | 6 | 5.50<br>(0.7 - 7.6) | 7 | 10.00<br>(2.9 - 578.0) | 3 | 6.00<br>(2.1 - 6.6) | 2 | 47.11<br>(20.6 - 73.6) | 13 | 5.52<br>(0.4 - 578.0) | 32 | 6.25<br>(0.0 - 36.9) | 14 | 9.25<br>(0.0 - 92.0) |
| Week 37/ Day 253 | 5 | 3.25<br>(0.0 - 5.5) | 3 | 10.00<br>(10.0 - 11.0) | 2 | 2.77<br>(0.0 - 5.5) | 0 | - | 2 | 3.50<br>(2.0 - 5.0) | 19 | 10.00<br>(0.5 - 104.1) | 14 | 3.45<br>(1.0 - 92.0) |
| Week 41/ Day 281 | 6 | 5.02<br>(0.6 - 141.5) | 7 | 10.0<br>(0.7 - 36.8) | 3 | 4.04<br>(1.8 - 10.0) | 2 | 18.88<br>(1.0 - 36.8) | 13 | 8.20<br>(0.5 - 159.7) | 33 | 6.00<br>(0.4 - 141.5) | 13 | 3.20<br>(0.0 - 10.0) |

| | 再ランダム化時の投与群 | | | | 増量なし | | | | Week17-40 の累積投与量別 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q8w | | Placebo | | 150 mg q8w | | Placebo | | < 600 mg | | 600 - < 1200 mg | | ≥ 1200 mg | |
| 疾患名<br>評価時点 | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) |
| crFMF | | | | | | | | | | | | | | |
| Start of epoch 3 | 9 | 2.97<br>(0.6 - 9.2) | 10 | 4.59<br>(0.4 - 10.0) | 7 | 2.97<br>(0.6 - 9.2) | 3 | 3.40<br>(3.4 - 10.0) | 27 | 2.96<br>(0.2 - 71.0) | 16 | 4.96<br>(0.2 - 128.0) | 5 | 2.00<br>(0.8 - 7.0) |
| Week 21/ Day 141 | 2 | 2.50<br>(2.0 - 3.0) | 4 | 7.77<br>(2.0 - 12.3) | 2 | 2.50<br>(2.0 - 3.0) | 1 | 10.00<br>(10.0 - 10.0) | 5 | 4.40<br>(2.0 - 12.3) | 7 | 8.10<br>(0.2 - 38.3) | 4 | 1.61<br>(0.9 - 7.0) |
| Week 25/ Day 169 | 9 | 4.00<br>(0.8 - 21.1) | 9 | 4.16<br>(1.1 – 16.0) | 7 | 4.00<br>(0.8 - 21.1) | 3 | 5.60<br>(4.2 - 10.0) | 26 | 2.56<br>(1.1 - 25.0) | 15 | 10.20<br>(0.2 - 542.7) | 3 | 3.66<br>(0.2 - 50.4) |
| Week 29/ Day 197 | 3 | 5.11<br>(3.7 - 98.0) | 4 | 5.32<br>(0.6 - 26.6) | 2 | 51.56<br>(5.1 - 98.0) | 1 | 10.00<br>(10.0 - 10.0) | 3 | 2.00<br>(0.6 - 26.6) | 7 | 3.73<br>(0.2 - 21.3) | 4 | 6.19<br>(3.6 - 7.0) |
| Week 33/ Day 225 | 9 | 6.40<br>(0.2 - 488.0) | 9 | 7.50<br>(0.4 - 58.0) | 7 | 6.20<br>(0.2 - 24.0) | 3 | 10.00<br>(7.5 - 27.6) | 26 | 3.67<br>(0.4 - 58.0) | 14 | 7.18<br>(0.2 - 488.0) | 3 | 5.10<br>(0.2 - 6.8) |
| Week 37/ Day 253 | 2 | 7.31<br>(6.4 - 8.2) | 1 | 0.30<br>(0.3 - 0.3) | 0 | - | 0 | - | 1 | 14.00<br>(14.0 - 14.0) | 9 | 6.40<br>(0.2 - 32.3) | 3 | 6.40<br>(1.8 - 6.4) |
| Week 41/ Day 281 | 9 | 6.41<br>(0.6 - 13.2) | 10 | 3.31<br>(0.2 - 176.3) | 7 | 6.40<br>(0.6 - 13.2) | 3 | 4.23<br>(2.4 - 10.0) | 26 | 3.60<br>(0.2 - 176.3) | 16 | 4.80<br>(0.7 - 52.0) | 5 | 6.40<br>(0.9 - 14.6) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.1b

**Table 6-11 CRP 10 mg/L 以下の被験者の割合（N2301 試験：Week 40，FAS）**

| | 再ランダム化時の投与群 | | 増量なし | | Week17-40 の累積投与量別 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 疾患名<br>評価時点 | 150 mg q8w | Placebo | 150 mg q8w | Placebo | < 600 mg | 600 - < 1200 mg | ≥ 1200 mg |
| TRAPS – N | 4 | 5 | 4 | 3 | 17 | 18 | 0 |
| Start of epoch 3 - n (%) | 3 (75.0) | 4 (80.0) | 3 (75.0) | 2 (66.7) | 15 (88.2) | 14 (77.8) | 0 (0.0) |
| Week 21/ Day 141 | 2 (50.0) | 1 (20.0) | 2 (50.0) | 1 (33.3) | 7 (41.2) | 9 (50.0) | 0 (0.0) |
| Week 25/ Day 169 | 4 (100.0) | 4 (80.0) | 4 (100.0) | 2 (66.7) | 15 (88.2) | 15 (83.3) | 0 (0.0) |
| Week 29/ Day 197 | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 1 (33.3) | 6 (35.3) | 3 (16.7) | 0 (0.0) |
| Week 33/ Day 225 | 3 (75.0) | 2 (40.0) | 3 (75.0) | 2 (66.7) | 13 (76.5) | 14 (77.8) | 0 (0.0) |
| Week 37/ Day 253 | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 5 (29.4) | 2 (11.1) | 0 (0.0) |
| Week 41/ Day 281 | 3 (75.0) | 4 (80.0) | 3 (75.0) | 2 (66.7) | 15 (88.2) | 12 (66.7) | 0 (0.0) |
| HIDS - N | 6 | 7 | 3 | 2 | 14 | 33 | 14 |
| Start of epoch 3 - n (%) | 5 (83.3) | 7 (100.0) | 2 (66.7) | 2 (100.0) | 12 (85.7) | 23 (69.7) | 9 (64.3) |
| Week 21/ Day 141 | 2 (33.3) | 1 (14.3) | 2 (66.7) | 0 (0.0) | 2 (14.3) | 11 (33.3) | 6 (42.9) |
| Week 25/ Day 169 | 6 (100.0) | 4 (57.1) | 3 (100.0) | 1 (50.0) | 9 (64.3) | 28 (84.8) | 9 (64.3) |
| Week 29/ Day 197 | 4 (66.7) | 2 (28.6) | 2 (66.7) | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 13 (39.4) | 7 (50.0) |
| Week 33/ Day 225 | 6 (100.0) | 4 (57.1) | 3 (100.0) | 0 (0.0) | 7 (50.0) | 25 (75.8) | 10 (71.4) |
| Week 37/ Day 253 | 5 (83.3) | 2 (28.6) | 2 (66.7) | 0 (0.0) | 2 (14.3) | 11 (33.3) | 12 (85.7) |
| Week 41/ Day 281 | 5 (83.3) | 5 (71.4) | 3 (100.0) | 1 (50.0) | 8 (57.1) | 24 (72.7) | 13 (92.9) |
| crFMF - N | 9 | 10 | 7 | 3 | 27 | 16 | 5 |
| Start of epoch 3 - n (%) | 9 (100.0) | 10 (100.0) | 7 (100.0) | 3 (100.0) | 23 (85.2) | 11 (68.8) | 5 (100.0) |
| Week 21/ Day 141 | 2 (22.2) | 3 (30.0) | 2 (28.6) | 1 (33.3) | 4 (14.8) | 4 (25.0) | 4 (80.0) |
| Week 25/ Day 169 | 7 (77.8) | 7 (70.0) | 5 (71.4) | 3 (100.0) | 21 (77.8) | 7 (43.8) | 2 (40.0) |
| Week 29/ Day 197 | 2 (22.2) | 3 (30.0) | 1 (14.3) | 1 (33.3) | 2 (7.4) | 4 (25.0) | 4 (80.0) |
| Week 33/ Day 225 | 6 (66.7) | 7 (70.0) | 5 (71.4) | 2 (66.7) | 22 (81.5) | 9 (56.3) | 3 (60.0) |
| Week 37/ Day 253 | 2 (22.2) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (43.8) | 3 (60.0) |
| Week 41/ Day 281 | 7 (77.8) | 8 (80.0) | 5 (71.4) | 3 (100.0) | 20 (74.1) | 13 (81.3) | 3 (60.0) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.1b

**Table 6-12 血清アミロイド A（mg/L）の推移（N2301 試験：Week 40，FAS）**

| | 再ランダム化時の投与群 | | | | 増量なし | | | | Week17-40 の累積投与量別 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q8w | | Placebo | | 150 mg q8w | | Placebo | | < 600 mg | | 600 - < 1200 mg | | ≥ 1200 mg | |
| 疾患名<br>評価時点 | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) |
| TRAPS | | | | | | | | | | | | | | |
| Start of epoch 3 | 4 | 10.00<br>(4.0 - 26.0) | 5 | 5.00<br>(4.0 - 39.0) | 4 | 10.00<br>(4.0 - 26.0) | 3 | 5.00<br>(4.0 - 39.0) | 17 | 5.00<br>(4.0 - 399.0) | 18 | 15.50<br>(4.0 - 4347.0) | 0 | - |
| Week 21/ Day 141 | 3 | 11.00<br>(4.0 - 27.0) | 1 | 4.00<br>(4.0 - 4.0) | 3 | 11.00<br>(4.0 - 27.0) | 1 | 4.00<br>(4.0 - 4.0) | 7 | 4.00<br>(4.0 - 7.0) | 10 | 6.50<br>(4.0 - 1941.0) | 0 | - |
| Week 25/ Day 169 | 3 | 13.00<br>(4.0 - 34.0) | 5 | 6.00<br>(4.0 - 30.0) | 3 | 13.00<br>(4.0 - 34.0) | 3 | 6.00<br>(4.0 - 30.0) | 15 | 7.00<br>(4.0 - 370.0) | 17 | 16.00<br>(4.0 - 5244.0) | 0 | - |
| Week 29/ Day 197 | 1 | 12.00<br>(12.0 - 12.0) | 1 | 5.00<br>(5.0 - 5.0) | 1 | 12.00<br>(12.0 - 12.0) | 1 | 5.00<br>(5.0 - 5.0) | 6 | 4.00<br>(4.0 - 12.0) | 6 | 17.00<br>(4.0 - 3054.0) | 0 | - |
| Week 33/ Day 225 | 4 | 11.50<br>(6.0 - 862.0) | 5 | 45.00<br>(4.0 - 2161.0) | 4 | 11.50<br>(6.0 - 862.0) | 3 | 13.00<br>(4.0 - 45.0) | 15 | 7.00<br>(4.0 - 2161.0) | 16 | 14.00<br>(4.0 - 7401.0) | 0 | - |
| Week 37/ Day 253 | 1 | 9.00<br>(9.0 - 9.0) | 1 | 5.00<br>(5.0 - 5.0) | 1 | 9.00<br>(9.0 - 9.0) | 0 | - | 6 | 5.50<br>(4.0 - 39.0) | 3 | 177.00<br>(4.0 - 10064.0) | 0 | - |
| Week 41/ Day 281 | 4 | 12.00<br>(4.0 - 144.0) | 4 | 24.00<br>(6.0 - 8490.0) | 4 | 12.00<br>(4.0 - 144.0) | 2 | 4263.50<br>(37.0 - 8490.0) | 16 | 10.50<br>(4.0 - 2101.0) | 14 | 6.50<br>(4.0 - 99.0) | 0 | - |
| HIDS | | | | | | | | | | | | | | |
| Start of epoch 3 | 6 | 46.50<br>(4.0 - 12000.0) | 7 | 9.00<br>(4.0 - 73.0) | 3 | 40.00<br>(19.0 - 12000.0) | 2 | 6.50<br>(4.0 - 9.0) | 14 | 13.00<br>(4.0 - 433.0) | 33 | 43.00<br>(4.0 - 2044.0) | 14 | 43.00<br>(4.0 - 859.0) |
| Week 21/ Day 141 | 3 | 37.00<br>(12.0 - 2521.0) | 2 | 3451.00<br>(125.0 - 6777.0) | 2 | 24.50<br>(12.0 - 37.0) | 1 | 6777.00<br>(6777.0 - 6777.0) | 2 | 34.50<br>(16.0 - 53.0) | 13 | 27.00<br>(4.0 - 2521.0) | 10 | 46.00<br>(4.0 - 4352.0) |
| Week 25/ Day 169 | 4 | 46.50<br>(22.0 - 53.0) | 6 | 17.50<br>(4.0 - 52.0) | 2 | 34.50<br>(22.0 - 47.0) | 2 | 14.00<br>(4.0 - 24.0) | 13 | 22.00<br>(4.0 - 431.0) | 28 | 18.00<br>(4.0 - 5021.0) | 12 | 28.50<br>(5.0 - 1617.0) |
| Week 29/ Day 197 | 4 | 41.50<br>(11.0 - 263.0) | 2 | 238.00<br>(8.0 - 468.0) | 2 | 23.50<br>(11.0 - 36.0) | 0 | - | 2 | 30.00<br>(28.0 - 32.0) | 15 | 18.00<br>(4.0 - 871.0) | 9 | 30.00<br>(4.0 - 1206.0) |
| Week 33/ Day 225 | 6 | 38.00<br>(6.0 - 184.0) | 6 | 43.00<br>(5.0 - 4636.0) | 3 | 38.00<br>(31.0 - 184.0) | 2 | 325.50<br>(26.0 - 625.0) | 13 | 22.00<br>(4.0 - 4704.0) | 31 | 25.00<br>(4.0 - 1639.0) | 14 | 43.00<br>(4.0 - 4006.0) |
| Week 37/ Day 253 | 5 | 18.00<br>(4.0 - 120.0) | 3 | 9.00<br>(5.0 - 16.0) | 2 | 18.50<br>(6.0 - 31.0) | 0 | - | 2 | 10.00<br>(4.0 - 16.0) | 19 | 18.00<br>(4.0 - 2981.0) | 14 | 17.50<br>(4.0 - 613.0) |
| Week 41/ Day 281 | 5 | 181.00<br>(4.0 - 3910.0) | 7 | 6.00<br>(4.0 - 71.0) | 2 | 189.00<br>(24.0 - 354.0) | 2 | 37.50<br>(4.0 - 71.0) | 13 | 35.00<br>(4.0 - 1993.0) | 33 | 13.00<br>(4.0 - 3910.0) | 12 | 9.50<br>(4.0 - 165.0) |

| | 再ランダム化時の投与群 | | | | 増量なし | | | | Week17-40 の累積投与量別 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q8w | | Placebo | | 150 mg q8w | | Placebo | | < 600 mg | | 600 - < 1200 mg | | ≥ 1200 mg | |
| 疾患名<br>評価時点 | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) | n | Median<br>(Min - Max) |
| crFMF | | | | | | | | | | | | | | |
| Start of epoch 3 | 9 | 14.00<br>(4.0 - 52.0) | 10 | 11.50<br>(4.0 - 362.0) | 7 | 14.00<br>(5.0 - 52.0) | 3 | 6.00<br>(4.0 - 15.0) | 27 | 13.00<br>(3.0 - 1602.0) | 16 | 35.00<br>(4.0 - 523.0) | 5 | 10.00<br>(4.0 - 44.0) |
| Week 21/ Day 141 | 3 | 54.00<br>(7.0 - 66.0) | 4 | 11.00<br>(8.0 - 63.0) | 3 | 54.00<br>(7.0 - 66.0) | 1 | 11.00<br>(11.0 - 11.0) | 5 | 8.00<br>(4.0 - 63.0) | 8 | 96.50<br>(4.0 - 219.0) | 4 | 7.00<br>(4.0 - 35.0) |
| Week 25/ Day 169 | 8 | 18.00<br>(4.0 - 270.0) | 8 | 13.00<br>(4.0 - 5449.0) | 7 | 21.00<br>(6.0 - 270.0) | 3 | 19.00<br>(4.0 - 30.0) | 25 | 13.00<br>(4.0 - 5449.0) | 13 | 43.00<br>(4.0 - 10057.0) | 3 | 24.00<br>(4.0 - 573.0) |
| Week 29/ Day 197 | 3 | 82.00<br>(21.0 - 624.0) | 3 | 36.00<br>(4.0 - 45.0) | 2 | 353.00<br>(82.0 - 624.0) | 1 | 36.00<br>(36.0 - 36.0) | 3 | 4.00<br>(4.0 - 45.0) | 6 | 36.50<br>(9.0 - 4328.0) | 3 | 4.00<br>(4.0 - 43.0) |
| Week 33/ Day 225 | 9 | 31.00<br>(6.0 - 6719.0) | 9 | 26.00<br>(4.0 - 3487.0) | 7 | 31.00<br>(6.0 - 78.0) | 3 | 136.00<br>(10.0 - 424.0) | 26 | 16.00<br>(4.0 - 3487.0) | 14 | 34.50<br>(4.0 - 6719.0) | 3 | 25.00<br>(17.0 - 37.0) |
| Week 37/ Day 253 | 2 | 30.50<br>(4.0 - 57.0) | 1 | 4.00<br>(4.0 - 4.0) | 0 | - | 0 | - | 1 | 6.00<br>(6.0 - 6.0) | 9 | 17.00<br>(4.0 - 676.0) | 3 | 19.00<br>(4.0 - 191.0) |
| Week 41/ Day 281 | 9 | 37.00<br>(4.0 - 96.0) | 10 | 7.00<br>(4.0 - 1804.0) | 7 | 37.00<br>(5.0 - 96.0) | 3 | 9.00<br>(4.0 - 34.0) | 26 | 18.00<br>(4.0 - 2011.0) | 13 | 29.00<br>(4.0 - 706.0) | 5 | 65.00<br>(6.0 - 168.0) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.2-3.2b

**Table 6-13 血清アミロイド A 10 mg/L 以下の被験者の割合（N2301 試験：Week 40, FAS）**

| | 再ランダム化時の投与群 | | 増量なし | | Week17-40 の累積投与量別 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 疾患名<br>評価時点 | 150 mg q8w | Placebo | 150 mg q8w | Placebo | < 600 mg | 600 - < 1200 mg | ≥ 1200 mg |
| TRAPS – N | 4 | 5 | 4 | 3 | 17 | 18 | 0 |
| Start of epoch 3 - n (%) | 2 (50.0) | 3 (60.0) | 2 (50.0) | 2 (66.7) | 10 (58.8) | 5 (27.8) | 0 (0.0) |
| Week 21/ Day 141 | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 1 (33.3) | 7 (41.2) | 7 (38.9) | 0 (0.0) |
| Week 25/ Day 169 | 1 (25.0) | 3 (60.0) | 1 (25.0) | 2 (66.7) | 9 (52.9) | 6 (33.3) | 0 (0.0) |
| Week 29/ Day 197 | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 5 (29.4) | 2 (11.1) | 0 (0.0) |
| Week 33/ Day 225 | 2 (50.0) | 1 (20.0) | 2 (50.0) | 1 (33.3) | 8 (47.1) | 8 (44.4) | 0 (0.0) |
| Week 37/ Day 253 | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 5 (29.4) | 1 (5.6) | 0 (0.0) |
| Week 41/ Day 281 | 2 (50.0) | 1 (20.0) | 2 (50.0) | 0 (0.0) | 8 (47.1) | 8 (44.4) | 0 (0.0) |
| HIDS - N | 6 | 7 | 3 | 2 | 14 | 33 | 14 |
| Start of epoch 3 - n (%) | 1 (16.7) | 4 (57.1) | 0 (0.0) | 2 (100.0) | 6 (42.9) | 10 (30.3) | 3 (21.4) |
| Week 21/ Day 141 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (12.1) | 2 (14.3) |
| Week 25/ Day 169 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 1 (50.0) | 4 (28.6) | 9 (27.3) | 1 (7.1) |
| Week 29/ Day 197 | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (18.2) | 3 (21.4) |
| Week 33/ Day 225 | 1 (16.7) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (21.4) | 9 (27.3) | 6 (42.9) |
| Week 37/ Day 253 | 2 (33.3) | 2 (28.6) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 8 (24.2) | 3 (21.4) |
| Week 41/ Day 281 | 1 (16.7) | 4 (57.1) | 0 (0.0) | 1 (50.0) | 4 (28.6) | 14 (42.4) | 6 (42.9) |
| crFMF - N | 9 | 10 | 7 | 3 | 27 | 16 | 5 |
| Start of epoch 3 - n (%) | 4 (44.4) | 5 (50.0) | 3 (42.9) | 2 (66.7) | 10 (37.0) | 4 (25.0) | 3 (60.0) |
| Week 21/ Day 141 | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 3 (11.1) | 3 (18.8) | 3 (60.0) |
| Week 25/ Day 169 | 3 (33.3) | 4 (40.0) | 2 (28.6) | 1 (33.3) | 11 (40.7) | 4 (25.0) | 1 (20.0) |
| Week 29/ Day 197 | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (7.4) | 2 (12.5) | 2 (40.0) |
| Week 33/ Day 225 | 3 (33.3) | 3 (30.0) | 3 (42.9) | 1 (33.3) | 11 (40.7) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Week 37/ Day 253 | 1 (11.1) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.7) | 4 (25.0) | 1 (20.0) |
| Week 41/ Day 281 | 2 (22.2) | 6 (60.0) | 1 (14.3) | 2 (66.7) | 10 (37.0) | 4 (25.0) | 2 (40.0) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験- Table 14.2-3.2b

## 2.7.4 臨床的安全性

# 目　次

目　次 ..... 2
表 一 覧 ..... 3
図 一 覧 ..... 7
略号一覧 ..... 8
用語の定義一覧 ..... 9
1 医薬品への曝露 ..... 11
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 11
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 ..... 11
1.1.2 安全性の評価方法 ..... 21
1.2 全般的な曝露状況 ..... 32
1.2.1 被験者の内訳 ..... 32
1.2.2 総合的な曝露の程度 ..... 35
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 40
1.3.1 N2301 試験 ..... 40
1.3.2 PoC 試験 ..... 44
1.3.3 CAPS 併合データ ..... 45
2 有害事象 ..... 46
2.1 有害事象の解析 ..... 46
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 ..... 46
2.1.2 死亡 ..... 63
2.1.3 その他の重篤な有害事象 ..... 63
2.1.4 その他の重要な有害事象 ..... 70
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 ..... 72
2.2 個別有害事象の文章による説明 ..... 88
3 臨床検査値の評価 ..... 89
3.1 血液学的検査 ..... 89
3.2 血液生化学的検査 ..... 93
3.3 腎機能評価［chronic kidney disease（CKD）のステージ分類］ ..... 94
3.4 尿検査 ..... 95
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 ..... 96
4.1 バイタルサイン ..... 96
4.2 心電図 ..... 97
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 98
5.1 内因性要因 ..... 98
5.1.1 年齢 ..... 98

5.1.2 体重 ..... 101
5.1.3 性別 ..... 103
5.1.4 人種 ..... 103
5.1.5 ベースラインの疾患特性 ..... 104
5.2 外因性要因 ..... 104
5.2.1 地域 ..... 105
5.3 日本人集団 ..... 105
5.4 薬物相互作用 ..... 112
5.5 妊娠及び授乳時の使用 ..... 112
5.6 過量投与 ..... 113
5.7 薬物乱用 ..... 113
5.8 離脱症状及び反跳現象 ..... 113
5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 113
5.10 長期投与時の安全性データ（N2301 試験） ..... 113
5.10.1 曝露状況 ..... 113
5.10.2 比較的よくみられる有害事象 ..... 119
5.10.3 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用） ..... 131
5.10.4 器官別又は症候群別有害事象の解析 ..... 132
5.10.5 死亡 ..... 137
5.10.6 その他の重篤な有害事象 ..... 138
5.10.7 その他の重要な有害事象 ..... 141
5.10.8 特別な患者集団における安全性 ..... 142
6 市販後データ ..... 149
6.1 公表論文 ..... 149
6.2 進行中の試験 ..... 149
6.3 市販後の経験 ..... 149
6.3.1 PSUR 12 の要約 ..... 149
6.3.2 安全性定期報告の要約 ..... 151
7 付録 ..... 153

## 表 一 覧

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧 ..... 12
Table 1-2 安全性の評価資料とした臨床試験の概略 ..... 12
Table 1-3 安全性の参考資料とした臨床試験の概略 ..... 16
Table 1-4 安全性に関するその他の情報源の要約 ..... 20
Table 1-5 臨床検査項目の一覧（N2301 試験） ..... 23

Table 1-6 臨床検査の臨床的に注目すべき異常値の基準（N2301 試験） ..... 23
Table 1-7 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準（N2301 試験） ..... 25
Table 1-8 心電図の臨床的に注目すべき異常値の基準（N2301 試験） ..... 25
Table 1-9 安全性データを併合した試験 ..... 26
Table 1-10 疾患別の解析での投与の表記（N2301 試験：Week 16） ..... 28
Table 1-11 併合解析での投与の表記（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合） ..... 28
Table 1-12 疾患別の解析での投与の表記（N2301 試験：Week 40） ..... 28
Table 1-13 併合解析での投与の表記（HPF 併合：Week 40） ..... 28
Table 1-14 注目すべきリスクのカテゴリー及び定義 ..... 29
Table 1-15 本書に提示した安全性データの一覧 ..... 31
Table 1-16 TRAPS の被験者の内訳（N2301 試験：Week 16，RAN） ..... 32
Table 1-17 HIDS の被験者の内訳（N2301 試験：Week 16，RAN） ..... 33
Table 1-18 crFMF の被験者の内訳（N2301 試験：Week 16，RAN） ..... 34
Table 1-19 TRAPS の治験薬投与期間（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 36
Table 1-20 HIDS の治験薬投与期間（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 37
Table 1-21 crFMF の治験薬投与期間（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 37
Table 1-22 TRAPS の主な人口統計学的特性（N2301 試験：Week 16，RAN） ..... 41
Table 1-23 HIDS の主な人口統計学的特性（N2301 試験：Week 16，RAN） ..... 42
Table 1-24 crFMF の主な人口統計学的特性（N2301 試験：Week 16，RAN） ..... 43
Table 2-1 TRAPS の SOC 別の有害事象発現率（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 47
Table 2-2 HIDS の SOC 別の有害事象発現率（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 48
Table 2-3 crFMF の SOC 別の有害事象発現率（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 49
Table 2-4 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） ..... 51
Table 2-5 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） ..... 52
Table 2-6 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） ..... 53
Table 2-7 TRAPS の重症度別の有害事象の要約（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 57
Table 2-8 HIDS の重症度別の有害事象の要約（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 57
Table 2-9 crFMF の重症度別の有害事象の要約（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 58
Table 2-10 累積投与量と SOC 別の有害事象発現率の関係（HPF 併合：Week 16） ..... 59
Table 2-11 累積投与量と PT 別の有害事象発現率の関係（600 mg 以下又は 600 mg 超のいずれかで 5%以上に発現）（HPF 併合：Week 16） ..... 61
Table 2-12 TRAPS の重篤な有害事象の一覧（N2301 試験，SAF） ..... 64
Table 2-13 HIDS の重篤な有害事象の一覧（N2301 試験，SAF） ..... 64

Table 2-14 crFMF の重篤な有害事象の一覧（N2301 試験，SAF） ..... 66
Table 2-15 新たに報告された重篤な有害事象の一覧（N2301 試験） ..... 67
Table 2-16 重篤な有害事象の一覧（D2203 試験，SAF） ..... 67
Table 2-17 重篤な有害事象の一覧（D2402 試験） ..... 68
Table 2-18 投与中止に至った有害事象の一覧（N2301 試験，SAF） ..... 70
Table 2-19 注目すべきリスクの要約（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 72
Table 2-20 注目すべきリスクの要約（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合） ..... 73
Table 2-21 「好中球減少」の発現状況（HPF 併合：Week 16） ..... 77
Table 2-22 「血小板減少症」の発現状況（HPF 併合：Week 16） ..... 79
Table 2-23 「ショック，アナフィラキシー」の発現状況（HPF 併合：Week 16） .... 81
Table 2-24 「肝機能障害」の発現状況（HPF 併合：Week 16） ..... 84
Table 2-25 「回転性めまい又は浮動性めまい」の発現状況（HPF 併合：Week 16） ..... 86
Table 3-1 TRAPS の血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値の発現率（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 90
Table 3-2 HIDS の血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値の発現率（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 91
Table 3-3 crFMF の血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値の発現率（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 92
Table 3-4 TRAPS の血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値の発現率（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 93
Table 3-5 HIDS の血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値の発現率（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 93
Table 3-6 crFMF の血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値の発現率（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 94
Table 5-1 年齢別の有害事象発現率（HPF 併合カナキヌマブ投与で発現率 10%以上）（HPF 併合：Week 16） ..... 99
Table 5-2 2 歳未満の被験者で報告された有害事象の一覧（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 100
Table 5-3 体重別の有害事象発現率（HPF 併合カナキヌマブ投与で発現率 10%以上）（HPF 併合：Week 16） ..... 102
Table 5-4 non-exon10 crFMF で報告された有害事象の一覧（N2301 試験：Week 16，SAF） ..... 104
Table 5-5 有害事象の要約（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合，日本人被験者） ... 106
Table 5-6 SOC 別の有害事象発現率（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合，日本人被験者） ..... 106
Table 5-7 PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上に発現）（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合，日本人被験者） ..... 107

Table 5-8 注目すべきリスクの要約（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合，日本人被験者） ..... 109
Table 5-9 TRAPS の被験者の内訳（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 114
Table 5-10 HIDS の被験者の内訳（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 114
Table 5-11 crFMF の被験者の内訳（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 115
Table 5-12 TRAPS の治験薬投与期間（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 116
Table 5-13 HIDS の治験薬投与期間（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 117
Table 5-14 crFMF の治験薬投与期間（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 117
Table 5-15 TRAPS の SOC 別の有害事象発現率（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 119
Table 5-16 HIDS の SOC 別の有害事象発現率（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 120
Table 5-17 crFMF の SOC 別の有害事象発現率（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 121
Table 5-18 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） ..... 122
Table 5-19 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） ..... 123
Table 5-20 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） ..... 124
Table 5-21 累積投与量と SOC 別の有害事象発現率の関係（HPF 併合：Week 40） ..... 126
Table 5-22 累積投与量と PT 別の有害事象発現率の関係（1050 mg 以下，1050 mg 超 1800 mg 未満，1800 mg 以上のいずれかで 5%以上に発現）（HPF 併合：Week 40） ..... 127
Table 5-23 初回発現時期別の有害事象（HPF 併合：Week 40） ..... 129
Table 5-24 注目すべきリスクの要約（HPF 併合：Week 40） ..... 132
Table 5-25 「好中球減少」の発現状況（HPF 併合：Week 40） ..... 134
Table 5-26 「ショック，アナフィラキシー」の発現状況（HPF 併合：Week 40） ..... 135
Table 5-27 「肝機能障害」の発現状況（HPF 併合：Week 40） ..... 136
Table 5-28 「ワクチンとの相互作用」の発現状況（HPF 併合：Week 40） ..... 137
Table 5-29 HIDS の重篤な有害事象の一覧（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 139
Table 5-30 crFMF の重篤な有害事象の一覧（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 140
Table 5-31 投与中止に至った有害事象の一覧（N2301 試験：Week 40） ..... 141
Table 5-32 2 歳未満の被験者で報告された有害事象の一覧（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 143
Table 5-33 non-exon10 crFMF で報告された有害事象の一覧（N2301 試験：Week 40，SAF） ..... 143
Table 5-34 有害事象の要約（HPF 併合：Week 40，日本人被験者） ..... 145
Table 5-35 SOC 別の有害事象発現率（HPF 併合：Week 40，日本人被験者） ..... 145
Table 5-36 PT 別の有害事象発現率（HPF 併合：Week 40，日本人被験者） ..... 146

Table 5-37 注目すべきリスクの要約（HPF 併合，日本人被験者） ..... 147
Table 6-1 重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに該当する有害事象（PSUR 12，臨床試験での報告は除く） ..... 150

## 図 一 覧

Figure 1-1 試験デザイン（N2301 試験） ..... 14
Figure 2-1 重要な特定されたリスクの総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度及び発現頻度のリスク比（HPF 併合：二重盲検期） ..... 74

## 略号一覧

| 略号 | 略していない表現 (英) | 略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| 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 |
| BUN | blood urea nitrogen | 血液尿素窒素 |
| CAPS | cryopyrin-associated periodic syndrome | クリオピリン関連周期性症候群 |
| CCDS | company core data sheet | 企業中核データシート |
| CK | creatine kinase | クレアチンキナーゼ |
| 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 |
| CTC | common toxicity criteria | 共通毒性規準 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| FMF | familial Mediterranean fever | 家族性地中海熱 |
| 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） |
| HLGT | high level group term | 高位グループ用語 |
| HLT | high level term | 高位用語 |
| 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-1β | interleukin-1β | インターロイキン-1β |
| LLN | lower limit normal | 基準値下限 |
| 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 |
| NMQ | Novartis MedDRA queries | — |
| 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 |
| PoC | proof of concept | プルーフ・オブ・コンセプト |
| 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 |
| QTcF | QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula | — |
| RAN | randomized population | 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 |
| SAF | safety analysis population，safety set | 安全性解析対象集団 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SMQ | standardised MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |

| 略号 | 略していない表現 (英) | 略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| 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 |
| ULN | upper limit normal | 基準値上限 |

# 用語の定義一覧

| 用語 | 定義 |
|---|---|

疾患別の解析での投与の表記（16 週中間集計）

| 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 | | | Any ACZ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | カナキヌマブ投与 |

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

併合解析での投与の表記（16 週中間集計）

| 図表の表記 | N2301 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TRAPS ACZ885 | TRAPS Placebo | HIDS ACZ885 | HIDS Placebo | crFMF ACZ885 | crFMF Placebo | HPF ACZ885 | HPF Placebo | CAPS ACZ885 |
| 本文の表記 | TRAPS カナキヌマブ投与 | TRAPS プラセボ投与 | HIDS カナキヌマブ投与 | HIDS プラセボ投与 | crFMF カナキヌマブ投与 | crFMF プラセボ投与 | HPF 併合カナキヌマブ投与 | HPF 併合プラセボ投与 | CAPS 併合カナキヌマブ投与 |

疾患別の解析での投与の表記（40 週中間集計）

| 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 | | | Any ACZ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | カナキヌマブ投与 |

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。

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| 併合解析での投与の表記（40 週中間集計） | |

| 図表の表記 | N2301 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | TRAPS<br>ACZ885 | HIDS<br>ACZ885 | crFMF<br>ACZ885 | HPF<br>ACZ885 |
| 本文の表記 | TRAPS<br>カナキヌマブ投与 | HIDS<br>カナキヌマブ投与 | crFMF<br>カナキヌマブ投与 | HPF 併合<br>カナキヌマブ投与 |

# 1 医薬品への曝露

## 1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

### 1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

周期性発熱症候群［別名，遺伝性周期性発熱症候群（Hereditary Periodic Fevers，HPF）］の一部である 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）に対するカナキヌマブ（開発コード：ACZ885）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，周期性発熱症候群［TRAPS，HIDS，又はコルヒチン抵抗性あるいは不耐容の FMF（colchicine resistant FMF，以下 crFMF）］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，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）及び 3 疾患の併合データの 16 週中間集計の結果（データカットオフ：2015 年 8 月 25 日。疾患別は各被験者の二重盲検期までのデータ，併合は各被験者の最新の安全性データ）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 5.10 項に示す。

また，周期性発熱症候群でのカナキヌマブの投与経験は限られているため，できる限り多くの患者でのカナキヌマブの安全性を検討し，かつ TRAPS 及び HIDS で 2 年を越える投与経験を評価するために，プルーフ・オブ・コンセプト（proof of concept，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。

その他，TRAPS，HIDS，及び crFMF と同様，周期性発熱症候群に含まれるクリオピリン関連周期性症候群（cryopyrin associated periodic syndromes，CAPS）を対象とした 5 試験（D2308 試験，D2304 試験，A2102 試験，D2306 試験，D2201 試験）の長期安全性データ（試験期間：12 ヵ月～28 ヵ月）を併合し，参考に示す。

安全性評価の参考資料としたこれらの 9 試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験の総括報告書に示す。

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すべての試験，すなわち 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も併せて評価した。また，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き，市販後の安全性情報を評価した。さらに，国内で HIDS（1 名）を対象にカナキヌマブ（最高用量 8 mg/kg）を投与する臨床研究が実施されており，その中間報告書を参考資料に含めた。

安全性評価に使用した臨床試験の一覧をTable 1-1に示す。

**Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧**

| 試験区分 | 試験番号 | 試験デザイン | 実施地域 | 説明 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|
| PoC 試験 | D2203 | 非対照 | 外国 | TRAPS 患者（小児及び成人）を対象とした PoC 試験 | 参考 |
| | D2402 | 非対照 | 外国 | HIDS 患者（小児及び成人）を対象とした PoC 試験 | 参考 |
| | D2204<br>DTR01 | 非対照 | 外国 | crFMF 患者（小児）を対象とした PoC 試験<br>crFMF 患者（小児及び成人）を対象とした PoC 試験 | 参考 |
| 第 III 相試験 | N2301 | 比較対照 | 国際共同 | TRAPS，HIDS，crFMF 患者（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 | 非対照 | 国内 | CAPS 患者を対象とした試験 | 参考 |
| | D2304 | 比較対照 | 外国 | | |
| | A2102<br>D2306<br>D2201 | 非対照 | 外国 | | |
| その他の情報 | — | 非対照 | 国内 | HIDS を対象とした臨床研究 | 参考 |

### 1.1.1.1 安全性の評価資料とした臨床試験の概略

安全性の評価資料とした比較対照試験（N2301 試験）の試験デザインの概略を本項に示す。試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験の総括報告書に示す。

#### 比較対照試験：N2301 試験

試験方法の概略をTable 1-2に示す。

**Table 1-2 安全性の評価資料とした臨床試験の概略**

| 試験番号/実施地域 | 試験デザイン | 試験対象 | 用法用量 [a] / 投与経路 | 安全性解析対象 (名) | 試験期間 |
|---|---|---|---|---|---|
| N2301/<br>国際共同 | 多施設共同，<br>ランダム化，<br>二重盲検，<br>プラセボ対照，<br>並行群間比較 | 生後 29 日以上の TRAPS<br>HIDS<br>crFMF<br>(生後 29 日以上 2 歳未満の患者は非ランダム化群に組入れ) | 150 mg (40 kg 以下は 2 mg/kg)<br>又はプラセボ，<br>4 週間隔/<br>皮下投与 [b] | TRAPS<br>カナキヌマブ: 22 (2)<br>プラセボ: 24 (4)<br>HIDS<br>カナキヌマブ: 37 (0)<br>プラセボ: 35 (1)<br>crFMF<br>カナキヌマブ: 31 (0)<br>プラセボ: 32 (1)<br>非ランダム化群<br>HIDS: 2 (1)<br>crFMF: 2 (2)<br>括弧内は日本人を示す。 | 計最長 124 週<br>スクリーニング期: 最長 12 週<br>二重盲検期: 16 週<br>投与中断・投与頻度低減期: 24 週<br>非盲検期: 72 週<br><br>(実施中) |

Source：5.2
a) 二重盲検期の用法用量

b) Day 8～28 に被験者の状態が改善しない場合は，1 回に限り盲検下でカナキヌマブ 150 mg の追加投与を受けた。Day 29 以降も被験者の状態が改善しない場合，非盲検下で以下のとおり治験薬を増量した。
・150 mg q4w 群：カナキヌマブ 300 mg の 4 週間隔投与に増量
・プラセボ群：カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与に切替え（すなわち増量）。増量後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 週間隔投与を上限として，さらなる増量を許容した。

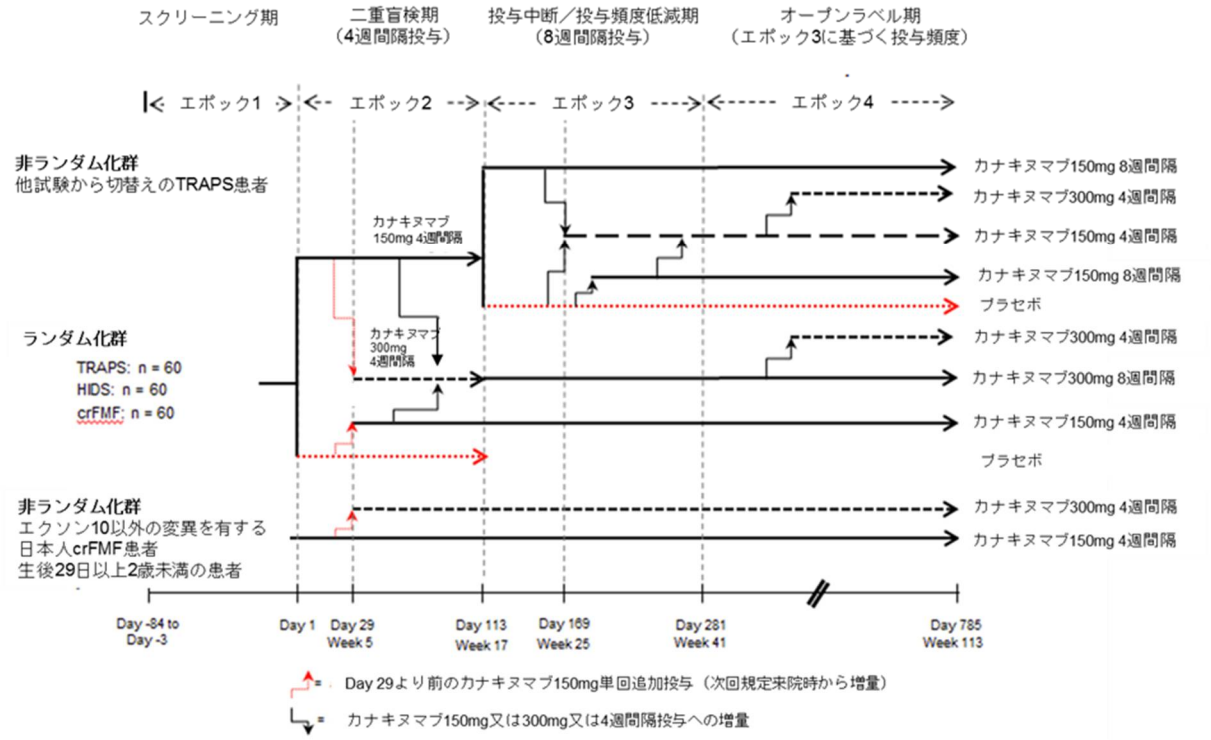
N2301 試験は，周期性発熱症候群（TRAPS，HIDS，又は crFMF）患者を対象に，カナキヌマブのプラセボに対する優越性を検証する多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，国際共同試験である。N2301 試験の試験デザインをFigure 1-1に示す。

ランダム化群では，疾患別（TRAPS，HIDS，及び crFMF）に 3 つのコホートに被験者を組み入れた。試験期間は 4 期で構成され，患者の適格性を確認するスクリーニング期（最長 12 週間），カナキヌマブのプラセボに対する有効性を検証し，安全性を評価する二重盲検期（16 週間），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を評価する非盲検期（72 週間）からなる。なお，各コホートで同じ試験デザインを設定した。

上記の他に，非ランダム化群を設定し，生後 29 日以上 2 歳未満の患者（以下，2 歳未満の患者），MEFV 遺伝子のエクソン 10 以外に変異を有する日本人 crFMF 患者（以下，non-exon10 crFMF 患者），及び他試験から切替えの TRAPS 患者を本試験に組み入れた。non-exon10 crFMF 患者及び 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 患者は投与中断・投与頻度低減期から本試験に組み入れ，試験期間を通じて非盲検でカナキヌマブを投与した。

カナキヌマブの用量は各投与時の体重に応じて規定した。体重 40 kg を超える被験者には 150 mg 又は 300 mg を，体重 40 kg 以下の被験者には 2 mg/kg 又は 4 mg/kg（以降，150 mg，300 mg と記載する）を投与した。カナキヌマブの用法はカナキヌマブ 150 mg，300 mg，又はプラセボを，4 週間隔又は 8 週間隔で皮下投与とした。増量はカナキヌマブ 300 mg の 4 週間隔投与を上限とした。

**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

**二重盲検期**

二重盲検期では，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与のプラセボに対する有効性を検証し，安全性を評価した。

ランダム化群では，ベースライン（Day 1）に，適格基準をすべて満たした被験者をカナキヌマブ 150 mg 4 週間隔投与群（以下，150 mg q4 群）又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で割り付けた。Day 1 に治験薬を初回投与後，4 週間隔（Day 29，Day 57，Day 85）で計 16 週間，盲検下で投与した。

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 以降も依然として被験者の状態が改善しない場合，非盲検下で治験薬を以下のとおり増量した。

- 150 mg q4 群：カナキヌマブ 300 mg の 4 週間隔投与に増量
- プラセボ群：カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与に切替え（すなわち増量）。増量後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 週間隔投与を上限として，さらなる増量を許容した。

非ランダム化群（2 歳未満及び non-exon10 crFMF）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。初回投与後，Day 8～28 に被験者の状態が改善しない場合，カナキヌマブ

150 mg を 1 回に限り追加投与した。Day 29 以降も依然として被験者の状態が改善しない場合，カナキヌマブ 300 mg の 4 週間隔投与へ増量した。

**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。

150 mg q4 群で二重盲検期に十分な有効性が得られた被験者は，Day 113 にカナキヌマブ 150 mg 8 週間隔投与群（以下，150 mg q8 群）又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で再割付けし，盲検下で治験薬を投与した。その後，8 週間隔（Day 169，Day 225，Day 281）で計 24 週間投与した。

ランダム化群のうち，プラセボ群で二重盲検期に十分な有効性が得られた被験者は，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。

Day 113 以降に再燃を認めた被験者は，非盲検下で治験薬を以下のとおり投与した。

- プラセボ群に再割付けされ Day 169 までに再燃を認めた場合，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔へ切替え（すなわち増量）
- プラセボ群に再割付けされ Day 169 以降に再燃を認めた場合，カナキヌマブ 150 mg の 8 週間隔へ切替え（すなわち増量）
- カナキヌマブ 150 mg q8 群に再割付けされ再燃を認めた場合は，カナキヌマブ 150 mg の 4 週間隔投与へ増量

二重盲検期に盲検下で追加投与又は増量した被験者は，追加投与又は増量した用量（150 mg 又は 300 mg）を維持しながら，非盲検下で 8 週間隔投与に変更した。再燃を認めた場合，4 週間隔投与への増量を許容した。

非ランダム化群である 2 歳未満及び non-exon10 crFMF の患者は，非盲検下で，二重盲検期の用法用量を維持しながら 8 週間隔投与に変更した。再燃を認めた場合は，4 週間隔投与への増量を許容した。

また，他試験から切替えの TRAPS 患者は，投与中断・投与頻度低減期から非ランダム化群に組み入れた。本試験に切り替える前の用法用量であるカナキヌマブ 150 mg 又 300 mg の 8 週間隔投与を非盲検下で継続した。再燃を認めた場合は，4 週間隔投与への増量を許容した。

**非盲検期**

非盲検期では，投与中断・投与頻度低減期の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。ただし，再燃が認められた場合は，カナキヌマブ 300 mg の 4 週間隔までの段階的な増量を許容した。増量は，二重盲検期の Day 29 以降の増量手順及び投与中断・投与頻度低減期の Day 113 以降の増量手順と同様に，段階的に実施した。

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，非盲検下でカナキヌマブ 150 mg を 8

週間隔で投与した。さらに再燃を認めた場合は，Day 113 以降に再燃を認めた場合の増量手順を適用した。

非ランダム化群の被験者は，投与中断・投与頻度低減期の完了時の用法用量を継続した。

試験期間中は生物学的製剤，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，試験開始前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，被験者の状態が改善しない場合は非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug，NSAID）を 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投与することを許容した。さらに，crFMF 患者では，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。

### 1.1.1.2 安全性の参考資料とした臨床試験の概略

安全性の参考資料とした PoC 試験（D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，DTR01 試験）及び安全性データの併合対象とした CAPS 患者を対象とした臨床試験（D2308 試験，D2304 試験，A2102 試験，D2306 試験，D2201 試験）の概略を示す。これらの 9 試験の試験方法の概略をTable 1-3に，個々の試験の詳細を「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験の総括報告書に示す。なお，CAPS 患者を対象とした D2304 試験，A2102 試験，D2306 試験の詳細は，CAPS の適応症の申請時（2011 年 1 月 27 日）に提出済みであり，1.13.1-1 に試験成績を添付した。

**Table 1-3 安全性の参考資料とした臨床試験の概略**

| 試験番号/実施地域 | 試験デザイン | 試験対象 | 用法用量 [a] | 安全性解析対象(名) [b] | 試験期間 [c] |
|---|---|---|---|---|---|
| D2203/外国 | 多施設共同，非盲検，非対照試験 | TRAPS 4 歳以上 | カナキヌマブ<br>• 体重 40 kg 超: 150 mg，4 週間隔 (300 mg，4 週間隔への増量可)<br>• 体重 40 kg 以下: 2 mg/kg，4 週間隔 (4 mg/kg，4 週間隔への増量可) | 20 (0) | 最長 34 ヵ月 |
| D2402/外国 | 多施設共同，非盲検，非対照試験 | HIDS 2 歳以上 | カナキヌマブ<br>• 体重 40 kg 超: 300 mg，6 週間隔 (450 mg，6 週間隔への増量可)<br>• 体重 40 kg 以下: 4 mg/kg，6 週間隔 (6 mg/kg，6 週間隔への増量可) | 9 (0) | 最長 37.5 ヵ月 |
| D2204/外国 | 多施設共同，非盲検，非対照試験 | crFMF 4～20 歳 | カナキヌマブ<br>• 体重 40 kg 以上: 150 mg，4 週間隔 (300 mg，4 週間隔への増量可)<br>• 体重 40 kg 未満: 2 mg/kg，4 週間隔 (4 mg/kg，4 週間隔への増量可) | 7 (0) | 最長約 7 ヵ月 |
| DTR01/外国 | 単施設，非盲検，非対照試験 | crFMF 12～75 歳 | カナキヌマブ<br>• 体重 40 kg 以上: 150 mg，4 週間隔 (300 mg，4 週間隔への増量可)<br>• 体重 40 kg 未満: 2 mg/kg，4 週間隔 (4 mg/kg，4 週間隔への増量可) | 9 (0) | 最長約 7 ヵ月 |

| 試験番号/<br>実施地域 | 試験デザイン | 試験対象 | 用法用量 [a)] | 安全性解析対象<br>(名) [b)] | 試験期間 [c)] |
|---|---|---|---|---|---|
| D2308/<br>国内 | 多施設共同,<br>非盲検,<br>非対照試験 | CAPS<br>小児又は成人 | カナキヌマブ<br>初回用量<br>• 体重 40 kg 超: 150 mg，8 週間隔<br>• 体重 40 kg 以下: 2 mg/kg，8 週間隔<br>漸増<br>• 体重 40 kg 超: 300, 450, 600 mg，8 週間隔<br>• 体重 40 kg 以下: 4, 6, 8 mg/kg，8 週間隔 | 19 (19) | 最長 27 ヵ月 |
| D2304/<br>外国 | 多施設共同,<br>ランダム化,<br>二重盲検,<br>並行群間比較 | CAPS<br>小児又は成人 | パート 1，3<br>カナキヌマブ/<br>• 体重 40 kg 超: 150 mg，8 週間隔<br>• 体重 15～40 kg: 2 mg/kg，8 週間隔<br>パート 2<br>カナキヌマブ/<br>• 体重 40 kg 超: 150 mg，8 週間隔<br>• 体重 15～40 kg: 2 mg/kg，8 週間隔<br>プラセボ / 8 週間隔 | 35 (0) [d)] | 最長 12 ヵ月 |
| A2102/<br>外国 | 多施設共同,<br>非盲検,<br>非対照試験 | CAPS<br>小児又は成人 | ステージ 1<br>カナキヌマブ/<br>• 初回: 10 mg/kg<br>• 2 回目: 1 mg/kg<br>• 3 回目: 150 mg<br>ステージ 2<br>カナキヌマブ/<br>• 16 歳超: 150 mg<br>• 4～16 歳: 2 mg/kg<br>いずれも再燃ごとに投与<br>レスキュー治療<br>カナキヌマブ 5 又は 10 mg/kg | 34 (0) | 最長 28 ヵ月 |
| D2306/<br>外国 | 多施設共同,<br>非盲検,<br>非対照試験 | CAPS<br>小児又は成人 | カナキヌマブ/<br>初回用量<br>• 体重 40 kg 超: 150 mg，8 週間隔<br>• 体重 40 kg 以下: 2 mg/kg，8 週間隔<br>漸増<br>• 体重 40 kg 超: 300, 600 mg，8 週間隔<br>• 体重 40 kg 以下: 4, 8 mg/kg，8 週間隔 | 166 (0) | 最長 23 ヵ月 |

| 試験番号/<br>実施地域 | 試験デザイン | 試験対象 | 用法用量 [a)] | 安全性解析対象<br>(名) [b)] | 試験期間 [c)] |
|---|---|---|---|---|---|
| D2201/<br>外国 | 単施設,<br>非盲検,<br>非対照試験 | CAPS (NOMID)<br>小児又は成人 | カナキヌマブ/<br>治験実施計画書改訂前：<br>初回用量<br>• 体重 40 kg 超: 150 mg，8 週間隔<br>• 体重 40 kg 以下: 2 mg/kg，8 週間隔<br>漸増<br>• 体重 40 kg 超: 300, 450, 600 mg，8 週間隔<br>• 体重 40 kg 以下: 4, 6, 8 mg/kg，8 週間隔<br>治験実施計画書改訂後：<br>初回用量<br>• 体重 40 kg 超: 300 mg，4～8 週間隔<br>• 体重 40 kg 以下: 4 mg/kg，4～8 週間隔<br>漸増<br>• 体重 40 kg 超: 450, 600 mg，4～8 週間隔<br>• 体重 40 kg 以下: 6, 8 mg/kg，4～8 週間隔 | 7 (0) | 最長 25 ヵ月 |

NOMID：neonatal onset multi-system inflammatory disease（新生児期発症多臓器系炎症性疾患）
a) 投与経路は，A2102 試験のステージ 1 の初回及び 2 回目の投与，並びにステージ 2 のレスキュー治療が静脈内投与であったのを除き，皮下投与であった。
b) 括弧内は日本人を示す。
c) 投与中断期も含む。
d) 併合対象としたカナキヌマブ群のみ提示した。

### 1）PoC 試験

#### D2203 試験（TRAPS）

D2203 試験は，活動性の TRAPS 患者を対象に，カナキヌマブの有効性及び安全性を検討する非盲検，非対照試験である。患者の適格性を確認するスクリーニング期（最長 30 日間），治験薬の有効性を評価する治療期（4 ヵ月間），効果の持続を評価する投与中断期（最長 5 ヵ月間），長期投与時の安全性及び有効性を評価する長期投与期（最長 24 ヵ月間）の 4 期（最長 34 ヵ月間）で構成された。

カナキヌマブの用量は各投与時の体重ごとに規定した。

治療期では，Day 1 に初回投与として，体重 40 kg を超える被験者には 150 mg を，体重 40 kg 以下の被験者には 2 mg/kg を皮下投与した。初回用量で効果が認められた被験者には，Day 29 から 4 週間隔（Day 29，Day 57，Day 85）で初回投与と同じ用量を皮下投与した。初回用量で効果不十分の場合，Day 8 に初回投与と同じ用量を追加投与し，Day 29 から 300 mg（又は 4 mg/kg）に増量した。

投与中断期の 5 ヵ月間，再燃しなかった被験者には，治験薬を投与しなかった。投与中断期に再燃した被験者には，再燃時に治療期の最終投与（Day 85）と同じ用量で投与を再開し，投与再開の 2 週後を投与中断期の終了日とし，長期投与期に移行した。

長期投与期では，投与中断期の再燃の有無にかかわらず，すべての被験者に，4 週ごとに維持用量として治療期の最終投与（Day 85）と同じ用量を皮下投与した。なお，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た。

**D2402 試験（HIDS）**

D2402 試験は，HIDS 患者を対象に，カナキヌマブの有効性及び安全性を検討する非盲検，非対照試験である。患者の適格性を確認するスクリーニング期（最長 45 日間），治験薬の有効性を評価する治療期（6 ヵ月間），効果の持続を評価する投与中断期（最長 6 ヵ月間），長期投与時の安全性及び有効性を評価する長期投与期（24 ヵ月間）の 4 期（最長 37.5 ヵ月間）で構成された。

カナキヌマブの用量は各投与時の体重ごとに規定した。

治療期では，Day 1 に初回投与として，体重 40 kg を超える被験者には 300 mg を，体重 40 kg 以下の被験者には 4 mg/kg を皮下投与した。初回用量で効果が認められた被験者には，Day 43 から 6 週間隔（Day 43，Day 85，Day 127）で初回投与と同じ用量を皮下投与した。初回用量で効果不十分であり Week 4 までに再燃した場合には，再燃時に追加投与として 150 mg（又は 2 mg/kg）を投与し，Week 6 から 450 mg（又は 6 mg/kg）へ増量した。Week 5 から 6 の間に再燃した場合には，Week 6 まではステロイド又は NSAID のレスキュー治療を可とし，Week 6 から 450 mg（又は 6 mg/kg）へ増量した。

投与中断期の 6 ヵ月間，再燃しなかった被験者には，治験薬を投与しなかった。投与中断期に再燃した被験者には，再燃時に治療期の最終投与（Day 127）と同じ用量で投与を再開し，投与再開の 2 週後を投与中断期の終了日とし，長期投与期に移行した。

長期投与期では，投与中断期の再燃の有無にかかわらず，すべての被験者に，6 週ごとに維持用量として治療期の最終投与（Day 127）と同じ用量を皮下投与した。なお，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た。

**D2204 試験及び DTR01 試験（crFMF）**

D2204 試験及び DTR01 試験は，crFMF 患者を対象に，カナキヌマブの有効性及び安全性を検討する非盲検，非対照試験である。D2204 試験では 4 歳から 20 歳，DTR01 試験では 12 歳から 75 歳の患者を登録対象とした。両試験は，患者の適格性を確認するスクリーニング期（最長 14 日間），再燃頻度を確認する導入期（最長 2 ヵ月），治験薬の有効性を評価する治療期（最長 3 ヵ月），及び効果の持続を評価する投与中止期（最長 2 ヵ月）の 4 期（最長 7 ヵ月間）で構成された。

カナキヌマブの用量は各投与時の体重ごとに規定した。

治療期では，Day 1 に初回投与として，体重 40 kg 以上の被験者には 150 mg を，体重 40 kg 未満の被験者には 2 mg/kg を皮下投与した。初回投与で効果が認められた被験者には，Day 29 及び

その 4 週後の Day 57 に初回投与と同じ用量を皮下投与した。初回投与から Day 29 の間に再燃した被験者には，Day 29 及び Day 57 に 300 mg（又は 4 mg/kg）を皮下投与した。

投与中止期では，治験薬を投与しなかった。再燃した被験者は，その時点で最終評価を行い，試験を終了した。

#### 2）CAPS 患者を対象とした臨床試験

CAPS 患者を対象に実施した長期臨床試験 5 試験（D2308 試験，D2304 試験，A2102 試験，D2306 試験，D2201 試験）の安全性解析対象例・計 194 名を併合し，安全性を評価した。

### 1.1.1.3　健康被験者を対象とした試験の概略

健康被験者を対象とした生物薬剤学試験（A2104 試験）の安全性の結果は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示す。

### 1.1.1.4　安全性に関するその他の情報源

#### 日本人 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した。カナキヌマブはノバルティス社より無償提供し，カナキヌマブ以外の医療費（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（5.3.5.4-4）。

安全性に関するその他の情報源の要約をTable 1-4に示す。

**Table 1-4　　安全性に関するその他の情報源の要約**

| 項目 | 報告日 | 評価期間 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|
| PSUR 12 | 2015 年 8 月 18 日 | 2015 年 1 月 1 日～2015 年 6 月 30 日 | 5.3.6-1 |
| 第 6 回安全性定期報告 | 2015 年 3 月 27 日 | 2014 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日 | 5.3.6-2 |
| RMP (Version 10) | 2016 年 2 月 24 日 | — | 1.11.2 |
| 申請適応症で実施中の試験で報告された死亡及び重篤な有害事象 | — | 2015 年 6 月 17 日～2015 年 11 月 6 日 | 5.3.5.3-2 |

#### 申請適応症で実施中の試験で報告された死亡及び重篤な有害事象

申請適応症で実施中のすべての試験，すなわち 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。

## 1.1.2 安全性の評価方法

本項では，カナキヌマブの安全性を評価する上で主として用いた N2301 試験の安全性の評価方法を示す。その他の臨床試験での安全性評価項目及び評価方法の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

### 1.1.2.1 安全性の評価項目

#### （1）有害事象

**有害事象の定義**

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。

**有害事象の収集方法**

治験責任医師又は治験分担医師は，来院時の被験者に対する誘導的でない質問，被験者の自発的な報告，診察，臨床検査，及びその他の検査（バイタルサイン，心電図等）により有害事象の情報を収集した。

**有害事象の判定基準**

すべての有害事象に対して，治験担当医師の判定に基づく以下の情報を収集した。

1）重症度

有害事象の重症度は，軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した。

- 軽度：通常一過性であり，一般に通常の活動には支障を来さない
- 中等度：通常の活動に支障を来すほどの不快感がある
- 高度：通常の活動を行うことができない

2）治験薬との関連

治験薬との関連は 2 段階（no：なし，yes：あり）で判定した。治験薬との関連が「yes（あり）」と判定された有害事象を副作用とした。

3）重篤性

以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

1. 死に至るもの又は生命を脅かすもの
2. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
3. 先天異常又は出生時欠損を来すもの
4. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし，次の場合を除く。

- 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって，状態の悪化を伴わない場合
- 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画されていた治療のための入院であって，同意取得以降に悪化していない場合
- 上述の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で，入院に至らない場合
- 全身状態の悪化を伴わない，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院

5. 医学的に重要なもの。すなわち，被験者を危険にさらすか，内科的又は外科的な処置を必要とするような事象。

**使用した有害事象の辞書**

有害事象の標準化に際し，16 週中間集計では ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）Version 18.1 を使用した。40 週中間集計では，疾患別の解析では 16 週中間集計と同じ MedDRA Version 18.1 を使用し，併合解析では解析時点で最新の MedDRA Version 19.0 を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。

**有害事象の集計方法**

有害事象は，投与期ごとに各疾患で，投与群別，治験薬との関連の有無別，重症度別に治験薬の投与期間中に発現した有害事象を集計した。治験中止後の追跡調査期に発現した有害事象は，集計には含めず，一覧に示した。投与群別の集計では，発現頻度及び発現率に加えて，総曝露期間で調整した 100 人日あたりの発現頻度も要約した。また，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象を集計した。

有害事象の発現率の合計には，少なくとも 1 回有害事象が発現した被験者数を示した。有害事象は特に記載のない限り，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別に集計した。同一の有害事象を複数回発現した被験者は，各 PT で 1 名とカウントした。また，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した被験者は，SOC の合計で 1 名とカウントした。

**重要な有害事象**

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，感染症判定委員会又は悪性腫瘍判定委員会で判定された有害事象を，重要な有害事象として定義した。

感染症判定委員会及び悪性腫瘍判定委員会は，カナキヌマブの開発プログラム全体を対象とするノバルティス社外の独立した委員会である。事前に規定した感染症又は悪性腫瘍が治験担当医師から報告された後，感染症判定委員会又は悪性腫瘍判定委員会は，盲検下で治験担当医師から

報告されたデータを審査し，事前に規定した感染症又は悪性腫瘍に該当するか否かを評価し，適切な事象に分類した。なお，感染症及び悪性腫瘍の結果は，2.1.5 項に示す。

### （2）臨床検査

N2301 試験で測定した臨床検査項目をTable 1-5に示す。

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，本書では異常値の発現率を提示した。血液学的検査及び血液生化学的検査は，臨床的に注目すべき異常値の基準（Table 1-6）に基づき，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常値の発現率を要約した。記述統計量の結果は試験総括報告書の付録に示す。臨床検査値の正常範囲の基準による評価（正常値，低値又は高値）のシフトテーブルを用いて，ベースラインと各評価時点の値を投与期別に比較した結果は，試験総括報告書の付録に示す。

**Table 1-5　臨床検査項目の一覧（N2301 試験）**

| 検査区分 | 検査項目 |
|---|---|
| 血液学的検査 | ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数，白血球数，白血球分画（リンパ球，単球，好中球，好酸球，好塩基球を含む），血小板数，絶対好中球数 |
| 血液生化学的検査 | アルブミン，ALP，総ビリルビン，間接及び直接ビリルビン，Ca，Cl，空腹時総コレステロール（LDL 及び HDL を含む），クレアチニン，CK，AST，ALT，α-アミラーゼ，γ-GTP，空腹時血糖，Na，K，P，総蛋白，LDH，トリグリセリド，マグネシウム，BUN，尿酸 |
| 尿検査 | 比重，pH，グルコース，蛋白，ビリルビン，ケトン体，亜硝酸塩，白血球，潜血<br>アルブミン，亜硝酸塩，白血球，又は潜血の結果が陽性の場合は，白血球，赤血球，尿円柱（顕微鏡検査） |

**Table 1-6　臨床検査の臨床的に注目すべき異常値の基準（N2301 試験）**

| 項目 | | 基準 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 18 歳以上 | | | | | |
| 血液学的検査 | ヘモグロビン | ≥ 20 g/L 減少 [b] | < 100 g/L | | |
| | 血小板数 | CTC Grade 1：< LLN～75 × $10^9$/L | CTC Grade 2：< 75～50 × $10^9$/L | CTC Grade 3：< 50～25 × $10^9$/L | CTC Grade 4：< 25 × $10^9$/L |
| | 白血球数 | CTC Grade 1：< LLN～3 × $10^9$/L | CTC Grade 2：< 3～2 × $10^9$/L | CTC Grade 3：< 2～1 × $10^9$/L | CTC Grade 4：< 1 × $10^9$/L |
| | 好中球数 | CTC Grade 1：< LLN～1.5 × $10^9$/L | CTC Grade 2：< 1.5～1 × $10^9$/L | CTC Grade 3：< 1～0.5 × $10^9$/L | CTC Grade 4：< 0.5 × $10^9$/L |
| | リンパ球数 | < LLN | | | |
| | 好酸球数 | ≥ 2.5 × ULN | ≥ 3 × ULN | | |
| 血液生化学的検査 | ALT | > 3 × ULN | > 5 × ULN | > 10 × ULN | > 20 × ULN |
| | AST | > 3 × ULN | > 5 × ULN | > 10 × ULN | > 20 × ULN |
| | AST 又は ALT > 3 × ULN，かつ総ビリルビン | > 1.5 × ULN， | > 2 × ULN | | |
| | 総ビリルビン | > 2 × ULN | | | |
| | ALP | > 1.5 × ULN | | | |
| | γ-GTP | > 3 × ULN | | | |
| | クレアチニン（血清） | ≥ 3 × ULN | | | |
| | クレアチニンクリアランス [a] | ≥ 25%減少 [b] | | | |
| | 中性脂肪 | > 5 × ULN | | | |

| 項目 | | 基準 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 尿検査 | 蛋白 | ≥ 2+ | | | |
| 18 歳未満 | | | | | |
| 血液学的検査 | ヘモグロビン | ≥ 20 g/L 減少 [b)] | **< 85 g/L（16 歳未満）** | < 100 g/L（16 歳以上 18 歳未満） | |
| | 血小板数 | CTC Grade 1：< LLN～75 × $10^9$/L | CTC Grade 2：< 75～50 × $10^9$/L | CTC Grade 3：< 50～25 × $10^9$/L | CTC Grade 4：< 25 × $10^9$/L |
| | 白血球数 | CTC Grade 1：< LLN～3 × $10^9$/L | CTC Grade 2：< 3～2 × $10^9$/L | CTC Grade 3：< 2～1 × $10^9$/L | CTC Grade 4：< 1 × $10^9$/L |
| | 好中球数 | CTC Grade 1：< LLN～1.5 × $10^9$/L | CTC Grade 2：< 1.5～1 × $10^9$/L | CTC Grade 3：< 1～0.5 × $10^9$/L | CTC Grade 4：< 0.5 × $10^9$/L |
| | リンパ球数 | < LLN | | | |
| | 好酸球数 | **≥ 1.1 × ULN** | **≥ 0.45 × $10^9$/L** | | |
| 血液生化学的検査 | ALT | > 3 × ULN | > 5 × ULN | > 10 × ULN | > 20 × ULN |
| | AST | > 3 × ULN | > 5 × ULN | > 10 × ULN | > 20 × ULN |
| | AST 又は ALT > 3 × ULN, かつ総ビリルビン | > 1.5 × ULN, | > 2 × ULN | | |
| | 総ビリルビン | > 2 × ULN | | | |
| | ALP | > 1.5 × ULN | | | |
| | γ-GTP | > 3 × ULN | **> 5 × ULN** | | |
| | クレアチニン（血清） | **≥ 1.5 × ULN** | | | |
| | クレアチニンクリアランス [c)] | **≥ 25%減少 [b)]が 2 回以上の連続した来院でみられた場合** | | | |
| | | **≥ 25%減少 [b)] 及び新たに報告された尿蛋白 ≥ 1+が 3 ヵ月以上継続した場合** | | | |
| | **総コレステロール** | **≥ 1.5 × ULN** | | | |
| | 中性脂肪 | **≥ 5.7 mmol/L** | | | |
| 尿検査 | 蛋白 | **≥ 1+が 3 ヵ月以上継続した場合** | | | |

ULN：基準値上限（upper limit normal），LLN：基準値下限（lower limit normal）
**太字**：18 歳未満での基準のうち，18 歳以上での基準と異なるもの
a) Cockroft-Gault の計算式に基づき算出
男性 CrCl (mL/min) = {[140 − age (years)] × weight (kg)}／{[serum creatinine (μmol/L)／88.4] (mg/dL) × 72}
女性 CrCl (mL/min) = {[140 − age (years)] × weight (kg)}／{[serum creatinine (μmol/L)／88.4] (mg/dL) × 72} × 0.85
b) ベースラインからの変化
c) Schwartz の計算式に基づき算出
CrCl (mL/min/1.73 $m^2$) = 0.413 × length (cm)／[serum creatinine (mg/dL)]

### （3）バイタルサイン

仰臥位で 3 分間以上の安静後に測定した収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍数を，臨床的に注目すべき異常値の基準（Table 1-7）に基づき，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常値の発現率を要約した。

**Table 1-7 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準（N2301 試験）**

| 項目 | 基準 |
|---|---|
| 18 歳以上 | |
| 収縮期血圧 | ≥ 25%上昇 a) |
| | ≥ 25%低下 a) |
| 拡張期血圧 | ≥ 25%上昇 a) |
| | ≥ 25%低下 a) |
| 脈拍数 | ≥ 110 bpm かつ ≥ 15%増加 a) |
| | < 50 bpm かつ ≥ 15%減少 a) |
| 18 歳未満 | |
| 収縮期血圧 | > ULN かつ > 20 mmHg 上昇 a) |
| | < LLN かつ > 20 mmHg 低下 a) |
| 拡張期血圧 | > ULN かつ > 20 mmHg 上昇 a) |
| | < LLN かつ > 20 mmHg 低下 a) |
| 脈拍数 | > ULN かつ > 20 bpm 増加 a) |
| | < LLN かつ > 20 bpm 減少 a) |

ULN：基準値上限（upper limit normal），LLN：基準値下限（lower limit normal）
a) ベースラインからの変化

**（4）心電図**

仰臥位で 10 分間の安静後に測定した心電図の QTc 間隔（QTcF）の平均値の推移を要約した。また，臨床的に注目すべき異常値の基準（Table 1-8）に該当した被験者の一覧表を提示した。

**Table 1-8 心電図の臨床的に注目すべき異常値の基準（N2301 試験）**

| 項目 | 基準 |
|---|---|
| QTcF | > 450 msec |
| | > 480 msec |
| | > 500 msec |

## 1.1.2.2 安全性解析における集団及びグループ分け

### 1.1.2.2.1 安全性評価対象例

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。

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

### 1.1.2.2.2 安全性データの併合

TRAPS，HIDS，及び crFMF の疾患別単独でのカナキヌマブの使用経験は限られていることから，N2301 試験のこれら 3 疾患のランダム化群の患者を HPF 患者として併合し（以下，HPF 併合データ），被験者数を増やすことで，疾患ごとでは評価が難しい安全性の傾向も評価が可能にな

ると考えた。また，TRAPS，HIDS，及び crFMF でのカナキヌマブの長期使用経験は限られていることから，CAPS 患者を対象に実施した 5 つの長期投与試験を併合（以下，CAPS 併合データ）し，カナキヌマブの長期安全性を評価した。各併合データの妥当性及び詳細は，以下に示す。

### HPF 併合データ（N2301 試験）

TRAPS，HIDS，及び crFMF は病態が類似しており，いずれも周期性発熱症候群に含まれる。

N2301 試験に登録され，安全性の評価を受けた TRAPS 患者，HIDS 患者，及び crFMF 患者は，それぞれ 46 名，74 名，65 名であり，このうちプラセボ対照の二重盲検期のデータを有するランダム化群の患者数はそれぞれ 46 名，72 名，63 名であった。ランダム化群の患者は，疾患にかかわらず共通の試験デザインで治験薬の投与を受け，安全性の評価を受けた。したがって，これら 3 疾患のランダム化群の患者を併合することは妥当であると考えた。なお，PoC 試験はいずれも非対照試験であり，N2301 試験とは被験者数，投与期間，各投与期の用法・用量を含む試験デザインが大きく異なるため，併合しなかった。

### CAPS 併合データ

CAPS は TRAPS，HIDS，及び crFMF と同様，周期性発熱症候群に含まれる疾患である。カナキヌマブの長期安全性を評価するために，CAPS の患者を対象に実施した 5 つの長期臨床試験（試験期間：12 ヵ月～28 ヵ月）のデータを併合した。カナキヌマブの長期臨床試験は，全身型若年性特発性関節炎，痛風，心筋梗塞後の 2 次予防を評価する試験等も実施されているが，申請適応症である TRAPS，HIDS，及び crFMF に類似している疾患である CAPS のみを併合対象とした。

これら 5 試験の試験デザインは，プラセボ対照比較試験が 1 試験（外国：D2304 試験），非対照試験が 4 試験（国内：D2308 試験，外国：A2102 試験，D2306 試験，D2201 試験）であった。カナキヌマブの用法用量は 150～600 mg（体重 40 kg 以下の被験者には 2～8 mg/kg）を皮下投与又は 1～10 mg/kg を静脈内投与であった。

安全性データを併合した試験をTable 1-9に示す。各試験の安全性の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験の総括報告書に示す。

**Table 1-9　　安全性データを併合した試験**

| データセット | 試験の種類 | 併合対象の試験 | 試験期間 [a)] | 安全性解析対象被験者数［日本人］ |
|---|---|---|---|---|
| HPF 併合 | プラセボ対照 | N2301 | 最長 124 週（実施中） | カナキヌマブ 169 名［8 名］<br>プラセボ 91 名［6 名］ |
| CAPS 併合 | プラセボ対照 | D2304 | 最長 12 ヵ月 | カナキヌマブ 35 名［0 名］[b)] |
| | 非対照 | D2308 | 最長 27 ヵ月 | カナキヌマブ 19 名［19 名］ |
| | | A2102 | 最長 28 ヵ月 | カナキヌマブ 34 名［0 名］ |
| | | D2306 | 最長 23 ヵ月 | カナキヌマブ 166 名［0 名］ |
| | | D2201 | 最長 25 ヵ月 | カナキヌマブ 6 名［0 名］ |

| データセット | 試験の種類 | 併合対象の試験 | 試験期間 a) | 安全性解析対象被験者数［日本人］ |
|---|---|---|---|---|
| | | | CAPS 併合対象合計被験者数 | カナキヌマブ 194 名［19 名］ |

a) 投与中断期も含む。

b) CAPS 併合対象としたカナキヌマブ群のみ提示した。

### 1.1.2.3 安全性の解析方法

N2301 試験の疾患別の解析では，ランダム化群と非ランダム化群（2 歳未満，non-exon10 crFMF）を分けて，投与期ごとに各評価項目を要約した。二重盲検期の解析では，カナキヌマブの投与を受けた被験者をカナキヌマブ投与として要約した。さらに，ランダム化群では，再燃及びカナキヌマブの増量の有無別（再燃なし：150 mg q4w 継続，プラセボ継続。再燃あり：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）に要約した。これに加えて，被験者の内訳，人口統計学的特性及び疾患特性では，初回ランダム化時の投与群についても要約した。投与中断・投与頻度低減期の解析では，カナキヌマブの投与を受けた被験者をカナキヌマブ投与として要約した。さらに，再ランダム化された被験者では，増量なしの被験者（増量なし：150 mg q8w 継続，プラセボ継続）を要約した。また，投与中断・投与頻度低減期の累積投与量別（Week 17-40 の累積投与量：600 mg 未満，600 mg 以上 1200 mg 未満，1200 mg 以上）に要約した。これに加えて，被験者の内訳，人口統計学的特性及び疾患特性では，再ランダム化時の投与群についても要約した。

N2301 試験の HPF 併合データの 16 週中間集計では，カナキヌマブ投与又はプラセボ投与の別に各評価項目を要約した。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 試験の組入れ患者数を上回る。有害事象及び注目すべき異常（臨床検査，バイタルサイン，心電図）の要約では，事象又は異常を発現時の投与薬剤別に，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。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従った。

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。

N2301 試験 16 週中間集計の疾患別の解析及び併合解析での投与の表記を，Table 1-10，Table 1-11に示す。40 週中間集計の疾患別の解析及び併合解析での投与の表記を，Table 1-12，Table 1-13 に示す。

**Table 1-10　疾患別の解析での投与の表記（N2301 試験：Week 16）**

| 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 | | | Any ACZ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | カナキヌマブ投与 |

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

**Table 1-11　併合解析での投与の表記（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合）**

| 図表の表記 | N2301 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | TRAPS ACZ885 | TRAPS Placebo | HIDS ACZ885 | HIDS Placebo | crFMF ACZ885 | crFMF Placebo | HPF ACZ885 | HPF Placebo | CAPS ACZ885 |
| 本文の表記 | TRAPS カナキヌマブ投与 | TRAPS プラセボ投与 | HIDS カナキヌマブ投与 | HIDS プラセボ投与 | crFMF カナキヌマブ投与 | crFMF プラセボ投与 | HPF 併合カナキヌマブ投与 | HPF 併合プラセボ投与 | CAPS 併合カナキヌマブ投与 |

**Table 1-12　疾患別の解析での投与の表記（N2301 試験：Week 40）**

| 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 | | | Any ACZ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | カナキヌマブ投与 |

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。

**Table 1-13　併合解析での投与の表記（HPF 併合：Week 40）**

| 図表の表記 | N2301 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | TRAPS ACZ885 | HIDS ACZ885 | crFMF ACZ885 | HPF ACZ885 |
| 本文の表記 | TRAPS カナキヌマブ投与 | HIDS カナキヌマブ投与 | crFMF カナキヌマブ投与 | HPF 併合カナキヌマブ投与 |

### 曝露状況の解析

N2301 試験の疾患別の解析では，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，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）。

### 注目すべきリスクの解析

器官別又は症候群別の有害事象の 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［Risk Management Plan（以下 RMP）Version 9.0］で，TRAPS，HIDS，FMF と同じく炎症性疾患であり周期性発熱症候群に属する CAPS の適応症で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，N2301 試験の疾患別及び HPF 併合データを対象に解析した。さらに，長期投与時のプロファイル評価のため，CAPS 併合データでも同様に解析した。なお，N2301 試験の 16 週中間集計後に改訂された RMP Version 10.0（2016 年 2 月 24 日）（1.11.2）では，血小板減少症，及び回転性めまい又は浮動性めまいは通常の医薬品安全性監視活動を行うこととし，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクからそれぞれ削除された。したがって，40 週中間集計の解析では，血小板減少症，及び回転性めまい又は浮動性めまいは評価対象から除外し，その他のリスクを評価対象として，16 週中間集計と同様に解析した。

解析対象とした注目すべきリスクをTable 1-14に示す。

**Table 1-14　　注目すべきリスクのカテゴリー及び定義**

| リスクカテゴリー | 定義 |
|---|---|
| **Important identified risk（重要な特定されたリスク）** | |
| 感染症 | 感染症および寄生虫症（SOC） |
| 日和見感染 | 感染症判定委員会で日和見感染と認定された事象。<br>感染症判定委員会で審査対象の事象は，重篤な感染症，抗生物質の静脈内投与を要する感染症，全身性のヘルペス又は真菌感染症，全身性のトキソプラズマ感染，マイコバクテリア，アスペルギルス，ニューモシスティス，クリプトコッカス病原菌，ポリオーマ・ウイルス，及びサイトメガロ・ウイルスの感染，カポジ肉腫とした。 |
| 好中球減少 | 造血障害による白血球減少症（SMQ，broad） |
| 血小板減少症 [a)] | 造血障害による血小板減少症（SMQ，narrow）<br>出血関連用語（臨床検査用語を除く）（SMQ，narrow） |
| **Important potential risk（重要な潜在的リスク）** | |
| 悪性腫瘍 | 悪性および詳細不明の腫瘍（SMQ，narrow） |
| ショック，アナフィラキシー | アナフィラキシー反応（SMQ，narrow）<br>血管浮腫（SMQ，narrow）<br>重症皮膚副作用（SMQ，narrow）<br>免疫学的およびアレルギー検査（HLGT）<br>血清病（PT）<br>血清病様反応（PT） |
| 自己免疫反応 | 自己免疫障害（HLGT）<br>免疫障害 NEC（HLGT） |

| リスクカテゴリー | 定義 |
|---|---|
| 肝機能障害 | 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ，broad）<br>肝臓関連臨床検査，徴候および症状（SMQ，broad）<br>肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ，broad）<br>非感染性肝炎（SMQ，broad）<br>肝臓に関連する凝固および出血障害（SMQ，broad）<br>抱合ビリルビン（PT）<br>抱合ビリルビン異常（PT）<br>抱合ビリルビン増加（PT）<br>尿中ビリルビン（PT）<br>ビリルビン尿（PT）<br>血中ビリルビン異常（PT）<br>血中ビリルビン増加（PT）<br>血中非抱合ビリルビン増加（PT）<br>尿中ビリルビン増加（PT）<br>血中ビリルビン（PT）<br>便中ウロビリノーゲン増加（PT）<br>便中ウロビリノーゲン異常（PT）<br>便中ウロビリノーゲン（PT） |
| リポ蛋白代謝障害 | 脂質異常症（SMQ，narrow）<br>急性膵炎（SMQ，narrow） |
| 回転性めまい又は浮動性めまい a) | 回転性めまい NEC（HLT）<br>浮動性めまい（PT） |
| カナキヌマブと免疫抑制剤併用療法による毒性 | カナキヌマブ及び免疫系に作用する他の生物学的製剤の併用による毒性 |
| ワクチンとの相互作用 | ワクチン接種関連合併症（HLT）<br>ワクチン接種部位反応（HLT）<br>薬物相互作用（PT） |
| 薬力学的相互作用 | 相互作用（PSUR）（NMQ） |
| CYP 450 で代謝される薬剤との相互作用 | 相互作用（PSUR）（NMQ） |

Standardised MedDRA queries (SMQs) MedDRA version 18.1（16 週中間集計），version 19.0（40 週中間集計）
Novartis MedDRA queries (NMQs) as of 13-Nov-2015（16 週中間集計）and 17-May-2016（40 週中間集計）have been used for reporting
HLGT：high level group term
a)：N2301 試験の 16 週中間集計後に改訂された RMP Version 10.0（2016 年 2 月 24 日）では重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクから削除されたため，40 週中間集計の解析では評価対象から除外した。

### 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（HPF 併合：白人，黒人，アジア人，その他，CAPS 併合：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累積投与量（600 mg 以下，600 mg 超）。体重 40 kg 以下の被験者では，［投与した液量（mL）× 150（mg）/投与日の体重（kg）］で 1 回投与量（mg/kg）を算出し，累積投与量が 9 mg/kg 未満の場合には 600 mg 以下，9 mg/kg 以上の場合には 600 mg 超の部分集団として取り扱った。

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 患者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（1050 mg 以下，1050 mg 超 1800 mg 未満，1800 mg 以上）。体重 40 kg 以下の被験者では，［投与した液量（mL）× 150（mg）/投与日の体重（kg）］で 1 回投与量（mg/kg）を算出し，累積投与量が 15 mg/kg 未満の場合には 1050 mg 以下，15 mg/kg 以上 25 mg/kg 未満の場合には 1050 mg 超 1800 mg 未満，25 mg/kg 以上の場合には 1800 mg 以上の部分集団として取り扱った。

### 1.1.2.4 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧をTable 1-15に示す。

**Table 1-15 本書に提示した安全性データの一覧**

| | | 評価資料 | | 参考資料 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | N2301 試験 | | PoC 試験 | CAPS 併合データ |
| | | 疾患別 | HPF 併合データ | D2203，D2402，D2204，DTR01 | D2308，D2304，A2102，D2306，D2201 |
| 曝露情報 | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 人口統計学的データ | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 有害事象 | 有害事象 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 副作用 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 重症度別 | ○ | ○ | — | ○ |
| | 累積投与量別 | — | ○ | — | ○ |
| 死亡 | | — | ○ | ○ | ○ |
| 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 | | ○ | — | — | — |
| 器官別又は症候群別有害事象の解析 | | — | ○ | — | ○ |
| 臨床検査 | | ○ | ○ | — | — |
| バイタルサイン | | ○ | ○ | — | — |
| 心電図 | | ○ | — | — | — |
| 部分集団解析 | | — | ○ | — | ○ |

— : 本書の提示なし

## 1.2 全般的な曝露状況

### 1.2.1 被験者の内訳

N2301 試験のランダム化集団の疾患別（TRAPS，HIDS，crFMF），HPF 併合データ，及び非ランダム化群（2 歳未満，non-exon10 crFMF），PoC 試験，CAPS 併合データの順に，被験者の内訳を示す。各試験の被験者の内訳は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

#### 1.2.1.1 N2301 試験

疾患別（TRAPS，HIDS，crFMF）及び HPF 併合データの被験者の内訳を，Table 1-16～Table 1-18及び Table 7-1 にそれぞれ示す。

**TRAPS**

本試験には，TRAPS の 46 名が 150 mg q4w 群又はプラセボ群のいずれかにランダム化された（150 mg q4w 群：22 名，プラセボ群：24 名，以下同順）。ランダム化された 46 名全員が治験薬の投与を受け，SAF に組み入れられた（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-2.2a）。

ランダム化された 46 名のうち 44 名（22 名，22 名）が二重盲検期を完了し，2 名（いずれもプラセボ群）が二重盲検期を中止した。中止理由は，効果不十分が 1 名（プラセボ-150-300 mg q4w 増量），被験者又は代諾者の申し出による中止が 1 名（プラセボ継続）であった。42 名は投与中断・投与頻度低減期に移行した。

**Table 1-16 TRAPS の被験者の内訳（N2301 試験：Week 16，RAN）**

| | 初回ランダム化時の投与群 | | 再燃なし | | 再燃あり | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q4w N = 22 n (%) | Placebo N = 24 n (%) | 150 mg q4w N = 11 n (%) | Placebo N = 3 n (%) | 150 mg q4 to 300 mg q4w N = 11 n (%) | Pbo to 150 mg q4w N = 19 n (%) | Pbo to 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 2 n (%) | Total N = 46 n (%) |
| 二重盲検期完了 | 22 (100.0) | 22 ( 91.7) | 11 (100.0) | 2 ( 66.7) | 11 (100.0) | 19 (100.0) | 1 ( 50.0) | 44 ( 95.7) |
| 二重盲検期中止 | 0 ( 0.0) | 2 ( 8.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 33.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 50.0) | 2 ( 4.3) |
| 投与中断・投与頻度低減期に移行 | 22 (100.0) | 20 ( 83.3) | 11 (100.0) | 0 ( 0.0) | 11 (100.0) | 19 (100.0) | 1 ( 50.0) | 42 ( 91.3) |
| 中止理由 | | | | | | | | |
| 効果不十分 | 0 ( 0.0) | 1 ( 4.2) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 50.0) | 1 ( 2.2) |
| 被験者又は代諾者の申し出による中止 | 0 ( 0.0) | 1 ( 4.2) | 0 ( 0.0) | 1 ( 33.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 2.2) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-1.2a

**HIDS**

本試験には，HIDS の 72 名が 150 mg q4w 群又はプラセボ群のいずれかにランダム化された（150 mg q4w 群：37 名，プラセボ群：35 名，以下同順）。ランダム化された 72 名全員が治験薬の投与を受け，SAF に組み入れられた（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-2.2a）。

ランダム化された 72 名のうち 69 名（36 名，33 名）が二重盲検期を完了し，3 名（1 名，2 名）が二重盲検期を中止した。中止理由は，有害事象が 2 名（150-300 mg q4w 増量，プラセボ継続）及び効果不十分が 1 名（プラセボ-150-300 mg q4w 増量）であった。66 名は投与中断・投与頻度低減期に移行した。このうち 1 名（被験者番号 5004002）は，プラセボ継続でカナキヌマブ投与を受けることなく二重盲検期を完了したが，Week 16 終了時（Day 119）に再燃したため，投与中断・投与頻度低減期に移行した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.6-1.1）。

**Table 1-17　　HIDS の被験者の内訳（N2301 試験：Week 16，RAN）**

| | 初回ランダム化時の投与群 | | 再燃なし | | 再燃あり | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q4w N = 37 n (%) | Placebo N = 35 n (%) | 150 mg q4w N = 18 n (%) | Placebo N = 4 n (%) | 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 19 n (%) | Pbo to 150 mg q4w N = 19 n (%) | Pbo to 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 12 n (%) | Total N = 72 n (%) |
| 二重盲検期完了 | 36 (97.3) | 33 (94.3) | 18 (100.0) | 3 (75.0) | 18 (94.7) | 19 (100.0) | 11 (91.7) | 69 (95.8) |
| 中止 | 1 (2.7) | 2 (5.7) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 3 (4.2) |
| 投与中断・投与頻度低減期に移行 | 35 (94.6) | 31 (88.6) | 18 (100.0) | 1 (25.0) | 17 (89.5) | 19 (100.0) | 11 (91.7) | 66 (91.7) |
| 中止理由 | | | | | | | | |
| 有害事象 | 1 (2.7) | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.8) |
| 効果不十分 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (1.4) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-1.2a

### crFMF

本試験には，crFMF の 63 名が 150 mg q4w 群又はプラセボ群のいずれかにランダム化された（150 mg q4w 群：31 名，プラセボ群：32 名，以下同順）。ランダム化された 63 名全員が治験薬の投与を受け，SAF に組み入れられた（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-2.2a）。

ランダム化された 63 名のうち 62 名（31 名，31 名）が二重盲検期を完了し，1 名（プラセボ群）が二重盲検期を中止した。中止理由は，被験者又は代諾者の申し出による中止（プラセボ継続）であった。59 名は投与中断・投与頻度低減期に移行した。このうち 1 名（被験者番号 8503007）は，プラセボ継続でカナキヌマブ投与を受けることなく二重盲検期を完了したが，Week 16 終了時（Day 113）に再燃したため，投与中断・投与頻度低減期に移行した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.6-1.1）。

**Table 1-18 crFMF の被験者の内訳（N2301 試験：Week 16，RAN）**

| | 初回ランダム化時の投与群 | | 再燃なし | | 再燃あり | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q4w N = 31 n (%) | Placebo N = 32 n (%) | 150 mg q4w N = 21 n (%) | Placebo N = 5 n (%) | 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 10 n (%) | Pbo to 150 mg q4w N = 22 n (%) | Pbo to 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 5 n (%) | Total N = 63 n (%) |
| 二重盲検期完了 | 31 (100.0) | 31 (96.9) | 21 (100.0) | 4 (80.0) | 10 (100.0) | 22 (100.0) | 5 (100.0) | 62 (98.4) |
| 中止 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| 投与中断・投与頻度低減期に移行 | 31 (100.0) | 28 (87.5) | 21 (100.0) | 1 (20.0) | 10 (100.0) | 22 (100.0) | 5 (100.0) | 59 (93.7) |
| 中止理由 | | | | | | | | |
| 被験者又は代諾者の申し出による中止 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-1.2a

### HPF 併合データ

N2301 試験で治験薬の投与を受けた 181 名全員が SAF に組み入れられた。カナキヌマブ投与（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）の 169 名，プラセボ投与の 91 名のうち，いずれも 9 割以上の被験者が二重盲検期を完了した。中止した被験者はカナキヌマブ投与で 3 名（1.8%），プラセボ投与で 5 名（5.5%）であった。中止理由は，効果不十分（カナキヌマブ投与及びプラセボ投与，各 2 名）が最も多く，残りは有害事象（カナキヌマブ投与及びプラセボ投与，各 1 名），同意撤回（プラセボ投与 2 名）であった。TRAPS，HIDS，crFMF の疾患別で異なる傾向は，特にみられなかった。

### 2 歳未満

N2301 試験には 2 名の生後 29 日以上 2 歳未満の患者（以下，2 歳未満の患者）が組み入れられた。2 名とも HIDS 患者であり，1 名は二重盲検期である 16 週間の来院を完了したが，残りの 1 名（被験者番号 2504002）は有害事象（肝不全，汎血球減少症，低リン酸血症，低カルシウム血症）のため Day 45 に本試験を中止した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 14.3.2-1.3）。

### non-exon10 crFMF

N2301 試験には 2 名のエクソン 10 以外に変異を有する日本人 crFMF 患者（以下，non-exon10 crFMF 患者）が組み入れられた。2 名とも二重盲検期である 16 週間の来院を完了した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2）。

#### 1.2.1.2 PoC 試験

**TRAPS（D2203 試験）**

D2203 試験には 20 名の被験者が組み入れられ，20 名全員が治療期及び投与中断期を完了した。このうち 18 名（90.0%）が長期投与期も完了し，本試験を完了したが，残りの 2 名（10.0%）は長期投与期に追跡不能となり，本試験を中止した（5.3.5.2-1-D2203 試験-Table 14.1-1.1，Listing 16.2.1-1.1）。

**HIDS（D2402 試験）**

D2402 試験には 9 名の被験者が組み入れられ，8 名が本試験を完了した。残りの 1 名は治験実施計画書の不遵守のため，投与中断期の完了後，長期投与期に本試験を中止した（5.3.5.2-3-D2402 試験-Table 14.1-1，Listing 16.2.1-11）。

**crFMF（D2204 試験，DTR01 試験）**

D2204 試験には 7 名の被験者が組み入れられ，7 名全員が本試験を完了した（5.3.5.2-2-D2204 試験-Table 18）。

DTR01 試験には 9 名の被験者が組み入れられ，9 名全員が本試験を完了した（5.3.5.2-4-DTR01 試験-Table 10-1）。

#### 1.2.1.3 CAPS 併合データ

CAPS 併合データの被験者の内訳を Table 7-1 に示す。

併合対象とした 5 試験で治験薬の投与を受けた 194 名が SAF に組み入れられた。9 割以上の被験者（90.2%，175 名）が試験を完了し，中止した被験者は約 1 割（9.8%，19 名）であった。中止理由は，同意撤回（3.1%，6 名）が最も多く，次いで効果不十分（2.6%，5 名），有害事象（1.5%，3 名）が多かった。

### 1.2.2 総合的な曝露の程度

N2301 試験のランダム化群の疾患別，HPF 併合データ，及び非ランダム化群（2 歳未満，non-exon10 crFMF），PoC 試験，CAPS 併合データの順に，治験薬投与期間及び投与回数を示す。

#### 1.2.2.1 N2301 試験

疾患別及び HPF 併合データの治験薬投与期間を，Table 1-19～Table 1-21及び Table 7-2 にそれぞれ示す。

**TRAPS**

カナキヌマブ投与 43 名の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は 113（82～127）日であり，治験薬投与回数は 5（4～5）回であった。

**Table 1-19 TRAPS の治験薬投与期間（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| | 再燃なし | | 再燃あり | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | Any ACZ885 |
| | N = 11<br>n (%) | N = 3<br>n (%) | N = 11<br>n (%) | N = 19<br>n (%) | N = 2<br>n (%) | N = 43<br>n (%) |
| 投与回数 | | | | | | |
| n | 11 | 3 | 11 | 19 | 2 | 43 |
| Mean (SD) | 4.0 (0.00) | 3.3 (1.15) | 4.6 (0.50) | 4.8 (0.37) | 4.5 (0.71) | 4.6 (0.50) |
| Median | 4.0 | 4.0 | 5.0 | 5.0 | 4.5 | 5.0 |
| Min - Max | 4.0 - 4.0 | 2.0 - 4.0 | 4.0 - 5.0 | 4.0 - 5.0 | 4.0 - 5.0 | 4.0 - 5.0 |
| 投与期間 – n (%) | | | | | | |
| ≤ 4 weeks | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0) |
| 4 - ≤ 8 weeks | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0) |
| 8 - ≤ 12 weeks | 0 ( 0.0 ) | 1 ( 33.3) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 1 ( 50.0) | 1 ( 2.3) |
| 12 - ≤ 16 weeks | 2 ( 18.2) | 0 ( 0.0 ) | 3 ( 27.3) | 5 ( 26.3) | 0 ( 0.0 ) | 10 ( 23.3) |
| 16 - ≤ 20 weeks | 9 ( 81.8) | 2 ( 66.7) | 8 ( 72.7) | 14 ( 73.7) | 1 ( 50.0) | 32 ( 74.4) |
| 投与期間（日） | | | | | | |
| n | 11 | 3 | 11 | 19 | 2 | 43 |
| Mean (SD) | 115.5 (5.15) | 96.0 (32.92) | 112.0 (7.81) | 113.9 (3.86) | 97.5 (21.92) | 113.1 (7.24) |
| Median | 114.0 | 114.0 | 113.0 | 113.0 | 97.5 | 113.0 |
| Min - Max | 109.0 - 127.0 | 58.0 - 116.0 | 90.0 - 121.0 | 108.0 - 127.0 | 82.0 - 113.0 | 82.0 - 127.0 |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.1a
SD：標準偏差

### HIDS

カナキヌマブ投与 68 名の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は 113（55～128）日であり，治験薬投与回数は 5（3～6）回であった。

**Table 1-20 HIDS の治験薬投与期間（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| | 再燃なし | | 再燃あり | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | Any ACZ885 |
| | N = 18<br>n (%) | N = 4<br>n (%) | N = 19<br>n (%) | N = 19<br>n (%) | N = 12<br>n (%) | N = 68<br>n (%) |
| 投与回数 | | | | | | |
| n | 18 | 4 | 19 | 19 | 12 | 68 |
| Mean (SD) | 4.0 (0.00) | 3.3 (1.50) | 4.7 (0.48) | 4.8 (0.42) | 4.9 (0.79) | 4.6 (0.58) |
| Median | 4.0 | 4.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min - Max | 4.0 - 4.0 | 1.0 - 4.0 | 4.0 - 5.0 | 4.0 - 5.0 | 3.0 - 6.0 | 3.0 - 6.0 |
| 投与期間 – n (%) | | | | | | |
| ≤ 4 weeks | 0 ( 0.0 ) | 1 ( 25.0) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0) |
| 4 - ≤ 8 weeks | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 1 ( 8.3) | 1 ( 1.5) |
| 8 - ≤ 12 weeks | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0) |
| 12 - ≤ 16 weeks | 3 ( 16.7) | 1 ( 25.0) | 6 ( 31.6) | 5 ( 26.3) | 2 ( 16.7) | 16 ( 23.5) |
| 16 - ≤ 20 weeks | 15 ( 83.3) | 2 ( 50.0) | 13 ( 68.4) | 14 ( 73.7) | 9 ( 75.0) | 51 ( 75.0) |
| 投与期間（日） | | | | | | |
| n | 18 | 4 | 19 | 19 | 12 | 68 |
| Mean (SD) | 114.9 (3.63) | 88.5 (51.14) | 113.7 (6.46) | 113.8 (2.32) | 109.4 (17.32) | 113.3 (8.29) |
| Median | 113.5 | 111.5 | 113.0 | 114.0 | 113.0 | 113.0 |
| Min - Max | 108.0 - 123.0 | 12.0 - 119.0 | 97.0 - 128.0 | 110.0 - 119.0 | 55.0 - 120.0 | 55.0 - 128.0 |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.1a
SD：標準偏差

### crFMF

カナキヌマブ投与 58 名の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は 113（109～129）日であり，治験薬投与回数は 4.5（3～7）回であった。

**Table 1-21 crFMF の治験薬投与期間（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| | 再燃なし | | 再燃あり | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | Any ACZ885 |
| | N = 21<br>n (%) | N = 5<br>n (%) | N = 10<br>n (%) | N = 22<br>n (%) | N = 5<br>n (%) | N = 58<br>n (%) |
| 投与回数 | | | | | | |
| n | 21 | 5 | 10 | 22 | 5 | 58 |
| Mean (SD) | 4.0 (0.22) | 3.4 (1.34) | 4.6 (0.52) | 4.8 (0.39) | 5.4 (0.89) | 4.5 (0.63) |
| Median | 4.0 | 4.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 4.5 |
| Min - Max | 3.0 - 4.0 | 1.0 - 4.0 | 4.0 - 5.0 | 4.0 - 5.0 | 5.0 - 7.0 | 3.0 - 7.0 |
| 投与期間 – n (%) | | | | | | |
| ≤ 4 weeks | 0 ( 0.0 ) | 1 ( 20.0) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0) |
| 4 - ≤ 8 weeks | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0) |

| | 再燃なし | | 再燃あり | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | Any ACZ885 |
| | N = 21<br>n (%) | N = 5<br>n (%) | N = 10<br>n (%) | N = 22<br>n (%) | N = 5<br>n (%) | N = 58<br>n (%) |
| 8 - ≤ 12 weeks | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0 ) | 0 ( 0.0) |
| 12 - ≤ 16 weeks | 5 ( 23.8) | 0 ( 0.0 ) | 2 ( 20.0) | 4 ( 18.2) | 1 ( 20.0) | 12 ( 20.7) |
| 16 - ≤ 20 weeks | 16 ( 76.2) | 4 ( 80.0) | 8 ( 80.0) | 18 ( 81.8) | 4 ( 80.0) | 46 ( 79.3) |
| 投与期間（日） | | | | | | |
| n | 21 | 5 | 10 | 22 | 5 | 58 |
| Mean (SD) | 115.3 (5.03) | 93.2 (47.09) | 115.0 (4.97) | 114.3 (3.83) | 113.4 (0.89) | 114.7 (4.31) |
| Median | 113.0 | 113.0 | 113.0 | 113.0 | 114.0 | 113.0 |
| Min - Max | 110.0 - 129.0 | 9.0 - 116.0 | 111.0 - 128.0 | 109.0 - 129.0 | 112.0 - 114.0 | 109.0 - 129.0 |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.1a
SD：標準偏差

### HPF 併合データ

HPF 併合データでのカナキヌマブ投与 169 名の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）日であった。1.1.1 項に示したとおり，疾患別は各被験者の二重盲検期までのデータであり，HPF 併合データは Week 16 来院日を問わず各被験者の最新の安全性データを含むため，疾患別よりも HPF 併合で治験薬投与期間が長かった。

プラセボ投与 91 名では，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）日であり，16 週以上の投与を受けた被験者は 1 割未満であった。

総曝露期間は，カナキヌマブ投与で 114.85 人年，プラセボ投与で 9.39 人年であった。

### 2 歳未満

2 歳未満の患者 2 名（被験者番号 2504002 及び 5003005）の治験薬投与期間は 45 日及び 114 日であり，治験薬投与回数は 1 回及び 5 回であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1）。

### non-exon10 crFMF

non-exon10 crFMF 患者 2 名（被験者番号 2501003 及び 2502004）の治験薬投与期間は 113 日及び 112 日であり，治験薬投与回数はいずれも 4 回であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1）。

### 1.2.2.2 PoC 試験

#### TRAPS（D2203 試験）

SAF 20 名の治験薬投与期間（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（5.3.5.2-1-D2203 試験-Table 14.3-1.1）。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。

初回用量は，20 名のうち 19 名では 150 mg，体重 40 kg 以下の 1 名では 2 mg/kg であった（5.3.5.2-1-D2203 試験-Listing 16.2.5-1.1）。Day 8 に追加投与を受けた被験者は 2 名であった（5.3.5.2-1-D2203 試験-Table 14.3-1.2）。Day 29 からの維持用量は，150 mg が 17 名，2 mg/kg（体重 40 kg 以下）が 1 名であり，初回用量から増量した 300 mg が 2 名であった。

長期投与期には，治療期の最終投与量が 300 mg であった 1 名を除き，全員が 150 mg 又は 2 mg/kg（体重 40 kg 以下）を，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。

#### HIDS（D2402 試験）

SAF 9 名の治験薬投与期間（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（5.3.5.2-3-D2402 試験-Listing 16.2.5-11）。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（5.3.5.2-3-D2402 試験-Table 14.3-5.01）。

初回用量は，9 名のうち 7 名では 300 mg，体重 40 kg 以下の 2 名では 4 mg/kg であった。Week 4 までに追加投与を受けた被験者はいなかった。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，治療期の最終投与量が 450 mg 又は 6 mg/kg（体重 40 kg 以下）であった 2 名を除き，全員が 300 mg 又は 4 mg/kg（体重 40 kg 以下）を，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。

#### crFMF（D2204 試験，DTR01 試験）

D2204 試験では，SAF 7 名の治験薬投与期間（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（5.3.5.2-2-D2204 試験-Listing 15，Listing 1）。

初回用量は，7 名のうち 1 名では 150 mg，体重 40 kg 未満の 6 名では 2 mg/kg であった。治療期に増量した被験者は 2 名（いずれも体重 40 kg 未満）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 未満）であった。

DTR01 試験では，SAF 9 名の治験薬投与期間（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（5.3.5.2-4-DTR01 試験-Listing 7，Listing 1）。

投与量は，9 名全員が試験期間を通じて 150 mg であった（5.3.5.2-4-DTR01 試験-Table 17）。

#### 1.2.2.3 CAPS 併合データ

治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）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）以上の治験薬投与を受けた。総曝露期間は 289.33 人年であり，HPF 併合カナキヌマブ投与の 114.85 人年，HPF 併合プラセボ投与の 9.39 人年と比べて 2 倍以上長かった（Table 7-2）。

## 1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

N2301 試験のランダム化集団の疾患別，HPF 併合データ，及び非ランダム化群（2 歳未満，non-exon10 crFMF）の順に，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を示す。次に，PoC 試験，CAPS 併合データの順に，人口統計学的特性を示す。

### 1.3.1 N2301 試験

疾患別及び HPF 併合データの主な人口統計学的特性を，Table 1-22～Table 1-24及び Table 7-3 にそれぞれ示す。

#### TRAPS

ランダム化された 46 名の年齢［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，15.5（2～76）歳であり，18 歳未満は 27 名であった。体重の中央値は 45.8（12.9～91.4） kg であり，体重 40 kg 以下は 20 名であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1）。男女の割合は同じであり，ほとんどが白人（38 名）であった。

ベースライン時の TRAPS 罹病期間は，8.2（1～70）年で，1 年あたりの再燃回数は 9.0（3～30）回であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-3.2a）。

主な背景因子について，投与群間で不均衡はみられなかった。

**Table 1-22 TRAPS の主な人口統計学的特性（N2301 試験：Week 16，RAN）**

| 項目 | 初回ランダム化時の投与群 | | 再燃なし | | 再燃あり | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q4w N = 22 | Placebo N = 24 | 150 mg q4w N = 11 | Placebo N = 3 | 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 11 | Pbo to 150 mg q4w N = 19 | Pbo to 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 2 | Total N = 46 |
| 年齢 - n (%) | | | | | | | | |
| 2 歳以上 4 歳未満 | 1 (4.5) | 2 (8.3) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 3 (6.5) |
| 4 歳以上 6 歳未満 | 2 (9.1) | 2 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 4 (8.7) |
| 6 歳以上 12 歳未満 | 6 (27.3) | 4 (16.7) | 2 (18.2) | 1 (33.3) | 4 (36.4) | 2 (10.5) | 1 (50.0) | 10 (21.7) |
| 12 歳以上 18 歳未満 | 5 (22.7) | 5 (20.8) | 3 (27.3) | 1 (33.3) | 2 (18.2) | 4 (21.1) | 0 (0.0) | 10 (21.7) |
| 18 歳以上 65 歳未満 | 7 (31.8) | 11 (45.8) | 4 (36.4) | 1 (33.3) | 3 (27.3) | 9 (47.4) | 1 (50.0) | 18 (39.1) |
| 65 歳以上 | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) |
| 年齢 (歳) | | | | | | | | |
| n | 22 | 24 | 11 | 3 | 11 | 19 | 2 | 46 |
| Mean (SD) | 21.0 (19.22) | 23.6 (18.25) | 26.0 (22.64) | 23.7 (19.50) | 16.1 (14.47) | 22.9 (18.39) | 30.0 (26.87) | 22.4 (18.55) |
| Median | 13.5 | 16.5 | 17.0 | 15.0 | 11.0 | 17.0 | 30.0 | 15.5 |
| Min - Max | 3 - 76 | 2 - 57 | 3 - 76 | 10 - 46 | 4 - 47 | 2 - 57 | 11 - 49 | 2 - 76 |
| 性別 - n (%) | | | | | | | | |
| 男性 | 12 (54.5) | 11 (45.8) | 6 (54.5) | 0 (0.0) | 6 (54.5) | 9 (47.4) | 2 (100.0) | 23 (50.0) |
| 女性 | 10 (45.5) | 13 (54.2) | 5 (45.5) | 3 (100.0) | 5 (45.5) | 10 (52.6) | 0 (0.0) | 23 (50.0) |
| 体重 (kg) | | | | | | | | |
| n | 22 | 24 | 11 | 3 | 11 | 19 | 2 | 46 |
| Mean (SD) | 49.3 (26.48) | 50.7 (24.03) | 51.6 (23.82) | 52.8 (27.29) | 47.0 (29.89) | 49.2 (24.67) | 61.2 (23.55) | 50.0 (24.95) |
| Median | 40.6 | 54.0 | 47.0 | 40.0 | 33.7 | 55.0 | 61.2 | 45.8 |
| Min - Max | 12.9 - 91.4 | 13.7 - 85.7 | 17.4 - 90.0 | 34.2 - 84.1 | 12.9 - 91.4 | 13.7 - 85.7 | 44.5 - 77.8 | 12.9 - 91.4 |
| 人種 - n (%) | | | | | | | | |
| Caucasian | 20 (90.9) | 18 (75.0) | 10 (90.9) | 3 (100.0) | 10 (90.9) | 14 (73.7) | 1 (50.0) | 38 (82.6) |
| Asian | 2 (9.1) | 4 (16.7) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 4 (21.1) | 0 (0.0) | 6 (13.0) |
| Other | 0 (0.0) | 2 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (50.0) | 2 (4.3) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-3.1a
SD：標準偏差

### HIDS

ランダム化された 72 名の年齢［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，11.0（2～47）歳であり，18 歳未満は 54 名であった。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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1）。女性の割合がやや高く（59.7%），ほとんどが白人（65 名）であった。

ベースライン時の HIDS 罹病期間は，9.8（2～45）年で，1 年あたりの再燃回数は 12.0（4～26）回であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-3.2a）。

主な背景因子について，投与群間で不均衡はみられなかった。

**Table 1-23 HIDS の主な人口統計学的特性（N2301 試験：Week 16，RAN）**

| 項目 | 初回ランダム化時の投与群 | | 再燃なし | | 再燃あり | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q4w N = 37 | Placebo N = 35 | 150 mg q4w N = 18 | Placebo N = 4 | 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 19 | Pbo to 150 mg q4w N = 19 | Pbo to 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 12 | Total N = 72 |
| 年齢 - n (%) | | | | | | | | |
| 2 歳以上 4 歳未満 | 4 (10.8) | 1 (2.9) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 5 (6.9) |
| 4 歳以上 6 歳未満 | 3 (8.1) | 9 (25.7) | 3 (16.7) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 5 (41.7) | 12 (16.7) |
| 6 歳以上 12 歳未満 | 11 (29.7) | 9 (25.7) | 4 (22.2) | 1 (25.0) | 7 (36.8) | 5 (26.3) | 3 (25.0) | 20 (27.8) |
| 12 歳以上 18 歳未満 | 10 (27.0) | 7 (20.0) | 5 (27.8) | 1 (25.0) | 5 (26.3) | 5 (26.3) | 1 (8.3) | 17 (23.6) |
| 18 歳以上 65 歳未満 | 9 (24.3) | 9 (25.7) | 5 (27.8) | 1 (25.0) | 4 (21.1) | 5 (26.3) | 3 (25.0) | 18 (25.0) |
| 65 歳以上 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 年齢 (歳) | | | | | | | | |
| n | 37 | 35 | 18 | 4 | 19 | 19 | 12 | 72 |
| Mean (SD) | 13.0 (8.49) | 13.9 (11.64) | 14.6 (10.18) | 13.5 (8.27) | 11.5 (6.45) | 13.6 (10.29) | 14.6 (15.05) | 13.5 (10.08) |
| Median | 12.0 | 9.0 | 13.0 | 13.5 | 11.0 | 12.0 | 9.0 | 11.0 |
| Min - Max | 2 - 43 | 3 - 47 | 2 - 43 | 4 - 23 | 3 - 24 | 3 - 36 | 4 - 47 | 2 - 47 |
| 性別 - n (%) | | | | | | | | |
| 男性 | 13 (35.1) | 16 (45.7) | 5 (27.8) | 1 (25.0) | 8 (42.1) | 10 (52.6) | 5 (41.7) | 29 (40.3) |
| 女性 | 24 (64.9) | 19 (54.3) | 13 (72.2) | 3 (75.0) | 11 (57.9) | 9 (47.4) | 7 (58.3) | 43 (59.7) |
| 体重 (kg) | | | | | | | | |
| n | 37 | 35 | 18 | 4 | 19 | 19 | 12 | 72 |
| Mean (SD) | 44.4 (26.67) | 39.0 (21.22) | 48.9 (31.78) | 42.5 (21.53) | 40.2 (20.75) | 39.3 (21.73) | 37.3 (22.05) | 41.8 (24.17) |
| Median | 41.0 | 33.7 | 44.5 | 44.1 | 40.0 | 31.0 | 30.4 | 37.2 |
| Min - Max | 11.3 - 130.9 | 11.5 - 80.5 | 11.3 - 130.9 | 16.2 - 65.6 | 14.5 - 89.8 | 11.5 - 80.5 | 15.7 - 80.0 | 11.3 - 130.9 |
| 人種 - n (%) | | | | | | | | |
| Caucasian | 34 (91.9) | 31 (88.6) | 17 (94.4) | 4 (100.0) | 17 (89.5) | 15 (78.9) | 12 (100.0) | 65 (90.3) |
| Asian | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (1.4) |
| Other | 3 (8.1) | 3 (8.6) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 6 (8.3) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-3.1a
SD：標準偏差

### crFMF

ランダム化された 63 名の年齢［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，18.0（2～69）歳であり，18 歳未満は 29 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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1）。男女の割合がほぼ同じであり，ほとんどが白人（54 名）であった。

ベースライン時の FMF 罹病期間は，14.7（1～46）年で，1 年あたりの再燃回数は 18.0（3～156）回であった。いずれの被験者も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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-3.2a）。

主な背景因子について，投与群間で不均衡はみられなかった。

**Table 1-24 crFMF の主な人口統計学的特性（N2301 試験：Week 16，RAN）**

| 項目 | 初回ランダム化時の投与群 | | 再燃なし | | 再燃あり | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q4w N = 31 | Placebo N = 32 | 150 mg q4w N = 21 | Placebo N = 5 | 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 10 | Pbo to 150 mg q4w N = 22 | Pbo to 150 mg q4w to 300 mg q4w N = 5 | Total N = 63 |
| 年齢 - n (%) | | | | | | | | |
| 2 歳以上 4 歳未満 | 1 (3.2) | 0 (0.0) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| 4 歳以上 6 歳未満 | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 2 (3.2) |
| 6 歳以上 12 歳未満 | 7 (22.6) | 3 (9.4) | 6 (28.6) | 2 (40.0) | 1 (10.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 10 (15.9) |
| 12 歳以上 18 歳未満 | 5 (16.1) | 11 (34.4) | 3 (14.3) | 1 (20.0) | 2 (20.0) | 9 (40.9) | 1 (20.0) | 16 (25.4) |
| 18 歳以上 65 歳未満 | 17 (54.8) | 16 (50.0) | 11 (52.4) | 2 (40.0) | 6 (60.0) | 11 (50.0) | 3 (60.0) | 33 (52.4) |
| 65 歳以上 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| 年齢 (歳) | | | | | | | | |
| n | 31 | 32 | 21 | 5 | 10 | 22 | 5 | 63 |
| Mean (SD) | 22.5 (15.02) | 21.8 (13.38) | 21.9 (15.58) | 17.8 (10.47) | 23.6 (14.52) | 23.1 (14.42) | 20.2 (12.34) | 22.1 (14.10) |
| Median | 18.0 | 18.0 | 18.0 | 16.0 | 20.0 | 18.0 | 18.0 | 18.0 |
| Min - Max | 2 - 60 | 4 - 69 | 2 - 60 | 7 - 31 | 4 - 46 | 7 - 69 | 4 - 33 | 2 - 69 |
| 性別 - n (%) | | | | | | | | |
| 男性 | 17 (54.8) | 17 (53.1) | 13 (61.9) | 3 (60.0) | 4 (40.0) | 10 (45.5) | 4 (80.0) | 34 (54.0) |
| 女性 | 14 (45.2) | 15 (46.9) | 8 (38.1) | 2 (40.0) | 6 (60.0) | 12 (54.5) | 1 (20.0) | 29 (46.0) |
| 体重 (kg) | | | | | | | | |
| n | 31 | 32 | 21 | 5 | 10 | 22 | 5 | 63 |
| Mean (SD) | 55.4 (27.52) | 56.7 (22.35) | 50.4 (23.57) | 53.3 (36.51) | 65.9 (33.33) | 60.3 (19.28) | 44.2 (17.41) | 56.0 (24.83) |
| Median | 56.0 | 53.0 | 52.0 | 45.3 | 66.0 | 55.3 | 51.0 | 53.0 |
| Min - Max | 16.7 - 125.5 | 16.3 - 115.0 | 17.4 - 87.0 | 23.0 - 115.0 | 16.7 - 125.5 | 25.0 - 103.0 | 16.3 - 59.0 | 16.3 - 125.5 |
| 人種 - n (%) | | | | | | | | |
| Caucasian | 27 (87.1) | 27 (84.4) | 19 (90.5) | 5 (100.0) | 8 (80.0) | 19 (86.4) | 3 (60.0) | 54 (85.7) |
| Asian | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| Other | 4 (12.9) | 4 (12.5) | 2 (9.5) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 2 (9.1) | 2 (40.0) | 8 (12.7) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.1-3.1a
SD：標準偏差

### HPF 併合データ

HPF 併合データでのカナキヌマブ投与 90 名及びプラセボ投与 91 名の年齢［中央値（最小値～最大値），以下同様］は，それぞれ 14.5（2～76）歳，15.0（2～69）歳であり，約 6 割（56 名，54 名）が 18 歳未満であった。体重の中央値は，それぞれ 47.3（11.6～126.3） kg，49.4（11.4～115.3） kg であり，約 4 割（39 名，36 名）が体重 40 kg 以下であった。男女の割合はほぼ同じであり，人種は白人がほとんど（81 名，76 名）であった。

二重盲検期のカナキヌマブ累積投与量が 600 mg を超えた被験者は，カナキヌマブ投与で約 4 割（39 名），プラセボ投与で約 2 割（16 名）であった。

主な人口統計学的特性について，カナキヌマブ投与とプラセボ投与で不均衡はみられなかった。

**2 歳未満**

2 歳未満で N2301 試験の非ランダム化群に組み入れられた被験者 2 名はいずれも HIDS 患者であった。

2 名のうち 1 名（被験者番号 2504002）は 1 歳の日本人男児であり，ベースライン時の体重は 6.4 kg であった。残りの 1 名（被験者番号 5003005）は 1 歳の白人男児であり，ベースライン時の体重は 9.8 kg であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1）。

**non-exon10 crFMF**

non-exon10 crFMF で N2301 試験の非ランダム化群に組み入れられた被験者 2 名のうち 1 名（被験者番号 2501003）は 20 歳の日本人女性であり，ベースライン時の体重は 41.3 kg であった。残りの 1 名（被験者番号 2502004）は 29 歳の日本人女性であり，ベースライン時の体重は 46.6 kg であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1）。

## 1.3.2 PoC 試験

**TRAPS（D2203 試験）**

SAF 20 名のベースラインでの年齢の中央値（最小値～最大値）は 39.15（7.0～77.8）歳，体重は 64.90（21.4～112.2） kg であり，幅広い年齢及び体重の患者が組み入れられた。18 歳未満は 6 名，体重 40 kg 以下は 1 名であった。男性の割合が高く（65.0%，13 名），ほとんど（19 名）が白人であった（5.3.5.2-1-D2203 試験-Table 14.1-3.1，Listing 16.2.4-1.1，Listing 16.2.9-1.1）。

**HIDS（D2402 試験）**

SAF 9 名のベースラインでの年齢の中央値（最小値～最大値）は 17.3（5～29）歳であり，18 歳未満は 6 名であった。体重は 48.0（18～73） kg であり，体重 40 kg 以下は 2 名であった。女性の割合が高く（66.7%，6 名），全員が白人であった（5.3.5.2-3-D2402 試験-Table 14.1-3，Listing 16.2.4-11，Listing 16.2.9-11）。

**crFMF（D2204 試験，DTR01 試験）**

D2204 試験では，SAF 7 名のベースラインでの年齢の中央値（最小値～最大値）は 9.5（6.8～14.9）歳であり，全員が 15 歳未満であった。体重は 26（19～68） kg であり，40 kg 以下は 6 名であった。男性の割合が高く（71%，5 名），全員が白人であった（5.3.5.2-2-D2204 試験-Table 13，Listing 2.1）。

DTR01 試験では，SAF 9 名のベースラインでの年齢の中央値（最小値～最大値）は 22（12～34）歳であり，18 歳未満は 1 名であった。体重は 60.0（45.0～95.0） kg であり，全員が 40 kg を超えていた。女性の割合が高く（77.8%，7 名），全員が白人であった（5.3.5.2-4-DTR01 試験-Table 13，Listing 2）。

### 1.3.3 CAPS 併合データ

SAF 194 名のベースラインでの年齢の中央値（最小値～最大値）は 24.0（2.0～91.0）歳，体重は 56.3（9.6～169.8） kg であり，幅広い年齢及び体重の患者が組み入れられた。18 歳未満は 69 名，体重 40 kg 以下の患者は 47 名であった。女性の割合がわずかに高く（56.2%，109 名），ほとんど（86.1%，167 名）が白人であった（Table 7-3）。

# 2 有害事象

## 2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書，及び解析方法は1.1.2 項に示す。N2301 試験の非ランダム化群（2 歳未満，non-exon10 crFMF）の結果は，5 章に記載する。

### 2.1.1 比較的よくみられる有害事象

PT 別の「比較的よくみられる有害事象」は，N2301 試験のランダム化群の疾患別ではカナキヌマブ投与で 5%以上，HPF 併合データではいずれかの投与で 3%以上，PoC 試験では 2 名以上で発現した有害事象と定義した。なお，すべての有害事象・副作用の集計は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

N2301 試験のランダム化群の疾患別及び HPF 併合データ，参考資料である PoC 試験，及び CAPS 併合データの順に，SOC 別の有害事象，PT 別の比較的よくみられる有害事象，副作用の発現率を示す。次に，評価試験とした N2301 試験で評価した有害事象の重症度，HPF 併合データで評価した累積投与量別の結果を示す。

#### 2.1.1.1 有害事象

##### 2.1.1.1.1 SOC 別

**1）N2301 試験**

疾患別及び HPF 併合データの SOC 別の有害事象発現率を，Table 2-1～Table 2-3及び Table 7-4 にそれぞれ示す。

**TRAPS**

有害事象発現率は，カナキヌマブ投与で 76.7%（33/43 名），プラセボ継続で 100.0%（3/3 名）であった。総曝露期間で調整した 100 人日あたりの有害事象発現頻度は，カナキヌマブ投与で 2.76（総曝露期間 4862 日，発現件数 134 件），プラセボ継続で 2.08（総曝露期間 288 日，発現件数 6 件）であり，大きな違いはみられなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1a，Table 14.3.1-1.10a）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別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」（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。

**Table 2-1 TRAPS の SOC 別の有害事象発現率（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| SOC | Any ACZ885 N = 43 n (%) | Placebo N = 3 n (%) |
|---|---|---|
| 合計 | 33 (76.7) | 3 (100.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 15 (34.9) | 2 (66.7) |
| 胃腸障害 | 14 (32.6) | 1 (33.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 13 (30.2) | 1 (33.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 10 (23.3) | 0 (0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 8 (18.6) | 0 (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (18.6) | 0 (0.0) |
| 先天性，家族性および遺伝性障害 | 4 (9.3) | 0 (0.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (7.0) | 0 (0.0) |
| 眼障害 | 3 (7.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 3 (7.0) | 1 (33.3) |
| 耳および迷路障害 | 2 (4.7) | 0 (0.0) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 2 (4.7) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 2 (4.7) | 0 (0.0) |
| 免疫系障害 | 1 (2.3) | 0 (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (2.3) | 0 (0.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1a
SOC 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

有害事象発現率は，カナキヌマブ投与で 86.8%（59/68 名），プラセボ継続で 100.0%（4/4 名）であった。総曝露期間で調整した 100 人日あたりの有害事象発現頻度は，カナキヌマブ投与で 3.86（総曝露期間 7703 日，発現件数 297 件），プラセボ継続で 2.82（総曝露期間 354 日，発現件数 10 件）であり，大きな違いはみられなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1a，Table 14.3.1-1.10a）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別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」（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」及び「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。

**Table 2-2 HIDS の SOC 別の有害事象発現率（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| SOC | Any ACZ885 N = 68 n (%) | Placebo N = 4 n (%) |
|---|---|---|
| 合計 | 59 (86.8) | 4 (100.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 39 (57.4) | 2 (50.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 26 (38.2) | 2 (50.0) |
| 胃腸障害 | 17 (25.0) | 2 (50.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 17 (25.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 13 (19.1) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 11 (16.2) | 0 (0.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 9 (13.2) | 1 (25.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (11.8) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 7 (10.3) | 1 (25.0) |
| 先天性，家族性および遺伝性障害 | 6 (8.8) | 0 (0.0) |
| 耳および迷路障害 | 4 (5.9) | 0 (0.0) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 4 (5.9) | 1 (25.0) |
| 眼障害 | 2 (2.9) | 0 (0.0) |
| 精神障害 | 2 (2.9) | 0 (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (2.9) | 0 (0.0) |
| 免疫系障害 | 1 (1.5) | 0 (0.0) |
| 心臓障害 | 1 (1.5) | 0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.5) | 0 (0.0) |
| 血管障害 | 1 (1.5) | 0 (0.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1a
SOC 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**

有害事象発現率は，カナキヌマブ投与で 81.0%（47/58 名），プラセボ継続で 80.0%（4/5 名）であった。総曝露期間で調整した 100 人日あたりの有害事象発現頻度は，カナキヌマブ投与で 2.48（総曝露期間 6652 日，発現件数 165 件），プラセボ継続で 4.51（総曝露期間 466 日，発現件数 21 件）であり，大きな違いはみられなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1a，Table 14.3.1-1.10a）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別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」（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」はプラセボ継続でも 2 名，「感染症および寄

生虫症」，「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。

**Table 2-3 crFMF の SOC 別の有害事象発現率（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| SOC | Any ACZ885 N = 58 n (%) | Placebo N = 5 n (%) |
|---|---|---|
| 合計 | 47 (81.0) | 4 (80.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 23 (39.7) | 1 (20.0) |
| 胃腸障害 | 18 (31.0) | 1 (20.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 15 (25.9) | 1 (20.0) |
| 先天性，家族性および遺伝性障害 | 13 (22.4) | 2 (40.0) |
| 神経系障害 | 8 (13.8) | 1 (20.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 (12.1) | 2 (40.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 7 (12.1) | 0 (0.0) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 5 (8.6) | 0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 4 (6.9) | 0 (0.0) |
| 精神障害 | 4 (6.9) | 0 (0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 4 (6.9) | 1 (20.0) |
| 臨床検査 | 3 (5.2) | 0 (0.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (3.4) | 0 (0.0) |
| 耳および迷路障害 | 2 (3.4) | 1 (20.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (3.4) | 0 (0.0) |
| 眼障害 | 1 (1.7) | 0 (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 1 (1.7) | 0 (0.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1a
SOC 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

### HPF 併合データ

HPF 併合データでの有害事象発現率は，カナキヌマブ投与（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）で 83.4%（141/169 名），プラセボ投与で 60.4%（55/91 名）であった（Table 7-4）。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，カナキヌマブ投与で 837.6（総曝露期間 114.85 人年，発現件数 962 件），プラセボ投与で 1479.7（総曝露期間 9.39 人年，発現件数 139 件）であった。投与別の解釈では，プラセボ投与の総曝露期間が短いことに留意する必要がある（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.10）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別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」（59.2%，100 名）であり，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（40.8%，69 名），「胃腸障害」（37.3%，63 名）であった。これらの SOC は，プラセボ投与でも発現した（14.3%

～16.5%）。また，プラセボ投与では「先天性，家族性および遺伝性障害」の発現率が 17.6%と高かったが，これは原疾患の再燃によるものであった。

### 2）PoC 試験

PoC 試験で発現率が高かった SOC 別の有害事象は N2301 試験と類似していた。試験別の結果を以下に示す。

#### TRAPS（D2203 試験）

D2203 試験の SOC 別の有害事象発現率を Table 7-14 に示す。

SAF 20 名全員に有害事象が発現した。SOC 別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」（90.0%，18 名）であり，次いで「筋骨格系および結合組織障害」（85.0%，17 名），「胃腸障害」（80.0%，16 名）であった。

#### HIDS（D2402 試験）

D2402 試験の SOC 別の有害事象発現率を Table 7-16 に示す。

SAF 9 名全員に有害事象が発現した。SOC 別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」（100%，9 名）であり，次いで「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（いずれも 66.67%，6 名）であった。

#### crFMF（D2204 試験，DTR01 試験）

D2204 試験及び DTR01 試験の SOC 別の有害事象発現率を，Table 7-18，Table 7-19 に示す。

D2204 試験では，SAF 7 名のうち 4 名に有害事象が発現した。SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は「一般・全身障害および投与部位の状態」（42.9%，3 名）であり，次いで「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」（いずれも 28.6%，2 名）であった。

DTR01 試験では，SAF 9 名のうち 8 名に有害事象が発現した。SOC 別で発現率が最も高かった有害事象は「神経系障害」（44.4%，4 名）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（33.3%，3 名），「皮膚および皮下組織障害」（22.2%，2 名）であった。

### 3）CAPS 併合データ

CAPS 併合データでの SOC 別の有害事象発現率は 94.3%（183/194 名）であった（Table 7-4）。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 686.1（総曝露期間 289.33 人年，発現件数 1985 件）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.10）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別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」（76.3%，148 名）であり，次いで「胃腸障害」（46.9%，91 名），「筋骨格系および結合組織障害」（39.7%，77 名）であった。

HPF 併合カナキヌマブ投与で比較的よくみられる SOC 別の有害事象は，CAPS 併合カナキヌマブ投与と比べて大きな違いはみられなかったが，「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 併合カナキヌマブ投与と比べて HPF 併合カナキヌマブ投与で高かった（CAPS 併合カナキヌマブ投与で 38.0，HPF 併合カナキヌマブ投与で 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 併合カナキヌマブ投与で多くみられたことによるものであった。

#### 2.1.1.1.2 PT 別

**1）N2301 試験**

疾患別及び HPF 併合データの PT 別の有害事象発現率をTable 2-4～Table 2-6，及び Table 7-5 にそれぞれ示す。

**TRAPS**

カナキヌマブ投与で，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は発熱（14.0%，6 名），次いで腹痛，注射部位反応，鼻咽頭炎（各 11.6%，5 名）であり，TRAPS の症状として知られている事象が多く認められた。プラセボ継続でこれらの事象の発現はなかった。

腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群（TRAPS）の有害事象がプラセボ-150 mg q4w 増量の 3 名に報告された。これら 3 名のうち 2 名（被験者番号 5501003，5501005）はプラセボ投与中のみの発現であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 2-4　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) |
| 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

### HIDS

カナキヌマブ投与で，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は発熱（23.5%，16 名），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）であり，HIDS の症状として知られている事象が多く認められた。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。

高 IgD 症候群（HIDS）の有害事象がプラセボ-150-300 mg q4w 増量の 2 名，及びプラセボ-150 mg q4w 増量の 2 名，及び 150-300 mg q4w 増量の 1 名，合計 5 名に報告された。これら 5 名のうち 2 名（被験者番号 5501006，5501010）はプラセボ投与中のみの発現であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 2-5 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

### crFMF

カナキヌマブ投与で，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は家族性地中海熱（FMF）（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。

家族性地中海熱の有害事象がカナキヌマブ投与の 13 名（プラセボ-150 mg q4w 増量の 8 名，150-300 mg q4w 増量の 2 名，150 mg q4w 継続の 2 名，及びプラセボ-150-300 mg q4w 増量の 1 名），プラセボ継続の 2 名，合計 15 名に報告された。カナキヌマブ投与の 13 名のうち 7 名（被験者番号 1004004，5504002，8501004，8504004，8505002，8505005，5504003）はプラセボ投与中のみの発現であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 2-6 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

### HPF 併合データ

HPF 併合データのカナキヌマブ投与で，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は発熱（21.3%，36 名），次いで頭痛（17.8%，30 名），下痢（13.0%，22 名），腹痛及び注射部位反応（各 12.4%，21 名），鼻咽頭炎，口腔咽頭痛（各 10.7%，18 名），上気道感染及び関節痛（各 10.1%，17 名）であった。発熱はプラセボ投与でも 9 名，頭痛及び腹痛は各 7 名，下痢は 4 名，上気道感染は 3 名，口腔咽頭痛及び関節痛は各 2 名に認められた。

### 2）PoC 試験

PoC 試験で発現率が高かった PT 別の有害事象は N2301 試験と類似していた。試験別の結果を以下に示す。

**TRAPS（D2203 試験）**

D2203 試験の PT 別の有害事象発現率（2 名以上に発現）を Table 7-15 に示す。

D2203 試験の SAF 20 名では，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）**

D2402 試験の PT 別の有害事象発現率（2 名以上に発現）を Table 7-17 に示す。

D2402 試験の SAF 9 名では，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）**

D2204 試験の SAF 7 名では，PT 別で 2 名以上に発現した有害事象はなかった。回転性めまい，裂傷及び眼瞼浮腫，下痢，疲労，注射部位疼痛，非心臓性胸痛，麦粒腫，レンサ球菌感染，口頭咽頭痛，そう痒症，発疹が各 1 名に発現した（5.3.5.2-2-D2204 試験-Table 12-2）。

DTR01 試験の PT 別の有害事象発現率（2 名以上に発現）を Table 7-20 に示す。

DTR01 試験の SAF 9 名では，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。

**3）CAPS 併合データ**

CAPS 併合データで，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎（37.1%，72 名），次いで頭痛（24.2%，47 名），上気道感染（21.1%，41 名），鼻炎（17.5%，34 名），下痢及び関節痛（各 14.9%，29 名）であり，SOC 別で「感染症および寄生虫症」に分類される事象及び CAPS の症状として知られる事象が多かった（Table 7-5）。

HPF 併合カナキヌマブ投与で比較的よくみられる PT 別の有害事象は，CAPS 併合カナキヌマブ投与と比べて大きな違いはみられなかったが，発熱（CAPS 併合カナキヌマブ投与で 16.6，HPF 併合カナキヌマブ投与で 73.1，以下同順），腹痛（8.3，26.1），及び注射部位反応（0.3，42.7）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 併合カナキヌマブ投与と比べて HPF 併合カナキヌマブ投与で高かった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.10）。

### 2.1.1.2 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

**1）N2301 試験**

**TRAPS**

副作用発現率は，カナキヌマブ投与で 32.6%（14/43 名），プラセボ継続で 33.3%（1/3 名）であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.3a）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別で発現率が最も高かった副作用は「感染症および寄生虫症」（11.6%，5 名）であり，2 名以上にみられた事象は鼻咽頭炎（7.0%，3 名）であった。鼻咽頭炎のほか，PT 別で 2 名以上にみられた副作用は注射部位反応（9.3%，4 名）であった。

**HIDS**

副作用発現率は，カナキヌマブ投与で 30.9%（21/68 名），プラセボ継続で 25.0%（1/4 名）であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.3a）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別で発現率が最も高かった副作用は「感染症および寄生虫症」（16.2%，11 名）であり，2 名以上にみられた事象は外陰部腟カンジダ症（4.4%，3 名），中耳炎（2.9%，2 名）であった。これらのほか，PT 別で 2 名以上にみられた副作用は，注射部位反応（5.9%，4 名），下痢（4.4%，3 名），上腹部痛，発熱，及び頭痛（各 2.9%，2 名）であった。

**crFMF**

副作用発現率は，カナキヌマブ投与で 32.8%（19/58 名），プラセボ継続で 20.0%（1/5 名）であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.3a）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別で発現率が最も高かった副作用は「感染症および寄生虫症」（13.8%，8 名）であり，2 名以上にみられた事象は上気道感染（5.2%，3 名）であった。上気道感染のほか，PT 別で 2 名以上にみられた副作用は注射部位反応（10.3%，6 名）及び頭痛（5.2%，3 名）であった。

**HPF 併合データ**

HPF 併合データの副作用発現率を Table 7-22 に示す。

HPF 併合データでの副作用発現率は，カナキヌマブ投与で 36.1%（61/169 名），プラセボ投与で 14.3%（13/91 名）であった。カナキヌマブ投与で，SOC 別で発現率が最も高かった副作用は「感染症および寄生虫症」（16.6%，28 名）であり，3 名以上で報告された事象の内訳は，上気道感染（4.1%，7 名），鼻咽頭炎，外陰部腟カンジダ症（各 2.4%，4 名），気管支炎，口腔ヘルペス，及び中耳炎（各 1.8%，3 名）であった。感染症のほか，PT 別で 3 名以上にみられた副作用は，注射部位反応（9.5%，16 名），頭痛（4.7%，8 名），下痢，発熱（各 3.0%，5 名），腹痛（2.4%，4 名），上腹部痛，無力症，インフルエンザ様疾患，及び筋肉痛（各 1.8%，3 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.7）。

**2）PoC 試験**

**TRAPS（D2203 試験）**

D2203 試験の SAF 20 名では，副作用は 12 名に発現した（5.3.5.2-1-D2203 試験-Table 14.3.1-1.7）。PT 別で最も多くみられた副作用は鼻咽頭炎（5 名）であり，次いで上気道感染（3 名），下気道感染，気道感染，ウイルス感染，口腔咽頭痛（いずれも 2 名）であった。

**HIDS（D2402 試験）**

D2402 試験の SAF 9 名では，副作用は 1 名に発現した。その内容は外陰腟真菌感染であった（5.3.5.2-3-D2402 試験-Table 14.3.1-4）。

**crFMF（D2204 試験，DTR01 試験）**

D2204 試験の SAF 7 名では，副作用は 3 名に発現した。その内訳は，疲労，そう痒症，注射部位疼痛が各 1 名であった（5.3.5.2-2-D2204 試験-Listing 18）。

DTR01 試験の SAF 9 名では，副作用は 1 名に発現した。その内容は頭痛であった（5.3.5.2-4-DTR01 試験-Listing 13.1）。

**3）CAPS 併合データ**

CAPS 併合データでの副作用発現率は 44.8%（87/194 名）であった（Table 7-22）。SOC 別で発現率が最も高かった副作用は「感染症および寄生虫症」（21.6%，42 名）であり，3 名以上で報告された事象の内訳は，鼻咽頭炎（4.1%，8 名），上気道感染，気管支炎（各 3.6%，7 名），尿路感染（2.1%，4 名），口腔ヘルペス，鼻炎，（各 1.5%，3 名）であった。感染症のほか，PT 別で 3 名以上にみられた副作用は，頭痛（4.1%，8 名），体重増加（3.6%，7 名），回転性めまい（3.1%，6 名），下痢，口唇乾燥，悪心，浮動性めまい（各 2.1%，4 名），口内炎，発熱，ざ瘡，皮膚乾燥，多汗症，発疹，蕁麻疹（各 1.5%，3 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.7）。

HPF 併合カナキヌマブ投与でみられる副作用は，CAPS 併合カナキヌマブ投与と比べて大きな違いはみられなかった。

### 2.1.1.3 有害事象の重症度

**1）N2301 試験**

疾患別及び HPF 併合データの重症度別の有害事象の要約をTable 2-7～Table 2-9，及び Table 7-6にそれぞれ示す。すべての重症度別の有害事象は，第 5 部に添付した試験総括報告書に示す。

**TRAPS**

有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は，カナキヌマブ投与で 7.0%（3/43 名）であり，プラセボ継続（3 名）では認められなかった（Table 2-7）。

カナキヌマブ投与（プラセボ群に割り付けられ，二重盲検期中にカナキヌマブ投与に切替えた被験者を含む）で発現した高度の有害事象は，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，及び口腔咽頭痛（各 1 名，同一被験者に発現）であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.2a，Listing 16.2.7-1.1）。高度の腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群（原疾患の再燃）を発現した 2 名のうち，1 名（被験者番号 6005002）はカナキヌマブ 150 mg q4w 投与中の Day 92 に，残りの 1 名（被験者番号 5501005）はプラセボ投与中の Day 3 に，本事象を発現

した。高度の有害事象はすべて治験薬との関連を否定された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 2-7 TRAPS の重症度別の有害事象の要約（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| | Any ACZ885 N = 43 n (%) | Placebo N = 3 n (%) |
|---|---|---|
| 全有害事象 | 33 (76.7) | 3 (100.0) |
| 軽度 | 19 (44.2) | 3 (100.0) |
| 中等度 | 11 (25.6) | 0 (0.0) |
| 高度 | 3 (7.0) | 0 (0.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.2a

### HIDS

有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は，カナキヌマブ投与で 7.4%（5/68 名），プラセボ継続で 25.0%（1/4 名）であった（Table 2-8）。

カナキヌマブ投与で発現した高度の有害事象は，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，家族性地中海熱，口腔咽頭痛，及び痙攣発作（各 1 名）であり，痙攣発作はプラセボ投与下の発現であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.2a，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.5-1.1）。高度のメバロン酸キナーゼ欠損症（原疾患の再燃）は，カナキヌマブ 150 mg q4w 投与中の Day 22 に発現した。血中クレアチンホスホキナーゼ増加以外は，治験薬との関連を否定された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 2-8 HIDS の重症度別の有害事象の要約（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| | Any ACZ885 N = 68 n (%) | Placebo N = 4 n (%) |
|---|---|---|
| 全有害事象 | 59 (86.8) | 4 (100.0) |
| 軽度 | 32 (47.1) | 2 (50.0) |
| 中等度 | 22 (32.4) | 1 (25.0) |
| 高度 | 5 (7.4) | 1 (25.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.2a

### crFMF

有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は，カナキヌマブ投与で 6.9%（4/58 名），プラセボ継続で 20.0%（1/5 名）であった（Table 2-9）。

カナキヌマブ投与（プラセボ群に割り付けられ，二重盲検期中にカナキヌマブ投与に切替えた被験者を含む）で発現した高度の有害事象は，家族性地中海熱（2 名），肝硬変，腹水（各 1 名，同一被験者に発現），及び処置後合併症（医師記載名：post injection headache，1 名）であった

（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.2a，Listing 16.2.7-1.1）。高度の家族性地中海熱を発現した 2 名のうち，1 名（被験者番号 8503004）はカナキヌマブ 2 mg/kg q4w 投与中の Day 99 に，残りの 1 名（被験者番号 5504003）はプラセボ投与中の Day 46 に，本事象を発現した。処置後合併症以外は，治験薬との関連を否定された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 2-9 crFMF の重症度別の有害事象の要約（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| | Any ACZ885 N = 58 n (%) | Placebo N = 5 n (%) |
|---|---|---|
| 全有害事象 | 47 (81.0) | 4 (80.0) |
| 軽度 | 19 (32.8) | 2 (40.0) |
| 中等度 | 24 (41.4) | 1 (20.0) |
| 高度 | 4 (6.9) | 1 (20.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.2a

### HPF 併合データ

HPF 併合データで報告された有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は，カナキヌマブ投与で 11.2%（19/169 名），プラセボ投与で 11.0%（10/91 名）であった（Table 7-6）。

カナキヌマブ投与で 2 名以上にみられた高度の有害事象は，家族性地中海熱（1.8%，3 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加，口腔咽頭痛（1.2%，2 名）であり，その他の事象は 1 名のみの発現であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.3）。

### 2）CAPS 併合データ

重症度別の有害事象の要約を Table 7-6 に示す。すべての重症度別の有害事象は，第 5 部に添付した SCS-Appendix 1 に示す（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.3）。

CAPS 併合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又は中等度であり，高度の有害事象の発現率は 14.9%（29/194 名）であった。CAPS 併合カナキヌマブ投与及び HPF 併合カナキヌマブ投与（11.2%）で高度の有害事象の発現率に大きな違いはみられなかった。CAPS 併合カナキヌマブ投与で 2 名以上にみられた高度の有害事象は，頭痛（2.1%，4 名），背部痛（1.5%，3 名），肺炎，妊娠，妊娠時曝露，人工流産，手根管症候群，坐骨神経痛（各 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。

## 2.1.1.4 用量，投与期間，又はその他の因子との関係

### 2.1.1.4.1 投与量と安全性

#### 1）N2301 試験：HPF 併合データ

二重盲検期のカナキヌマブ累積投与量別の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，600 mg 以下（114 名）で 253（61～373）日，600 mg 超（55 名）で 281（72～401）日であり，いずれもほとんど（95%以上）の被験者が 16 週間以上の投与を受けた。総曝露期間は，600 mg 以下で 74.99 人年，600 mg 超で 39.86 人年であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 7.1-1.1g）。

二重盲検期のカナキヌマブ累積投与量（600 mg 以下，600 mg 超）と SOC 別の有害事象発現率の関係をTable 2-10に示す。

有害事象の発現率は，累積投与量 600 mg 以下で 78.9%（90/114 名），600 mg 超で 92.7%（51/55 名）であり，600 mg 超で高かった。

SOC 別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」であり，累積投与量 600 mg 以下と比べて 600 mg 超で発現率が高かった（600 mg 以下：50.0%，600 mg 超：78.2%，以下同順）。その他，累積投与量 600 mg 以下と比べて 600 mg 超で 10%以上発現率が高かった SOC 別の有害事象は，「一般・全身障害および投与部位の状態」（34.2%，54.5%），「胃腸障害」（30.7%，50.9%），「筋骨格系および結合組織障害」（18.4%，43.6%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（18.4%，36.4%），「神経系障害」（17.5%，34.5%），「皮膚および皮下組織障害」（14.9%，25.5%），「血液およびリンパ系障害」（3.5%，21.8%），「眼障害」（1.8%，14.5%）であった。

**Table 2-10 累積投与量と SOC 別の有害事象発現率の関係（HPF 併合：Week 16）**

| | ≤ 600 mg | > 600 mg |
|---|---|---|
| SOC | HPF ACZ885 N = 114 n (%) | HPF ACZ885 N = 55 n (%) |
| 合計 | 90 (78.9) | 51 (92.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 57 (50.0) | 43 (78.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 39 (34.2) | 30 (54.5) |
| 胃腸障害 | 35 (30.7) | 28 (50.9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 21 (18.4) | 24 (43.6) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 21 (18.4) | 20 (36.4) |
| 神経系障害 | 20 (17.5) | 19 (34.5) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 17 (14.9) | 14 (25.5) |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (3.5) | 12 (21.8) |
| 先天性，家族性および遺伝性障害 | 12 (10.5) | 8 (14.5) |
| 眼障害 | 2 (1.8) | 8 (14.5) |
| 臨床検査 | 9 (7.9) | 6 (10.9) |

| SOC | ≤ 600 mg<br>HPF<br>ACZ885<br>N = 114<br>n (%) | > 600 mg<br>HPF<br>ACZ885<br>N = 55<br>n (%) |
|---|---|---|
| 傷害，中毒および処置合併症 | 11 (9.6) | 5 (9.1) |
| 耳および迷路障害 | 4 (3.5) | 5 (9.1) |
| 精神障害 | 4 (3.5) | 4 (7.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (1.8) | 3 (5.5) |
| 代謝および栄養障害 | 6 (5.3) | 1 (1.8) |
| 免疫系障害 | 2 (1.8) | 1 (1.8) |
| 腎および尿路障害 | 2 (1.8) | 1 (1.8) |
| 心臓障害 | 0 (0.0) | 1 (1.8) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 (0.0) | 1 (1.8) |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.9) | 0 (0.0) |
| 血管障害 | 1 (0.9) | 0 (0.0) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1g
N：HPF 併合では，二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
SOC は 600 mg 超の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。
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。

二重盲検期のカナキヌマブ累積投与量（600 mg 以下，600 mg 超，以下同順）と PT 別の有害事象の関係をTable 2-11に示す。

累積投与量 600 mg 以下と比べて 600 mg 超で 10%以上発現率が高かった事象は，発熱（17.5%, 29.1%），頭痛（14.0%，25.5%），腹痛（7.0%，23.6%），下痢（8.8%，21.8%），咳嗽（5.3%，16.4%），鼻炎（3.5%，14.5%），リンパ節症（2.6%，12.7%），背部痛（2.6%，12.7%），非心臓性胸痛（0.9%，10.9%）であり，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。累積投与量 600 mg 以下と比べて 600 mg 超で 5%以上発現率が高かった事象は，鼻咽頭炎（8.8%，14.5%），結膜炎（0.9%，9.1%），注射部位反応（10.5%，16.4%），嘔吐（6.1%，14.5%），関節痛（7.9%，14.5%），口腔咽頭痛（8.8%，14.5%），筋肉痛（3.5%，10.9%），上腹部痛（5.3%，10.9%），無力症（1.8%，9.1%），インフルエンザ様疾患（1.8%，7.3%），好中球減少症（発現なし，5.5%）であり，好中球減少症以外は累積投与量 600 mg 以下でも発現がみられた（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1g）。

**Table 2-11 累積投与量と PT 別の有害事象発現率の関係（600 mg 以下又は 600 mg 超のいずれかで 5%以上に発現）（HPF 併合：Week 16）**

| | ≤ 600 mg | > 600 mg |
|---|---|---|
| PT | HPF ACZ885 N = 114 n (%) | HPF ACZ885 N = 55 n (%) |
| 合計 | 90 (78.9) | 51 (92.7) |
| 発熱 | 20 ( 17.5) | 16 ( 29.1) |
| 頭痛 | 16 ( 14.0) | 14 ( 25.5) |
| 腹痛 | 8 ( 7.0) | 13 ( 23.6) |
| 下痢 | 10 ( 8.8) | 12 ( 21.8) |
| 注射部位反応 | 12 ( 10.5) | 9 ( 16.4) |
| 咳嗽 | 6 ( 5.3) | 9 ( 16.4) |
| 鼻咽頭炎 | 10 ( 8.8) | 8 ( 14.5) |
| 口腔咽頭痛 | 10 ( 8.8) | 8 ( 14.5) |
| 関節痛 | 9 ( 7.9) | 8 ( 14.5) |
| 嘔吐 | 7 ( 6.1) | 8 ( 14.5) |
| 鼻炎 | 4 ( 3.5) | 8 ( 14.5) |
| リンパ節症 | 3 ( 2.6) | 7 ( 12.7) |
| 背部痛 | 3 ( 2.6) | 7 ( 12.7) |
| 上気道感染 | 11 ( 9.6) | 6 ( 10.9) |
| 上腹部痛 | 6 ( 5.3) | 6 ( 10.9) |
| 筋肉痛 | 4 ( 3.5) | 6 ( 10.9) |
| 非心臓性胸痛 | 1 ( 0.9) | 6 ( 10.9) |
| インフルエンザ | 6 ( 5.3) | 5 ( 9.1) |
| 無力症 | 2 ( 1.8) | 5 ( 9.1) |
| 結膜炎 | 1 ( 0.9) | 5 ( 9.1) |
| 家族性地中海熱 | 9 ( 7.9) | 4 ( 7.3) |
| 胃腸炎 | 4 ( 3.5) | 4 ( 7.3) |
| 中耳炎 | 3 ( 2.6) | 4 ( 7.3) |
| インフルエンザ様疾患 | 2 ( 1.8) | 4 ( 7.3) |
| 疲労 | 3 ( 2.6) | 3 ( 5.5) |
| 尿路感染 | 3 ( 2.6) | 3 ( 5.5) |
| 四肢痛 | 3 ( 2.6) | 3 ( 5.5) |
| 悪心 | 2 ( 1.8) | 3 ( 5.5) |
| ウイルス感染 | 2 ( 1.8) | 3 ( 5.5) |
| 鼻出血 | 2 ( 1.8) | 3 ( 5.5) |
| 蕁麻疹 | 2 ( 1.8) | 3 ( 5.5) |
| 好中球減少症 | 0 ( 0.0) | 3 ( 5.5) |
| 扁桃炎 | 6 ( 5.3) | 2 ( 3.6) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1g
N：HPF 併合では，二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数

PT は 600 mg 超の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。
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。

臨床検査で，治験薬投与開始後に新たに認められた血液学的検査の異常値は，グレード 1 の白血球数低値［600 mg 以下：18.6%（21/113 名），600 mg 超：27.3%（15/55 名），以下同順］，グレード 2 の好中球数低値［4.4%（5/13 名），12.7%（7/55 名）］が，600 mg 以下と比べて 600 mg 超で発現率が高かった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.1-1.1g）。血清中カナキヌマブ濃度の上昇に伴って好中球数の平均値は減少したものの，好中球数低値［共通毒性規準（common toxicity criteria，CTC）グレード 1 以上］の発現率が上昇することはなかった（2.7.2-1.2.3 項）。

血液生化学的検査では，ベースラインから 25%以上のクレアチニン増加［24.6%（28/114 名），36.4%（20/55 名）］が 600 mg 以下と比べて 600 mg 超で発現率が高かったが（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.1-1.2g），腎機能と関連する有害事象は稀であった（Table 2-10）。

**2）D2402 試験**

SAF 9 名のうち 2 名（被験者番号 103 及び 302）は，300 mg 又は 4 mg/kg（体重 40 kg 以下）の初回投与を受けた後，Week 6 から 450 mg 又は 6 mg/kg（体重 40 kg 以下）の 6 週間隔投与に増量し，2 年以上の投与を受けた（5.3.5.2-3-D2402 試験-Listing 16.2.5-11）。

これらの 2 名でカナキヌマブ投与中に発現した有害事象は，いずれも治験薬との関連を否定された（5.3.5.2-3-D2402 試験-Listing 16.2.7-11）。2 名のうち 1 名（被験者番号 302）では，450 mg に増量から 18 ヵ月以上経過後に重篤な有害事象として蜂巣炎を発現したが，残りの 1 名（被験者番号 103）では，重篤な有害事象は発現しなかった。蜂巣炎は治験薬との関連を否定され，薬物治療により消失した（Table 2-17）。投与中止に至った有害事象はなく，忍容性に問題は認められなかった（5.3.5.2-3-D2402 試験-Table 14.3.2-4）。

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

日本人 HIDS 患者を対象に 6 mg/kg を投与した臨床研究の中間報告（2016 年 6 月時点）の結果を示す。

Anakinra の治療（4 mg/kg/日）で効果不十分であった重症 HIDS 患者（12 歳）を対象とした。カナキヌマブは，2 mg/kg の 4 週間隔で投与開始し，2 mg/kg を追加投与後，4 mg/kg の 4 週間隔に増量した。カナキヌマブ投与開始から 2 年以上が経過した後に 6 mg/kg に増量し，2016 年 6 月時点で投与継続中である。

カナキヌマブ投与中に感染症及び胃腸障害等の有害事象を発現したものの，有害事象による投与中止，休薬又は減量はなく，カナキヌマブ 6 mg/kg までの忍容性に問題は認められていない（5.3.5.4-4）。

#### 2.1.1.4.2 投与期間別の検討

カナキヌマブの投与期間別の安全性は，CAPS の適応症の申請時（2011 年 1 月 27 日）に検討しており（1.13.1-1-2.7.4-2.1.1.4.2 項），新たに得られたデータはない。

N2301 試験の 16 週中間集計では，二重盲検期の投与パターンが 150 mg q4w 継続，150-300 mg q4w 増量，プラセボ継続，プラセボ-150 mg q4w 増量，プラセボ-150-300 mg q4w 増量の 5 種類と多く，投与パターン別の被験者数は限られること，さらに各投与パターンの中でもカナキヌマブ増量又はプラセボからカナキヌマブへの切替え時点が被験者ごとに異なることから，投与期間別の安全性の集計は行わなかった。

### 2.1.2 死亡

#### 1）N2301 試験

N2301 試験では，Week 16 までに死亡の報告はなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.4a）。また，2015 年 11 月 6 日までに，死亡の報告はなかった（5.3.5.3-2-SCS-Appendix 2）。

#### 2）PoC 試験

PoC 試験（D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，及び DTR01 試験）では，死亡の報告はなかった。

#### 3）CAPS 併合データ

CAPS 併合データでは，死亡の報告はなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.8）。

### 2.1.3 その他の重篤な有害事象

#### 1）N2301 試験

16 週中間集計のデータカットオフ日（2015 年 8 月 25 日，投与中断・投与頻度低減期以降のデータを含む）までに報告された重篤な有害事象の一覧を疾患別にTable 2-12～Table 2-14に示す。HPF 併合データの重篤な有害事象の発現率を PT 別で Table 7-7 に示す。

#### TRAPS

治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象は 2 名に認められた。事象の内容は，1 名（被験者番号 6009001）で嚥下障害（2 件），喉頭狭窄，口腔咽頭痛，及び嘔吐，残りの 1 名（被験者番号 5501005）で腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群であった。これらのうち，腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群はプラセボ投与下の発現であった。すべての事象で治験薬との関連を否定された。また，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。同一被験者に発現した嚥下障害，喉頭狭窄，及び口腔咽頭痛は 16 週中間集計時点で継続中であったが，腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群は処置なしで，その他の事象は加療により消失した。

**Table 2-12 TRAPS の重篤な有害事象の一覧（N2301 試験，SAF）**

| 二重盲検期の投与 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 発現時用量 | 事象名 (PT) | 発現日[a] (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ-150-300 mg q4w 増量 | DEU/6009001 | 11/M/Ot | 2 | 300 mg | 嚥下障害 | 65 | —[b] | 高度 | 1 | 1 | 10 | 1 |
| | | | 2 | 300 mg | 喉頭狭窄 | 65 | —[b] | 高度 | 1 | 1 | 10 | 1 |
| | | | 2 | 300 mg | 口腔咽頭痛 | 65 | —[b] | 高度 | 1 | 1 | 10 | 1 |
| | | | 2 | 中止後[c] | 嚥下障害 | 87 | 3 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 2 | 中止後[c] | 嘔吐 | 99 | 4 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| プラセボ-150 mg q4w 増量 | ESP/5501005 | 6/M/Ca | 2 | プラセボ | 腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群 | 3 | 8 | 高度 | 1 | 1 | 1 | 2 |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 10.1-2，5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1
性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = 白人，As = アジア人，Ot = その他
投与期：1 = スクリーニング期，2 = 二重盲検期
関連：1 = 関連を否定できる，2 = 関連を否定できない
処置：1 = 治験薬に対する処置なし，2 = 治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
薬物治療：1 = なし，10 = 薬物治療又は非薬物治療
転帰：1 = 消失せず，2 = 消失，3 = 軽快，4 = 後遺症が残るが消失，5 = 死亡，997 = 不明
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 16 週中間集計時点でデータなし。
c) Day 82 に効果不十分のため本試験を中止した。

### HIDS

治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象は 13 名に認められた。事象の内容は，3 名（被験者番号 5001007，5501004，5501007）で肺炎，1 名（被験者番号 6002002）で家族性地中海熱，高 IgD 症候群，咽頭炎，及び結膜炎，1 名（被験者番号 5001006）で自殺企図及び自傷行動，1 名（被験者番号 1501003）で多発性漿膜炎及び心膜炎，以下各 1 名でメバロン酸キナーゼ欠損症，ロタウイルス胃腸炎，痙攣発作，肉芽腫性酒さ，腹痛，感染性下痢，及び好中球減少症であった。これらのうち，痙攣発作，腹痛，感染性下痢，及び好中球減少症はプラセボ投与下の発現であった。肺炎（1 件），肉芽腫性酒さ，好中球減少症以外は，いずれも治験薬との関連を否定された。心膜炎及び好中球減少症では治験薬の投与が中止され，メバロン酸キナーゼ欠損症及び肉芽腫性酒さでは治験薬が休薬された。肉芽腫性酒さは後遺症が残るが消失し，自傷行動は 16 週中間集計時点で継続中であったが，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。

**Table 2-13 HIDS の重篤な有害事象の一覧（N2301 試験，SAF）**

| 二重盲検期の投与 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 発現時用量 | 事象名 (PT) | 発現日[a] (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 150-300 mg q4w 増量 | FRA/5001006 | 12/F/Ca | 2 | 300 mg | 自殺企図 | 73 | 1 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | | 2 | 300 mg | 自傷行動 | 85 | —[b] | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | ITA/1505001 | 8/M/Ca | 2 | 150 mg | メバロン酸キナーゼ欠損症 | 22 | 5 | 高度 | 1 | 3 | 10 | 2 |

| 二重盲検期の投与 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 発現時用量 | 事象名 (PT) | 発現日 [a] (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ITA/1501003 | 11/M/Ca | 2 | 300 mg | 多発性漿膜炎 | 63 | 9 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 2 | 300 mg | 心膜炎 | 92 | 6 | 高度 | 1 | 4 | 10 | 2 |
| | FRA/5001002 | 6/F/Ca | 3 | 盲検下 | ロタウイルス胃腸炎 | 209 | 5 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| 150 mg q4w 継続 | FRA/5001007 | 2/M/Ca | 3 | 盲検下 | 肺炎 | 196 | 4 | 高度 | 2 | 1 | 10 | 2 |
| プラセボ-150-300 mg q4w 増量 | RUS/4503003 | 5/F/Ca | 2 | プラセボ | 痙攣発作 | 1 | 1 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | DEU/6002002 | 14/M/Ca | 2 | 300 mg [c] | 家族性地中海熱 | 50 | 6 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 2 | 300 mg [c] | 高 IgD 症候群 | 50 | 6 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 2 | 300 mg [c] | 咽頭炎 | 50 | 6 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 2 | 300 mg [c] | 結膜炎 | 50 | 4 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | ESP/5504001 | 21/F/Ca | 3 | 盲検下 | 肉芽腫性酒さ | 136 | 66 | 軽度 | 2 | 3 | 10 | 4 |
| プラセボ-150 mg q4w 増量 | ITA/1508001 | 25/F/Ca | 2 | プラセボ | 腹痛 | 1 | 2 | 中等度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | ESP/5501004 | 15/M/Ca | 2 | 150 mg | 肺炎 | 36 | 9 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | ESP/5501007 | 3/M/Ot | 2 | 2 mg/kg | 肺炎 | 54 | 10 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| プラセボ継続 | FRA/5004002 | 23/M/Ca | 2 | プラセボ | 感染性下痢 | 62 | 6 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | GBR/9501005 | 4/F/Ca | 2 | プラセボ | 好中球減少症 | 8 | 5 | 中等度 | 2 | 4 | 1 | 2 |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 10.1-2，5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1
性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = 白人，As = アジア人，Ot = その他
投与期：1 = スクリーニング期，2 = 二重盲検期，3 = 投与中断・投与頻度低減期
関連：1 = 関連を否定できる，2 = 関連を否定できない
処置：1 = 治験薬に対する処置なし，2 = 治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
薬物治療：1 = なし，10 = 薬物治療又は非薬物治療
転帰：1 = 消失せず，2 = 消失，3 = 軽快，4 = 後遺症が残るが消失，5 = 死亡，997 = 不明
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 16 週中間集計時点でデータなし。
c) Week 5 規定来院日（Day 29）及び規定外来院日の Day 35 に 150 mg を投与したため，発現時用量は 300 mg として提示した。

### crFMF

治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象は 10 名に認められた。事象の内容は，1 名（被験者番号 1004003）では胆管結石，肝硬変，腹水，及び肉芽腫性肝疾患，1 名（被験者番号 9002003）では臍ヘルニア，鼠径ヘルニア，及び発熱，1 名（被験者番号 9005001）では蜂巣炎及び骨盤膿瘍，1 名（被験者番号 1509001）では脱水及び低カリウム血症，1 名（被験者番号 8502003）では咳嗽及び異型肺炎，1 名（被験者番号 9001003）では家族性地中海熱（2 件），以下各 1 名で臍ヘルニア，家族性地中海熱，咽頭扁桃炎，肥満であった。これらのうち，家族性地中海熱（被験者番号 1004004），咳嗽，及び異型肺炎はプラセボ投与下の発現であった。肉芽腫性肝疾患，咽頭扁桃炎，及び異型肺炎は治験薬との関連を否定されなかったが，その他の事象は治験薬との関連を否定された。家族性地中海熱（3 件），臍ヘルニア，鼠径ヘルニア，及び発熱（同一被験者に発現）では治験薬が休薬された。肉芽腫性肝疾患及び肝硬変（同一被験者に発

現）は 16 週中間集計時点で継続中であったが，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。

**Table 2-14 crFMF の重篤な有害事象の一覧（N2301 試験，SAF）**

| 二重盲検期の投与 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 発現時用量 | 事象名 (PT) | 発現日 [a] (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 150 mg q4w 継続 | BEL/1004003 | 60/F/Ca | 2 | 150 mg | 胆管結石 | 15 | 8 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | | 2 | 150 mg | 肝硬変 | 50 | — [b] | 高度 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | | 2 | 150 mg | 腹水 | 50 | 120 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 2 | 150 mg | 肉芽腫性肝疾患 | 50 | — [b] | 中等度 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | DEU/6001003 | 25/M/Ca | 2 | 150 mg | 臍ヘルニア | 53 | 261 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | ISR/9001003 | 28/M/Ca | 3 | 盲検下 | 家族性地中海熱 | 164 | 4 | 高度 | 1 | 3 | 10 | 2 |
| | | | 3 | 盲検下 | 家族性地中海熱 | 191 | 3 | 高度 | 1 | 3 | 10 | 2 |
| | ISR/9002003 | 30/M/Ca | 3 | 盲検下 | 臍ヘルニア | 141 | 69 | 中等度 | 1 | 3 | 1 | 2 |
| | | | 3 | 盲検下 | 鼡径ヘルニア | 141 | 69 | 中等度 | 1 | 3 | 1 | 2 |
| | | | 3 | 盲検下 | 発熱 | 200 | 3 | 中等度 | 1 | 3 | 1 | 2 |
| プラセボ-150 mg q4w 増量 | BEL/1004004 | 15/F/Ca | 2 | プラセボ | 家族性地中海熱 | 18 | 5 | 中等度 | 1 | 3 | 10 | 2 |
| | ESP/5504002 | 14/M/Ot | 2 | 150 mg | 咽頭扁桃炎 | 86 | 12 | 中等度 | 2 | 1 | 10 | 2 |
| | TUR/8504004 | 19/F/Ca | 2 | 150 mg | 肥満 | 91 | 152 | 中等度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | ISR/9005001 | 19/M/Ca | 3 | 盲検下 | 蜂巣炎 | 183 | 3 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 3 | 盲検下 | 骨盤膿瘍 | 183 | 3 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | ITA/1509001 | 69/F/Ca | 3 | 盲検下 | 脱水 | 168 | 10 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | | 3 | 盲検下 | 低カリウム血症 | 168 | 10 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| プラセボ継続 | TUR/8502003 | 26/F/Ca | 2 | プラセボ | 咳嗽 | 93 | 13 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 2 | プラセボ | 異型肺炎 | 104 | 6 | 高度 | 2 | 1 | 10 | 2 |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 10.1-2，5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1
性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = 白人，As = アジア人，Ot = その他
投与期：1 = スクリーニング期，2 = 二重盲検期，3 = 投与中断・投与頻度低減期
関連：1 = 関連を否定できる，2 = 関連を否定できない
処置：1 = 治験薬に対する処置なし，2 = 治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
薬物治療：1 = なし，10 = 薬物治療又は非薬物治療
転帰：1 = 消失せず，2 = 消失，3 = 軽快，4 = 後遺症が残るが消失，5 = 死亡，997 = 不明
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 16 週中間集計時点でデータなし。

### 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%（18/169 名），プラセボ投与で 7.7%（7/91 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.4）。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，プラセボ投与の総曝露期間が短いことに留意する必要があるが，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（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.11）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別で発現率が最も高かった重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症」（4.1%，7 名）であり，次いで「胃腸障害」（2.4%，4 名），「先天性，家族性および遺伝性障害」（1.8%，3 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.4）。

カナキヌマブ投与で，PT 別で 2 名以上にみられた重篤な有害事象は肺炎（1.8%，3 名），家族性地中海熱及び臍ヘルニア（各 1.2%，2 名）であり，その他の事象は 1 名のみの発現であった。これらの有害事象の詳細は，疾患別（TRAPS，HIDS，crFMF）の項に記載した。TRAPS，HIDS，crFMF の重篤な有害事象の発現時用量は，150 mg 又は 300 mg のいずれかに偏る傾向はみられず，カナキヌマブの用量との関連はみられなかった。

16 週中間集計のデータカットオフ後の最新情報として，N2301 試験で 2015 年 11 月 6 日までに新たに報告された重篤な有害事象の一覧をTable 2-15に示す。

**Table 2-15　新たに報告された重篤な有害事象の一覧（N2301 試験）**

| 年齢/性別/人種 | 事象名（PT） | 最終投与日 a) | 発現日 | 回復日 | 関連 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3/M/Ca | 家族性地中海熱 | 2015/8/21 | 2015/9/12 | 2015/9/15 | なし | 消失 |
| 不明/M/Ca | ヘルペスウイルス感染 | 2015/9/23 | 2015/10/15 | 2015/10/22 | あり | 消失 |
| 21/F/Ca | 分娩時の母体の曝露 | 不明 | 不明 | 不明 | なし | 不明 |

Source：5.3.5.3-2-SCS Appendix 2
性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝白人，As＝アジア人，Ot＝その他
a) 重篤な有害事象の発現前の最終投与日

### 2）PoC 試験

#### TRAPS（D2203 試験）

D2203 試験で報告された重篤な有害事象の一覧をTable 2-16に示す。

SAF 20 名のうち，重篤な有害事象は 7 名に発現した。2 名以上に発現した重篤な有害事象は腹痛（10.0%，2 名）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。妊娠は，被験者のパートナーの妊娠であり，選択的帝王切開で健康女児を出産した。高トリグリセリド血症は最終観察時も継続中であったが，その他の重篤な有害事象は処置なし，薬物治療，非薬物治療，又は入院加療により消失した。

**Table 2-16　重篤な有害事象の一覧（D2203 試験，SAF）**

| 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 事象名 (PT) | 発現日 a) (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 b) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0008-00001 | 17/F/Ca | 治療期 | 上気道感染 | 3 | 9 | 中等度 | なし | 3，5 |
| 0003-00012 | 39/M/Ca | 投与中断期 | 状態悪化 | 158 | 4 | 高度 | なし | 3，5 |

| 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 事象名 (PT) | 発現日 [a] (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 [b] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0003-00004 | 41/M/Ca | 長期投与期 | 心膜炎 | 245 | -[c] | 中等度 | なし | 3 |
| | | | 妊娠 | 285 | 373 | - | なし | なし |
| 0003-00005 | 49/M/Ca | 長期投与期 | 高トリグリセリド血症 | 352 | -[d] | 軽度 | なし | 3 |
| 0006-00004 | 37/M/Ca | 長期投与期 | 腹痛 | 489 | 4 | 高度 | なし | 5 |
| | | | 腸閉塞 | 489 | 4 | 高度 | なし | 3，5 |
| | | | 腹痛 | 694 | 5 | 高度 | なし | 3，5 |
| | | | 下痢 | 694 | 5 | 中等度 | なし | なし |
| | | | 腸閉塞 | 694 | 5 | 高度 | なし | 4，5 |
| | | | 嘔吐 | 694 | 5 | 中等度 | なし | なし |
| | | | 半月板損傷 | 770 | 31 | 中等度 | なし | 4，5 |
| 0006-00002 | 54/M/Ca | 長期投与期 | 腹痛 | 665 | 5 | 高度 | なし | 3，5 |
| | | | 高カリウム血症 | 1069 | 2 | 中等度 | なし | 3，4，5 |
| 0003-00010 | 77/F/Ca | 長期投与期 | 足変形 | 694 | 84 | 高度 | なし | 5 |

Source：5.3.5.2-1-D2203 試験-Listing 14.3.2-1.2
性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = 白人
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療，4 = 非薬物治療，5 = 入院
c) 1 ヵ月以内に消失した
d) 最終観察時も継続中

### HIDS（D2402 試験）

D2402 試験で報告された重篤な有害事象の一覧をTable 2-17に示す。

SAF 9 名のうち，重篤な有害事象は 4 名（14 件）に発現した。2 名以上に発現した重篤な有害事象はなく，2 件以上発現した重篤な有害事象は貧血及び肺炎（いずれも同一被験者）であった。450 mg 又は 6 mg/kg（体重 40 kg 以下）を投与した 2 名のうち 1 名（被験者番号 302）では，450 mg に増量から 18 ヵ月以上経過後に蜂巣炎を発現したが，残りの 1 名（被験者番号 103）では，重篤な有害事象は発現しなかった。いずれの重篤な有害事象も，治験薬との関連を否定され，薬物治療，非薬物治療，又は入院加療により消失した。

### Table 2-17 重篤な有害事象の一覧（D2402 試験）

| 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 事象名 (PT) | 発現日 [a] (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 [b] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 102 | 17.82/F/Ca | 長期投与期 | 汗腺炎 | 515 | 2 | 軽度 | なし | 3,5 |
| 302 | 20.76/M/Ca | 長期投与期 | 蜂巣炎 | 684 | 6 | 高度 | なし | 3 |
| 304 | 16.26/F/Ca | 治療期 | 疾患進行 | 1 | 4 | 軽度 | なし | 5 |
| | | 投与中断期 | 顎関節症候群 | 197 | 78 | 軽度 | なし | 3,5 |
| | | 長期投与期 | 頭痛 | 444 | 4 | 軽度 | なし | 5 |
| 401 | 19.95/F/Ca | 治療期 | 高血圧クリーゼ | 113 | 4 | 中等度 | なし | 3,4,5 |
| | | 治療期 | 水分過負荷 | 113 | 4 | 中等度 | なし | 3,4,5 |
| | | 治療期 | 胃腸出血 | 135 | 3 | 高度 | なし | 3,5 |
| | | 治療期 | 貧血 | 135 | 3 | 高度 | なし | 3,5 |

| 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 事象名 (PT) | 発現日 a) (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 b) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 投与中断期 | 腹膜炎 | 192 | 10 | 中等度 | なし | 3,5 |
| | | 投与中断期 | 貧血 | 192 | 2 | 中等度 | なし | 3,5 |
| | | 投与中断期 | レンサ球菌性菌血症 | 192 | 2 | 軽度 | なし | 3,5 |
| | | 投与中断期 | 肺炎 | 193 | 15 | 中等度 | なし | 3,5 |
| | | 長期投与期 | 肺炎 | 826 | 16 | 軽度 | なし | 3,5 |

Source：5.3.5.2-3-D2402 試験-Listing 14.3.2-1，Listing 16.2.4-11，Listing 16.2.5-11，Figure 9-1

性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = 白人

a) 投与開始日を Day 1 とした。

b) 0 = 処置なし，1 = 治験薬の減量又は休薬，2 = 治験薬の投与中止，3 = 薬物治療，4 = 非薬物治療，5 = 入院

### crFMF（D2204 試験，DTR01 試験）

D2204 試験では，SAF 7 名に重篤な有害事象の報告はなかった（5.3.5.2-2-D2204 試験-Listing 18）。スクリーニングで脱落し，本試験に組み入れられなかった患者 1 名に，2 件の重篤な有害事象（背部痛及び関節痛，骨盤液貯留）が報告されたが，入院加療により消失した（5.3.5.2-2-D2204 試験-Listing 23.12）。

DTR01 試験では，SAF 9 名に重篤な有害事象の報告はなかった（5.3.5.2-4-DTR01 試験-Listing 13.1）。

### 3）CAPS 併合データ

CAPS 併合データでの重篤な有害事象発現率は 14.4%（28/194 名）であった（Table 7-7）。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）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.11）。

SOC 別で発現率が最も高かった重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症」（7.2%，14 名）であり，次いで「神経系障害」（2.1%，4 名），「傷害，中毒および処置合併症」（1.5%，3 名）であった。PT 別で 2 名以上にみられた重篤な有害事象は肺炎（1.5%，3 名），回転性めまい，虫垂炎，扁桃炎，頭痛，妊娠，及び人工流産（1.0%，2 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.4）。

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，CAPS 併合カナキヌマブ投与と比べて HPF 併合カナキヌマブ投与で高かった（CAPS 併合カナキヌマブ投与で 15.9，HPF 併合カナキヌマブ投与で 30.5，以下同順）。これは家族性地中海熱（なし，2.6），高 IgD 症候群（なし，0.9），メバロン酸キナーゼ欠損症（なし，0.9）など疾患特異的な事象が HPF 併合カナキヌマブ投与のみで発現したこと，及び被験者 1 名で 3 件以上の事象を発現した被験者が 4 名（被験者番号 1004003，6002002，6009001，9002003）いたことによるものであった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.11，Listing 10.1-2）。

## 2.1.4 その他の重要な有害事象

### 2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

#### 1）N2301 試験

16 週中間集計のデータカットオフ日（2015 年 8 月 25 日，投与中断・投与頻度低減期以降のデータを含む）までに報告された投与中止に至った有害事象の一覧をTable 2-18に示す。HPF 併合データの投与中止に至った有害事象の発現率を Table 7-8 に示す。

TRAPS 患者で投与中止に至った有害事象は好中球減少症（1 名，被験者番号 6007003）であった。

HIDS 患者で投与中止に至った有害事象は，心膜炎（150-300 mg q4w 増量の 1 名，被験者番号 1501003），高 IgD 症候群（プラセボ-150-300 mg q4w 増量の 1 名，被験者番号 9501004），好中球減少症（プラセボ継続の 1 名，被験者番号 9501005）であった。

crFMF 患者では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

投与中止に至った有害事象のうち，HIDS 患者で報告された心膜炎及び好中球減少症は重篤な有害事象として報告された。好中球減少症 2 件は治験薬との関連を否定されなかったが，その他の事象は治験薬との関連を否定された。すべての事象は加療により消失した。

**Table 2-18 投与中止に至った有害事象の一覧（N2301 試験，SAF）**

| 二重盲検期の投与 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 発現時用量 | 重篤性 | 事象名 (PT) | 発現日 a) (日) | 持続期間(日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **TRAPS** | | | | | | | | | | | | | |
| 150-300 mg q4w 増量 | DEU/6007003 | 11/M/Ca | 3 | 盲検下 | No | 好中球減少症 | 169 | 27 | 軽度 | 2 | 4 | 1 | 2 |
| **HIDS** | | | | | | | | | | | | | |
| 150-300 mg q4w 増量 | ITA/1501003 | 11/M/Ca | 2 | 300 mg | Yes | 心膜炎 | 92 | 6 | 高度 | 1 | 4 | 10 | 2 |
| プラセボ-150-300 mg q4w 増量 | GBR/9501004 | 4/F/Ca | 2 | 4 mg/kg | No | 高 IgD 症候群 | 54 | 6 | 中等度 | 1 | 4 | 10 | 2 |
| プラセボ継続 | GBR/9501005 | 4/F/Ca | 2 | プラセボ | Yes | 好中球減少症 | 8 | 5 | 中等度 | 2 | 4 | 1 | 2 |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 10.1-3，5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.5-1.1
性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝白人，As＝アジア人，Ot＝その他
投与期：1＝スクリーニング期，2＝二重盲検期，3＝投与中断・投与頻度低減期，4＝非盲検期
関連：1＝関連を否定できる，2＝関連を否定できない
処置：1＝治験薬に対する処置なし，2＝治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止，997＝不明，999＝該当なし
薬物治療：1＝なし，10＝薬物治療又は非薬物治療
転帰：1＝消失せず，2＝消失，3＝軽快，4＝後遺症が残るが消失，5＝死亡，997＝不明
a) 投与開始日を Day 1 とした。

**HPF 併合データ**

HPF 併合データでの投与中止に至った有害事象の発現率は，カナキヌマブ投与で 1.8%（3/169 名），プラセボ投与で 1.1%（1/91 名）であった（Table 7-8）。

カナキヌマブ投与で，投与中止に至った有害事象の内訳は好中球減少症，心膜炎，及び高 IgD 症候群（各 0.6%，1 名）であった。

**2）PoC 試験**

PoC 試験（D2203 試験，D2402 試験，D2204 試験，及び DTR01 試験）では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった（5.3.5.2-1-D2203 試験-Table 14.3.1-1.5，5.3.5.2-3-D2402 試験-Table 14.3.2-4，5.3.5.2-2-D2204 試験-Listing 18，5.3.5.2-4-DTR01 試験-Listing 13.1）。

**3）CAPS 併合データ**

CAPS 併合データでの投与中止に至った有害事象の発現率は 3.1%（6/194 名）であった。事象の内訳はマックル・ウェルズ症候群，血清病様反応，尿路感染，妊娠時曝露，脱髄，ネフローゼ症候群，及び蛋白尿（各 0.5%，1 名）であった（Table 7-8）。

HPF 併合カナキヌマブ投与及び CAPS 併合カナキヌマブ投与の投与中止に至った有害事象の発現率は低かった。

### 2.1.4.2　休薬又は減量を要した有害事象

**1）N2301 試験**

**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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 14.3.2-1.4）。重篤な事象はなく，治験薬との関連も否定された。血清アミロイド A 蛋白増加は 16 週中間集計時点で継続中，発熱（被験者番号 2004002）は軽快であったが，その他の事象は消失した。

**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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 14.3.2-1.4）。メバロン酸キナーゼ欠損症（被験者番号 1505001）は重篤な有害事象と

して報告された。頭痛及び腹痛（いずれも被験者番号 1504003 に発現），猩紅熱，発熱，及び下痢を除き，治験薬との関連を否定された。事象はいずれも消失した。

**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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 14.3.2-1.4）。家族性地中海熱のうち 1 件（被験者番号 1004004 に発現）は重篤な有害事象として報告され，別の 1 件（被験者番号 5505001 に発現）は治験薬との関連が否定されなかった。その他に重篤な事象はなく，治験薬との関連も否定された。事象はいずれも消失した。

### 2.1.5 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評価するため，有害事象，臨床検査の結果を包括的に評価した。解析実施時点で最新の RMP Version 9.0 で，TRAPS，HIDS，FMF と同じく炎症性疾患であり周期性発熱症候群に属する CAPS の適応症で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以下の事象を評価対象とし，事象の定義はTable 1-14に示した。

- 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，CYP 450 で代謝される薬剤との相互作用

なお，N2301 試験の 16 週中間集計後に改訂された RMP Version 10.0（2016 年 2 月 24 日）では，血小板減少症，及び回転性めまい又は浮動性めまいは通常の医薬品安全性監視活動を行うこととし，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクからそれぞれ削除された。

疾患別，並びに HPF 併合データ及び CAPS 併合データの注目すべきリスクの要約をTable 2-19及びTable 2-20にそれぞれ示す。

**Table 2-19 注目すべきリスクの要約（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| | TRAPS Any ACZ N = 43 n (%) | TRAPS Placeb N = 3 n (%) | HIDS Any ACZ N = 68 n (%) | HIDS Placebo N = 4 n (%) | crFMF Any ACZ N = 58 n (%) | crFMF Placebo N = 5 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 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) |
| 日和見感染[a)] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 好中球減少 | 2 (4.7) | 0 (0.0) | 3 (4.4) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血小板減少症 | 2 (4.7) | 0 (0.0) | 2 (2.9) | 1 (25.0) | 1 (1.7) | 0 (0.0) |

| | TRAPS Any ACZ N = 43 n (%) | TRAPS Placeb N = 3 n (%) | HIDS Any ACZ N = 68 n (%) | HIDS Placebo N = 4 n (%) | crFMF Any ACZ N = 58 n (%) | crFMF Placebo N = 5 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 重要な潜在的リスク | | | | | | |
| 自己免疫反応 | 4 (9.3) | 0 (0.0) | 6 (8.8) | 1 (25.0) | 14 (24.1) | 2 (40.0) |
| ショック，アナフィラキシー | 3 (7.0) | 0 (0.0) | 2 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 肝機能障害 | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (25.0) | 2 (3.4) | 0 (0.0) |
| 回転性めまい又は浮動性めまい | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (20.0) |
| リポ蛋白代謝障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 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) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 悪性腫瘍 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 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) | 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) | 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) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.14a
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。

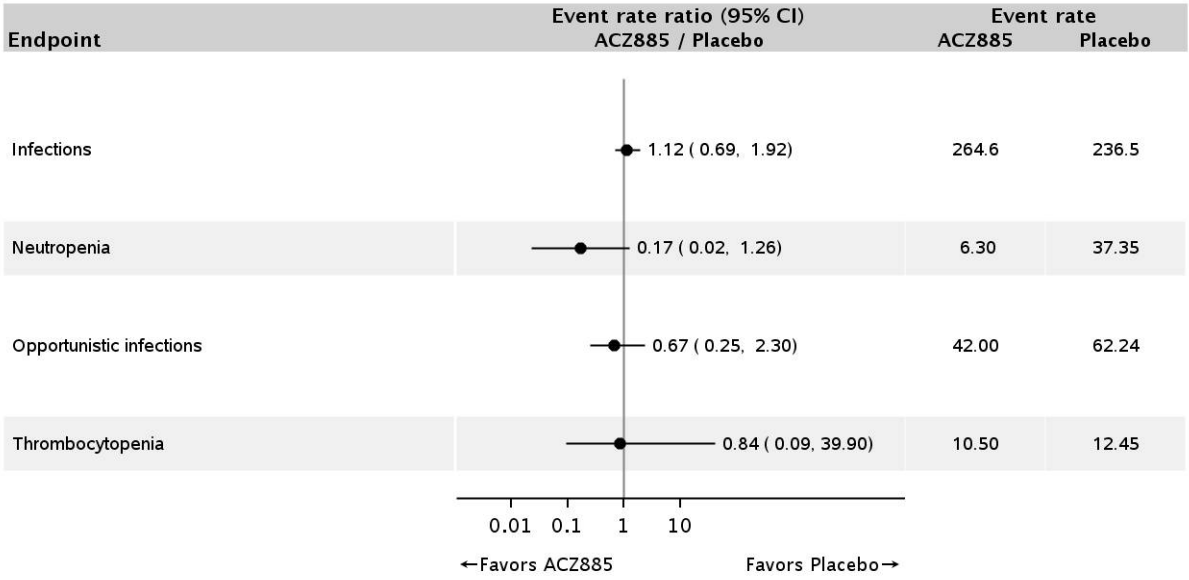
## Table 2-20 注目すべきリスクの要約（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合）

| | TRAPS ACZ885 N = 43 n (%) | TRAPS Placebo N = 24 n (%) | HIDS ACZ885 N = 68 n (%) | HIDS Placebo N = 35 n (%) | crFMF ACZ885 N = 58 n (%) | crFMF Placebo N = 32 n (%) | HPF ACZ885 N = 169 n (%) | HPF Placebo N = 91 n (%) | CAPS ACZ885 N = 194 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 重要な特定されたリスク | | | | | | | | | |
| 感染症 | 18 (41.9) | 3 (12.5) | 46 (67.6) | 6 (17.1) | 36 (62.1) | 5 (15.6) | 100 (59.2) | 14 (15.4) | 148 (76.3) |
| 日和見感染 [a)] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 好中球減少 | 3 (7.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 3 (8.6) | 1 (1.7) | 0 (0.0) | 5 (3.0) | 3 (3.3) | 3 (1.5) |
| 血小板減少症 | 3 (7.0) | 0 (0.0) | 4 (5.9) | 1 (2.9) | 4 (6.9) | 0 (0.0) | 11 (6.5) | 1 (1.1) | 30 (15.5) |
| 重要な潜在的リスク | | | | | | | | | |
| 自己免疫反応 | 3 (7.0) | 3 (12.5) | 5 (7.4) | 4 (11.4) | 14 (24.1) | 10 (31.3) | 22 (13.0) | 17 (18.7) | 10 (5.2) |
| ショック，アナフィラキシー | 3 (7.0) | 1 (4.2) | 3 (4.4) | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (3.6) | 2 (2.2) | 14 (7.2) |
| 肝機能障害 | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (2.9) | 1 (1.7) | 1 (3.1) | 3 (1.8) | 2 (2.2) | 8 (4.1) |
| 回転性めまい又は浮動性めまい | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (2.9) | 2 (3.4) | 1 (3.1) | 4 (2.4) | 2 (2.2) | 21 (10.8) |
| リポ蛋白代謝障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (2.6) |
| ワクチンとの相互作用 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 2 (1.0) |
| 悪性腫瘍 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 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) | 0 (0.0) | 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) | 0 (0.0) | 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) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.1，Table 9.1-1.2
N：TRAPS, HIDS, crFMF, HPF 併合では，二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
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。

HPF 併合カナキヌマブ投与及び HPF 併合プラセボ投与で，二重盲検期に発現した重要な特定されたリスクの総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度のリスク比（95%信頼区間）は，感染症で 1.12（0.69，1.92），日和見感染が疑われる事象（感染症判定委員会で日和見感染と認定された事象は無し）で 0.67（0.25，2.30），好中球減少関連事象で 0.17（0.02，1.26），血小板減少症関連事象で 0.84（0.09，39.90）であった（Figure 2-1）。重要な潜在的リスクでは，いずれのリスクの発現頻度のリスク比も 1 未満（範囲：0～0.67）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Figure 9.1-2）。したがって，二重盲検期に発現した重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクのうち，発現頻度のリスク比が 1 以上であったものは感染症のみであった。また，各リスクの発現頻度のリスク比は TRAPS，HIDS，crFMF で大きな違いはみられなかった。

**Figure 2-1　重要な特定されたリスクの総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度及び発現頻度のリスク比（HPF 併合：二重盲検期）**




Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Figure 9.1-1
日和見感染は疑われる事象を提示した。感染症判定委員会で日和見感染と認定された事象はなかった。

## 2.1.5.1　重要な特定されたリスク

### 2.1.5.1.1 感染症

#### 1）N2301 試験

二重盲検期の「感染症および寄生虫症」（SOC）の発現率は，TRAPS のカナキヌマブ投与で 34.9%（15/43 名），HIDS で 57.4%（39/68 名），crFMF で 39.7%（23/58 名）であり，HIDS 及び crFMF ではプラセボ継続［それぞれ 50.0%（2/4 名），20.0%（1/5 名）］より発現率が高かった。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。重症度はすべて軽度又は中等度であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.14a，Listing 16.2.7-1.1）。

重篤な有害事象はわずかであった。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 増量で結膜炎及び咽頭炎（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。TRAPS では重篤な感染症はなかった。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，処置なしで消失した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

**HPF 併合データ**

HPF 併合データでの 16 週中間集計のデータカットオフ日（2015 年 8 月 25 日，投与中断・投与頻度低減期以降のデータを含む）までの「感染症および寄生虫症」（SOC）の発現率は，プラセボ投与（15.4%，14/91 名）と比べてカナキヌマブ投与（59.2%，100/169 名）で高く，その傾向は TRAPS，HIDS，crFMF とも同様であった。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（10.7%，18 名），上気道感染（10.1%，17 名），鼻炎（7.1%，12 名），及びインフルエンザ（6.5%，11 名）であった（Table 7-9）。

総曝露期間で調整した 100 人年あたりの「感染症および寄生虫症」（primary SOC）の発現頻度は，HPF 併合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，カナキヌマブ投与により「感染症および寄生虫症」の発現頻度が高まる傾向はみられなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.10）。

**日和見感染**

感染症判定委員会で日和見感染と認定された事象はなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 12-17～Table 12-19）。

**2）CAPS 併合データ**

CAPS 併合カナキヌマブ投与の「感染症および寄生虫症」（SOC）の発現率は 76.3%（148/194 名）であった。感染症の主な内容は，鼻咽頭炎（37.1%，72 名），上気道感染（21.1%，41 名），鼻炎（17.5%，34 名），胃腸炎（12.9%，25 名），及び気管支炎（12.4%，24 名）であった（Table 7-9）。

総曝露期間で調整した 100 人年あたりの「感染症および寄生虫症」（primary SOC）の発現頻度は，CAPS 併合カナキヌマブ投与で 193.9（総曝露期間 289.33 人年，発現件数 561 件）であり，HPF 併合カナキヌマブ投与の 204.6（総曝露期間 114.85 人年，発現件数 235 件）と比べて発現頻度に大きな違いはみられなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.10）。

**日和見感染**

感染症判定委員会で日和見感染と認定された事象はなかった。

### 2.1.5.1.2 好中球減少

**1）N2301 試験**

好中球減少のリスク評価では，好中球減少関連事象の発現状況に加えて，好中球数の CTC グレードを評価した。

二重盲検期の好中球減少関連事象の発現率は，TRAPS でカナキヌマブ投与 4.7%（2/43 名），HIDS でカナキヌマブ投与 4.4%（3/68 名，このうち 2 名はプラセボ投与下の発現），プラセボ継続 25.0%（1/4 名）であり，crFMF では発現しなかった。カナキヌマブ投与で発現した事象は，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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.14a，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.5-1.1）。

臨床検査では，治験薬投与開始後に新たに認められた好中球数低値は，ほとんどがグレード 1（11.6%～12.1%）又は 2（4.7%～8.8%）で，グレード 3 は TRAPS で 2.3%（1/43 名），HIDS で 1.5%（1/68 名）に発現したのみであり，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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.8a，Listing 16.2.8-1.1a）。

**HPF 併合データ**

HPF 併合データでの好中球減少関連事象の発現率は，カナキヌマブ投与で 3.0%（5/169 名），プラセボ投与で 3.3%（3/91 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（1.8%，3 名），白血球減少症及びリンパ球減少症（各 0.6%，1 名）であった。好中球減少症はプラセボ投与でも 2 名，リンパ球減少症は 1 名に認められた（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.1）。

カナキヌマブ投与で発現した事象のうち，好中球減少症の 2 名 3 件以外は，治験薬との関連を否定された。重篤な事象はなかったが，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（Table 2-21）。

**Table 2-21 「好中球減少」の発現状況（HPF 併合：Week 16）**

| 発現時の投与 a) | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 事象名 (PT) | 発現日 b) (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **TRAPS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | DEU/6007003 | 11/M/Ca | 2 | 好中球減少症 | 29 | 29 | 軽度 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| | | | 3 | 好中球減少症 | 169 | 27 | 軽度 | 2 | 4 | 1 | 2 |
| | DEU/6001001 | 9/F/Ca | 2 | 白血球減少症 | 85 | 8 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | GBR/9501001 | 14/M/Ca | 3 | 好中球減少症 | 113 | 30 | 軽度 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| **HIDS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | ITA/1509004 | 18/F/Ca | 2 | リンパ球減少症 | 15 | 14 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| プラセボ | GBR/9501005 | 4/F/Ca | 2 | 好中球減少症 | 8 | 5 | 中等度 | 2 | 4 | 1 | 2 |
| | DEU/6007002 | 9/F/Ca | 2 | 好中球減少症 | 29 | 8 | 軽度 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| | RUS/4503004 | 21/F/Ca | 2 | リンパ球減少症 | 29 | 29 | 中等度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| **crFMF** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | ISR/9003001 | 4/M/Ca | 3 | 好中球減少症 | 128 | 9 | 中等度 | 1 | 1 | 1 | 2 |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-1，5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1
性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝白人，As＝アジア人，Ot＝その他
投与期：1＝スクリーニング期，2＝二重盲検期，3＝投与中断・投与頻度低減期
関連：1＝関連を否定できる，2＝関連を否定できない
処置：1＝治験薬に対する処置なし，2＝治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止，997＝不明，999＝該当なし
薬物治療：1＝なし，10＝薬物治療又は非薬物治療
転帰：1＝消失せず，2＝消失，3＝軽快，4＝後遺症が残るが消失，5＝死亡，997＝不明
a) 投与中断・投与頻度低減期に盲検下で発現した事象では，カナキヌマブ投与下での発現と仮定して提示した。
b) 投与開始日を Day 1 とした。

臨床検査では，治験薬投与開始後に新たに認められた好中球数低値は，ほとんどが CTC 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%（23/168 名），グレード 2 が 7.1%（12/168 名）］，グレード 3 は 1.2%（2/169 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%（1/79 名），グレード 2 が 3.8%（3/79 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（Table 7-11）。カナキヌマブ投与で発現したグレード 1 の過半数，グレード 2 のほとんど，グレード 3 のすべての異常値は消失した（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 11.1-18）。

CTC グレード 3 の異常値を発現した被験者 2 名のうち，1 名（TRAPS，被験者番号 6007003）は好中球減少症（2 件）の有害事象を発現した被験者と同一であり，CTC グレード 3 の異常値及び有害事象はいずれも消失した。残りの 1 名（HIDS，被験者 7501002）は，CTC グレード 3 の異常値は Day 57 のみの発現であったが，CTC グレード 1 又は 2 の異常値は Day 15 から Day 197 の複数の来院時に認められ，Day 225 に消失した。好中球数の減少期間中に上気道感染（Day 24～29），胃腸炎（Day 40～42），扁桃炎（Day 107～113）と複数の感染症が有害事象として報告されたが，いずれも治験薬の投与中止又は休薬あるいは減量を要することなく，数日中に消失した（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 10.1-6）。

**2）CAPS 併合データ**

好中球減少関連事象の発現率は 1.5%（3/194 名）であった。事象の内容は好中球減少症（1.0%，2 名），白血球減少症（0.5%，1 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.1）。好中球減少症 1 件以外は治験薬との関連を否定された。いずれも重篤ではなく，処置を要することなく消失した（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-1）。

臨床検査では，治験薬投与開始後に新たに認められた好中球数低値は，グレード 1 が 3.7%（7/190 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（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.1-1.1）。グレード 1，2 のほとんど，グレード 3 のすべての異常値は消失した（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 11.1-18）。

グレード 1 又は 2 の好中球数低値の異常値の発現率は，CAPS 併合カナキヌマブ投与と比べて HPF 併合カナキヌマブ投与で高かったが，グレード 3 の好中球数低値の異常値の発現は，いずれも稀であった（Table 7-11）。

### 2.1.5.1.3 血小板減少症

**1）N2301 試験**

血小板減少症のリスク評価では，血小板減少症関連事象の発現状況に加えて，血小板数の CTC グレードを評価した。

二重盲検期の血小板減少症関連事象の発現率は，TRAPS でカナキヌマブ投与 4.7%（2/43 名），HIDS でカナキヌマブ投与 2.9%（2/68 名），プラセボ継続 25.0%（1/4 名），crFMF でカナキヌマブ投与 1.7%（1/58 名）であった。発現した事象のほとんどが鼻出血，点状出血等の出血関連事象であり，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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.14a，Listing 16.2.7-1.1）。

臨床検査では，治験薬投与開始後に新たに認められた血小板数低値は，ほとんどがグレード 1（9.3%～20.6%）であり，グレード 3 は HIDS のカナキヌマブ投与で 1.5%（1/68 名）に発現した。グレード 2，グレード 4 の新たな異常値はなかった。グレード 3 の異常値は一過性であり，正常値に回復した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.8a，Listing 16.2.8-1.1a）。

**HPF 併合データ**

HPF 併合データでの血小板減少症関連事象の発現率は，カナキヌマブ投与で 6.5%（11/169 名），プラセボ投与で 1.1%（1/91 名）であり，TRAPS，HIDS，crFMF で発現の偏りはみられなかった。カナキヌマブ投与で発現した事象の内容は鼻出血（3.0%，5 名），点状出血（1.2%，2 名），尿中血陽性，骨挫傷，出血性びらん性胃炎，及び月経過多（各 0.6%，1 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.1）。重篤な事象はなく，カナキヌマブ投与で発現したいずれの事象も治験薬との関連を否定され，治験薬の投与が継続された。16 週中間集計時点で鼻出

血（被験者番号 9003002）は継続中，出血性びらん性胃炎は軽快であったが，その他のすべての事象は消失した（Table 2-22）。

**Table 2-22 「血小板減少症」の発現状況（HPF 併合：Week 16）**

| 発現時の投与 a) | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 事象名 (PT) | 発現日 b) (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **TRAPS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | CAN/2001001 | 8/M/Ca | 2 | 鼻出血 | 2 | 1 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | DEU/6007003 | 11/M/Ca | 2 | 鼻出血 | 15 | 1 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | JPN/2501001 | 16/M/As | 3 | 尿中血陽性 | 262 | 22 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| **HIDS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | CAN/2004001 | 17/F/Ca | 2 | 月経過多 | 3 | 4 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | ESP/5501004 | 15/M/Ca | 2 | 点状出血 | 43 | 53 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | ITA/1505007 | 5/M/Ca | 3 | 鼻出血 | 142 | 1 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | ITA/1505001 | 8/M/Ca | 4 | 鼻出血 | 294 | 1 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| プラセボ | FRA/5004002 | 23/M/Ca | 2 | 血性下痢 | 59 | — c) | — c) | — c) | — c) | — c) | — c) |
| **crFMF** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | FRA/5002003 | 10/M/Ca | 2 | 点状出血 | 88 | 3 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | BEL/1004003 | 60/F/Ca | 3 | 出血性びらん性胃炎 | 148 | — c) | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 3 |
| | BEL/1004004 | 15/F/Ca | 3 | 骨挫傷 | 203 | 15 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | | 3 | 骨挫傷 | 203 | 15 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | ISR/9003002 | 16/M/Ca | 3 | 鼻出血 | 254 | — c) | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 1 |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1 -Listing 9.1-1，5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1
性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝白人，As＝アジア人，Ot＝その他
投与期：1＝スクリーニング期，2＝二重盲検期，3＝投与中断・投与頻度低減期，4＝非盲検期
関連：1＝関連を否定できる，2＝関連を否定できない
処置：1＝治験薬に対する処置なし，2＝治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止，997＝不明，999＝該当なし
薬物治療：1＝なし，10＝薬物治療又は非薬物治療
転帰：1＝消失せず，2＝消失，3＝軽快，4＝後遺症が残るが消失，5＝死亡，997＝不明
a) 投与中断・投与頻度低減期に盲検下で発現した事象では，カナキヌマブ投与下での発現と仮定して提示した。
b) 投与開始日を Day 1 とした。
c) 16 週中間集計時点でデータなし。

臨床検査では，治験薬投与開始後に新たに認めら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%（42/151 名），グレード 2，3 が各 0.6%（1/169 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 4.1%（3/73 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（Table 7-11）。カナキヌマブ投与で発現したグレード 1 の約半数，グレード 2，3 のすべての異常値は消失した（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 11.1-16）。

CTC グレード 3 の異常値を発現した被験者（被験者番号 4503003）では血小板減少症関連事象の発現は認められなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-1）。

**2）CAPS 併合データ**

血小板減少症関連事象の発現率は 15.5%（30/194 名）であった。2 名以上に発現した事象は血腫（5.7%，11 名），鼻出血（5.2%，10 名），挫傷（3.6%，7 名），直腸出血及び外傷性血腫（各 1.0%，2 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.1）。2 名以上に発現した事象に重篤な事象はなく，いずれも治験薬との関連を否定され，試験期間中に消失した（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-1）。

臨床検査では，治験薬投与開始後に新たに認められた血小板数低値は，グレード 1 が 0.5%（1/193 名）であり，血小板減少はほとんど認められなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.1-1.1）。グレード 1 の異常値は消失した（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 11.1-16）。

グレード 1 の血小板数低値の異常値の発現率は，CAPS 併合カナキヌマブ投与と比べて HPF 併合カナキヌマブ投与で高かったが，グレード 2 以上の血小板数低値の異常値は，CAPS 併合カナキヌマブ投与では発現せず，HPF 併合カナキヌマブ投与でも発現は稀であった（Table 7-11）。

### 2.1.5.2 重要な潜在的リスク

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 CYP 450 で代謝される薬剤との相互作用に該当する事象は HPF 併合データ及び CAPS 併合データのいずれも認められなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2）。また，N2301 試験の SAF で，悪性腫瘍判定委員会で認定された事象はなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.9a）。

疾患別，並びに HPF 併合データ及び CAPS 併合データで発現した重要な潜在的リスクに該当する事象を以下に示す。

#### 2.1.5.2.1 ショック，アナフィラキシー

**1）N2301 試験**

二重盲検期のショック，アナフィラキシーの事象の発現率は，TRAPS のカナキヌマブ投与 7.0%（3/43 名，このうち 1 名はプラセボ投与下の発現），HIDS のカナキヌマブ投与で 2.9%（2/68 名）であり，crFMF では発現しなかった。カナキヌマブ投与下で発現した事象の内容は，TRAPS 及び HIDS のいずれも蕁麻疹及び歯肉腫脹（各 1 名）であった。重篤な事象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消失した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.14a，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.5-1.1）。

**HPF 併合データ**

HPF 併合データでのショック，アナフィラキシーの事象の発現率は，カナキヌマブ投与で 3.6%（6/169 名），プラセボ投与で 2.2%（2/91 名）であった。crFMF では発現しなかったが，TRAPS 及び HIDS での発現に偏りはみられなかった。カナキヌマブ投与で発現した事象の内容は蕁麻疹（3.0%，5 名），歯肉腫脹（1.2%，2 名），及び顔面浮腫（0.6%，1 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2）。カナキヌマブ投与で発現した事象はいずれも重篤な

ものはなく，治験薬との関連を否定された。また，いずれの被験者も治験薬の投与が継続され，処置なし又は加療により事象が消失した（Table 2-23）。

**Table 2-23 「ショック，アナフィラキシー」の発現状況（HPF 併合：Week 16）**

| 発現時の投与 a) | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 事象名 (PT) | 発現日 b) (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **TRAPS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | JPN/2501001 | 16/M/As | 2 | 歯肉腫脹 | 45 | 15 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | | 3 | 蕁麻疹 | 182 | 13 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | ITA/1505005 | 7/M/Ca | 2 | 蕁麻疹 | 105 | 3 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 3 | 顔面浮腫 | 131 | 4 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | JPN/2502001 | 19/M/As | 3 | 蕁麻疹 | 225 | 2 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| プラセボ | ESP/5503003 | 10/M/Ca | 2 | 蕁麻疹 | 32 | 2 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| **HIDS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | NLD/3501003 | 24/M/Ca | 2 | 蕁麻疹 | 21 | 10 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | CAN/2004001 | 17/F/Ca | 2 | 歯肉腫脹 | 73 | — c) | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | BEL/1002004 | 6/M/Ca | 3 | 蕁麻疹 | 134 | 1 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| プラセボ | FRA/5004002 | 23/M/Ca | 3 | 剥脱性皮膚炎 | 151 | — d) | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 3 |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-2，5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1
性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝白人，As＝アジア人，Ot＝その他
投与期：1＝スクリーニング期，2＝二重盲検期，3＝投与中断・投与頻度低減期
関連：1＝関連を否定できる，2＝関連を否定できない
処置：1＝治験薬に対する処置なし，2＝治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止，997＝不明，999＝該当なし
薬物治療：1＝なし，10＝薬物治療又は非薬物治療
転帰：1＝消失せず，2＝消失，3＝軽快，4＝後遺症が残るが消失，5＝死亡，997＝不明
a) 投与中断・投与頻度低減期に盲検下で発現した事象では，カナキヌマブ投与下での発現と仮定して提示した。なお，被験者 5004002 は二重盲検期にプラセボのみ投与されていたため（二重盲検期終了時に再燃し，投与中断・投与頻度低減期に移行），プラセボ投与下での発現と仮定して提示した。
b) 投与開始日を Day 1 とした。
c) 1 ヵ月以内に回復。
d) 16 週中間集計時点でデータなし。

### 2）CAPS 併合データ

ショック，アナフィラキシーの事象の発現率は 7.2%（14/194 名）であった。事象の内容は蕁麻疹（5.2%，10 名），咽頭浮腫，顔面腫脹，多形紅斑，及び血清病様反応（各 0.5%，1 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2）。蕁麻疹（3 名），咽頭浮腫，及び血清病様反応以外は，治験薬との関連を否定された。重篤な事象はなく，血清病様反応の 1 名が治験薬の投与を中止した。当該事象及び蕁麻疹（2 名）以外は，試験期間中に消失した（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-1）。

HPF 併合カナキヌマブ投与及び CAPS 併合カナキヌマブ投与のショック，アナフィラキシーの事象の発現率はいずれも低く，大きな違いはみられなかった。発現したほとんどの事象の重症度は軽度であり，加療により消失した。

### 2.1.5.2.2 自己免疫反応

#### 1）N2301 試験

二重盲検期の自己免疫反応の関連事象の発現率は，TRAPS でカナキヌマブ投与 9.3%（4/43 名），HIDS でカナキヌマブ投与 8.8%（6/68 名），プラセボ継続 25.0%（1/4 名），crFMF でカナキヌマブ投与 24.1%（14/58 名），プラセボ継続 40.0%（2/5 名）であった。

カナキヌマブ投与で発現した事象の内容は，TRAPS で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），HIDS では高 IgD 症候群（5 名），メバロン酸キナーゼ欠損症（1 名），家族性地中海熱（1 名），crFMF では家族性地中海熱（13 名），乾癬（1 名）であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.14a）。

#### HPF 併合データ

HPF 併合データでの自己免疫反応の関連事象の発現率は，カナキヌマブ投与で 13.0%（22/169 名），プラセボ投与で 18.7%（17/91 名）であった。過半数は crFMF で発現したが，これは家族性地中海熱（原疾患の再燃）によるものであった。TRAPS 及び HIDS での発現に偏りはみられなかった。

カナキヌマブ投与で発現した事象の内容は家族性地中海熱（7.7%，13 名），高 IgD 症候群（2.4%，4 名），腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群（1.8%，3 名），乾癬（1.2%，2 名），及びメバロン酸キナーゼ欠損症（0.6%，1 名）であった（Table 7-10）。発現した事象の多くは，原疾患の再燃によるものであり，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）CAPS 併合データ

自己免疫反応の関連事象の発現率は 5.2%（10/194 名）であった。事象の内容は，マックル・ウェルズ症候群（1.5%，3 名），ぶどう膜炎（1.0%，2 名），慢性胃炎，多発性硬化症，強皮症，汎血管炎，及びワクチン接種合併症（医師記載名：suspected adverse reaction to pneumococcus vaccination）（各 0.5%，1 名）であった（Table 7-10，5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 10.1-6）。

自己免疫反応の関連事象の発現率は，CAPS 併合カナキヌマブ投与と比べて HPF 併合カナキヌマブ投与で高かった。これは家族性地中海熱，高 IgD 症候群，腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群，及びメバロン酸キナーゼ欠損症の疾患特異的な事象が HPF 併合カナキヌマブ投与のみで発現したことによるものであった。

### 2.1.5.2.3 肝機能障害

#### 1）N2301 試験

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。肝機能障害は特定されなかった。

二重盲検期では，肝機能障害の関連事象は TRAPS 及び HIDS のカナキヌマブ投与で各 1 名，crFMF のカナキヌマブ投与で 2 名（このうち 1 名はプラセボ投与下の発現），HIDS のプラセボ継続で 1 名に発現した。カナキヌマブ投与で発現した事象の内容は，TRAPS の 1 名（150-300 mg q4w 増量）でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，HIDS の 1 名（プラセボ-150-300 mg q4w 増量）で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，及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，crFMF の 1 名（150 mg q4w 継続）で腹水，肝硬変，及び肉芽腫性肝疾患であった。腹水，肝硬変，及び肉芽腫性肝疾患（crFMF の同一被験者に発現）は重篤な有害事象として報告された。肉芽腫性肝疾患以外は治験薬との関連を否定され，いずれも治験薬の投与中止，休薬又は減量を要することはなかった。肝硬変及び肉芽腫性肝疾患は 16 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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.14a，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.5-1.1）。

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，TRAPS の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 では，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 では，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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.9a）。

**HPF 併合データ**

HPF 併合データでの肝機能障害の関連事象の発現率は，カナキヌマブ投与で 1.8%（3/169 名），プラセボ投与で 2.2%（2/91 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（1.2%，2 名），腹水，肝硬変，肉芽腫性肝疾患，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（0.6%，1 名）であり，投与中断・投与頻度低減期以降に発現した事象はなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2）。カナキヌマブ投与で発現した事象のうち，肉芽腫性肝疾患以外は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又は休薬あるいは減量はなかった。腹水，肝硬変，及び肉芽腫性肝疾患（同一被験者に発現）は重篤な有害事象として報告された。肝硬変及び肉芽腫性肝疾患は 16 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（Table 2-24）。

**Table 2-24 「肝機能障害」の発現状況（HPF 併合：Week 16）**

| 発現時の投与 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 事象名 (PT) | 発現日 a) (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **TRAPS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | JPN/2502001 | 19/M/As | 2 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 10 | 12 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| **HIDS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | BEL/1001005 | 47/F/Ca | 2 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 87 | 31 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | | 2 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 87 | 31 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | | 2 | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 87 | 31 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| プラセボ | FRA/5004002 | 23/M/Ca | 2 | トランスアミナーゼ上昇 | 67 | 18 | 中等度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| **crFMF** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | BEL/1004003 | 60/F/Ca | 2 | 腹水 | 50 | 120 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 2 | 腹水 | 50 | 120 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 2 | 肉芽腫性肝疾患 | 50 | —b) | 中等度 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | | | 2 | 肝硬変 | 50 | —b) | 高度 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| プラセボ | BEL/1001002 | 32/M/Ca | 2 | 低アルブミン血症 | 1 | 169 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-2，5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1
性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = 白人，As = アジア人，Ot = その他
投与期：1 = スクリーニング期，2 = 二重盲検期，3 = 投与中断・投与頻度低減期
関連：1 = 関連を否定できる，2 = 関連を否定できない
処置：1 = 治験薬に対する処置なし，2 = 治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
薬物治療：1 = なし，10 = 薬物治療又は非薬物治療
転帰：1 = 消失せず，2 = 消失，3 = 軽快，4 = 後遺症が残るが消失，5 = 死亡，997 = 不明
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 16 週中間集計時点でデータなし。

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 ALP 高値のグレード 1（正常値上限の 1.5 倍を超える）が 3.0%（5/167 名），ALT 高値のグレード 1（正常値上限の 3 倍を超える）が 1.8%（3/168 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 3.6%（6/168 名），グレード 2（正常値上限の 1.5 倍を超える）が 1.2%（2/169 名），プラセボ投与で総ビリルビン高値のグレード 1（正常値上限を超える）が 2.5%（2/80 名）であり，いずれも少なかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.1-1.2）。

### 2）CAPS 併合データ

肝機能障害の関連事象の発現率は 4.1%（8/194 名）であった。事象の内容は，肝機能検査異常（1.5%，3 名），トランスアミナーゼ上昇（1.0%，2 名），低アルブミン血症，中毒性肝炎，血中アルカリホスファターゼ増加，及び肝腫大（各 0.5%，1 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2）。トランスアミナーゼ上昇のうち 1 名では本事象と治験薬との関連を否定されなかったが，その他の事象は治験薬との関連を否定された。トランスアミナーゼ上昇のうち残る 1

名では，本事象が重篤な有害事象として報告された。肝機能検査異常を発現した 1 名では治験薬の投与が中止され，事象は消失した。トランスアミナーゼ上昇（2 件），低アルブミン血症，及び肝腫大は試験終了時に継続中であったが，その他の事象は消失した。薬剤誘発性肝障害は特定されなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-1）。

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%（8/188 名），グレード 2（正常値上限の 3 倍を超える）が 0.5%（1/192 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%（7/191 名），グレード 2（正常値上限の 5 倍を超える）が 2.1%（4/192 名），グレード 3（正常値上限の 10 倍を超える）が 1.0%（2/193 名），グレード 4（正常値上限の 20 倍を超える）が 0.5%（1/193 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%（5/192 名），グレード 2（正常値上限の 5 倍を超える）が 2.1%（4/193 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%（1/193 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%（11/188 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%（3/193 名），グレード 2（正常値上限の 5 倍を超える）が 1.0%（2/193 名）であり，いずれも少なかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.1-1.2）。

肝機能検査値の異常値の発現率は，HPF 併合カナキヌマブ投与及び CAPS 併合カナキヌマブ投与と比べて大きな違いはみられず，いずれも薬剤誘発性肝障害は特定されなかった。

### 2.1.5.2.4 リポ蛋白代謝障害

#### 1）N2301 試験

N2301 試験では，16 週中間集計のデータカットオフ日（2015 年 8 月 25 日，投与中断・投与頻度低減期以降のデータを含む）までにリポ蛋白代謝障害の関連事象は発現しなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2）。

#### 2）CAPS 併合データ

リポ蛋白代謝障害の関連事象の発現率は 2.6%（5/194 名）であった。事象の内容は，血中コレステロール増加（1.0%，2 名），血中トリグリセリド増加，脂質異常症，高比重リポ蛋白減少，高コレステロール血症，及び高トリグリセリド血症（各 0.5%，1 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2）。血中コレステロール増加のうち 1 件及び脂質異常症は治験薬との関連を否定されなかったが，その他の事象は治験薬との関連を否定された。重篤な事象はなく，治験薬の投与が継続された。すべての事象は試験終了時に継続中であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-1）。

## 2.1.5.2.5 回転性めまい又は浮動性めまい

### 1）N2301 試験

二重盲検期では，回転性めまい又は浮動性めまいの関連事象は，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 名に発現した。事象の内容はいずれも回転性めまいであり，HIDS のプラセボ-150-300 mg q4w 増量の 1 名では，プラセボ投与下で 1 件，カナキヌマブ投与下で 1 件の計 2 件を発現した。TRAPS では発現しなかった。カナキヌマブ投与下で発現した事象に，重篤な事象はなく，回転性めまいの 1 件は治験薬が休薬されたが，残る事象は処置なしで回復した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.14a，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.5-1.1）。

### HPF 併合データ

HPF 併合データでの回転性めまい又は浮動性めまいの関連事象の発現率は，カナキヌマブ投与で 2.4%（4/169 名），プラセボ投与で 2.2%（2/91 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回転性めまい及び浮動性めまい（各 1.2%，2 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2）。カナキヌマブ投与で発現した事象のうち，回転性めまいの 1 件は治験薬との関連を否定されなかったが，残る事象は治験薬との関連を否定された。回転性めまいの 1 件は治験薬が休薬されたが，残る事象は治験薬の投与中止又は休薬あるいは減量はなかった。重篤な事象はなく，すべての事象が消失した（Table 2-25）。

**Table 2-25 「回転性めまい又は浮動性めまい」の発現状況（HPF 併合：Week 16）**

| 発現時の投与 [a] | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 事象名 (PT) | 発現日 [b] (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **TRAPS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | NLD/3501004 | 76/F/Ca | 3 | 浮動性めまい | 138 | 1 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| **HIDS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | DEU/6002002 [c] | 14/M/Ca | 2 | 回転性めまい | 34 | 4 | 軽度 | 1 | 3 | 1 | 2 |
| プラセボ | DEU/6002002 [c] | 14/M/Ca | 2 | 回転性めまい | 15 | —[d] | 軽度 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| **crFMF** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | ISR/9003004 | 17/F/Ot | 2 | 回転性めまい | 126 | 2 | 中等度 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| | FRA/5001003 | 14/M/Ca | 3 | 浮動性めまい | 257 | 1 | 中等度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| プラセボ | FRA/5002005 | 16/F/Ca | 2 | 回転性めまい | 2 | —[d] | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 3 |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-2，5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1
性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝白人，As＝アジア人，Ot＝その他
投与期：1＝スクリーニング期，2＝二重盲検期，3＝投与中断・投与頻度低減期
関連：1＝関連を否定できる，2＝関連を否定できない
処置：1＝治験薬に対する処置なし，2＝治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止，997＝不明，999＝該当なし
薬物治療：1＝なし，10＝薬物治療又は非薬物治療
転帰：1＝消失せず，2＝消失，3＝軽快，4＝後遺症が残るが消失，5＝死亡，997＝不明
a) 投与中断・投与頻度低減期に盲検下で発現した事象では，カナキヌマブ投与下での発現と仮定して提示した。
b) 投与開始日を Day 1 とした。
c) プラセボ群にランダム化され，Day 29 にカナキヌマブ投与を開始した。
d) 16 週中間集計時点でデータなし。

**2）CAPS 併合データ**

回転性めまい又は浮動性めまいの関連事象の発現率は 10.8%（21/194 名）であった。事象の内容は回転性めまい（5.7%，11 名），浮動性めまい（5.2%，10 名），急性前庭症候群，及び頭位性回転性めまい（各 0.5%，1 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2）。回転性めまい（6 名）及び浮動性めまい（4 名）は治験薬との関連を否定されなかったが，その他の事象は治験薬との関連を否定され，すべての事象で治験薬は継続された。回転性めまい（2 名）は重篤な有害事象として報告された。回転性めまい及び浮動性めまい（各 2 名）は試験期間中に転帰は報告されなかったが，その他の事象は消失した（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-1）。

回転性めまい又は浮動性めまいの関連事象の発現率は，CAPS 併合カナキヌマブ投与と比べて HPF 併合カナキヌマブ投与で低かった。

### 2.1.5.2.6 ワクチンとの相互作用

**1）N2301 試験**

二重盲検期では，ワクチンとの相互作用に該当する事象は TRAPS，HIDS，crFMF のカナキヌマブ投与には発現しなかった。HIDS のプラセボ継続の 1 名にワクチン接種合併症［医師記載名：fever（reaction post anti flu vaccine）］が発現した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.14a, Listing 16.2.7-1.1）。

**HPF 併合データ**

HPF 併合データでのワクチンとの相互作用に該当する事象の発現率は，カナキヌマブ投与で発現なし，プラセボ投与 1.1%（1/91 名）であり，TRAPS，HIDS，crFMF ともに発現率は低かった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2）。プラセボ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：fever（reaction post anti flu vaccine）］であり，1 週間以内に消失した（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-2）。

**2）CAPS 併合データ**

CAPS 併合データでのワクチンとの相互作用に該当する事象の発現率は 1.0%（2/194 名）であった。事象の内容は，ワクチン接種合併症（医師記載名：suspected adverse reaction to pneumococcus vacination）及び泣き（医師記載名：whiny MWS related）（各 0.5%，1 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2）。いずれの事象も治験薬との関連を否定された。重篤な事象はなく，治験薬の投与が継続された。ワクチン接種合併症は約 1 週間後に消失したが，泣きは試験期間中に転帰が報告されなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-1）。

## 2.2 個別有害事象の文章による説明

安全性の評価対象とした試験で報告された死亡及び HPF の日本人被験者で報告された重篤な有害事象の叙述は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。また，すべての死亡，その他の重篤な有害事象並びにその他の重要な有害事象の叙述は，第 5 部に添付した試験総括報告書に示す。

# 3 臨床検査値の評価

本項では，評価資料とした N2301 試験の SAF のうち，ランダム化群で評価した臨床検査の臨床的に注目すべき異常値の発現結果を示す。臨床検査値の異常値の定義，統計解析手法，解析データの提示方法は1 章に示す。なお，非ランダム化群（2 歳未満，non-exon 10 crFMF）の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

## 3.1 血液学的検査

### 1）N2301 試験

疾患別及び HPF 併合データの血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値の発現率をTable 3-1～Table 3-3，及び Table 7-11 にそれぞれ示す。

### TRAPS

治験薬投与開始後に認められた血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値は，ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。カナキヌマブ投与で最も多く報告された血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値は，好酸球数高値［基準値上限の 3 倍以上（18 歳以上）又は $0.45 \times 10^9$/L 以上（18 歳未満）］が 7 名であり，次いで，白血球数低値（CTC グレード 1）が 6 名，好酸球数高値［基準値上限の 2.5 倍以上（18 歳以上）又は基準値上限の 1.1 倍以上（18 歳未満）］及び好中球数低値（CTC グレード 1）が各 5 名であった。

CTC グレード 3 の低値が好中球数で 1 名にみられた。以下に詳細を示す。

- 好中球数低値

1 名（150-300 mg q4w 増量，被験者番号 6007003）で Day 29 に CTC グレード 3 の好中球数低値（$0.7 \times 10^9$/L，基準値：1.6～$7.4 \times 10^9$/L）がみられた。本被験者は，治験薬投与前の Day 1 では正常範囲内（$2.6 \times 10^9$/L）を示したが，Day 29 に CTC グレード 3 の低値に悪化した。この悪化は一過性であり，Day 57 に正常範囲内（$2.4 \times 10^9$/L）に復した。異常値の発現時のカナキヌマブの用量は 150 mg q4w であり，治験薬は継続された。本被験者は，Day 29 に好中球減少症の有害事象を発現した。本事象は軽度であり，処置なく，Day 57 に消失した。好中球減少症と治験薬の関連は否定されなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 3-1 TRAPS の血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値の発現率（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| 検査項目<br>基準 | Any ACZ885<br>N = 43<br>n/m (%) | Placebo<br>N = 3<br>n/m (%) |
|---|---|---|
| ヘモグロビン | | |
| ≥ 20 g/L 減少 a) | 4/43 (9.3) | 0/3 (0.0) |
| リンパ球数 | | |
| < LLN | 2/43 (4.7) | 0/3 ( 0.0) |
| 好酸球数 | | |
| ≥ 2.5 × ULN（18 歳以上）又は ≥ 1.1 × ULN（18 歳未満） | 5/43 (11.6) | 0/3 (0.0) |
| ≥ 3.0 × ULN（18 歳以上）又は ≥ 0.45 × $10^9$/L（18 歳未満） | 7/43 (16.3) | 0/3 ( 0.0) |
| 好中球数 | | |
| CTC Grade 1: < LLN～1.5 × $10^9$/L | 5/43 (11.6) | 0/3 (0.0) |
| CTC Grade 2: < 1.5～1.0 × $10^9$/L | 2/43 (4.7) | 0/3 (0.0) |
| CTC Grade 3: < 1.0～0.5 × $10^9$/L | 1/43 (2.3) | 0/3 (0.0) |
| 血小板数 | | |
| CTC Grade 1: < LLN～75.0 × $10^9$/L | 4/43 (9.3) | 0/3 (0.0) |
| 白血球数 | | |
| CTC Grade 1: < LLN～3.0 × $10^9$/L | 6/43 (14.0) | 0/3 (0.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.8a
n：ベースライン後に，注目すべき異常の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数
LLN：基準値下限（lower limit normal），ULN：基準値上限（upper limit normal）
a) ベースラインからの変化

**HIDS**

治験薬投与開始後に認められた血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値は，ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。カナキヌマブ投与で最も多く報告された血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値は，白血球数低値（CTC グレード 1）が 16 名であり，次いで，血小板数低値（CTC グレード 1）が 14 名，好中球数低値（CTC グレード 1）が 8 名，リンパ球数低値（基準値下限未満）が 7 名であった。

CTC グレード 3 の低値が好中球数で 1 名，血小板数で 1 名にみられた。以下に詳細を示す。

- 好中球数低値

1 名（150 mg q4w 継続，被験者番号 7501002）で Day 57 に CTC グレード 3 の低値（0.9 × $10^9$/L，基準値：1.6～7.4 × $10^9$/L）がみられた。本被験者は，治験薬投与前の Day 1 では正常範囲内（6.0 × $10^9$/L）を示したが，Day 15（1.5 × $10^9$/L）に CTC グレード 1 に悪化し，Day 57 に CTC グレード 3（0.9 × $10^9$/L）まで悪化した。その後，Day 85 及び Day 113（いずれも 1.5 × $10^9$/L）に CTC グレード 1 に改善した。異常値の発現時のカナキヌマブの用量は 150 mg q4w であり，治験

薬は継続された。本被験者では，好中球数の減少期間中に上気道感染（Day 24～29），胃腸炎（Day 40～42），扁桃炎（Day 107～113）と複数の感染症が有害事象として報告されたが，いずれも数日中に消失した（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

- 血小板数低値

1 名（プラセボ-150-300 mg q4w 増量，被験者番号 4503003）で Day 99 に CTC グレード 3 の低値（37 × $10^9$/L，基準値：175～420 × $10^9$/L）がみられた。本被験者は，治験薬投与前の Day 1 で CTC グレード 1 の低値（133 × $10^9$/L）を示しており，Day 57 には正常範囲内（214 × $10^9$/L）に復したが，その後，Day 99 に CTC グレード 3 まで悪化した。この悪化は一過性であり，Day 105 に正常範囲内（235 × $10^9$/L）に再び復した。グレード 3 の異常値の発現時のカナキヌマブの用量は 4 mg/kg q4w であり，治験薬は継続された（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 14.3.4-1.1，Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 3-2 HIDS の血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値の発現率（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| 検査項目<br>基準 | Any<br>ACZ885<br>N = 68<br>n/m (%) | Placebo<br>N = 4<br>n/m (%) |
|---|---|---|
| ヘモグロビン | | |
| ≥ 20 g/L 減少 a) | 3/68 (4.4) | 1/4 (25.0) |
| < 100 g/L（16 歳以上）又は< 85 g/L（16 歳未満） | 1/68 (1.5) | 0/4 (0.0) |
| リンパ球数 | | |
| < LLN | 7/68 (10.3) | 0/4 (0.0) |
| 好酸球数 | | |
| ≥ 2.5 × ULN（18 歳以上）又は ≥ 1.1 × ULN（18 歳未満） | 3/68 (4.4) | 0/4 (0.0) |
| ≥ 3.0 × ULN（18 歳以上）又は ≥ 0.45 × $10^9$/L（18 歳未満） | 5/68 (7.4) | 0/4 (0.0) |
| 好中球数 | | |
| CTC Grade 1: < LLN～1.5 × $10^9$/L | 8/68 (11.8) | 0/4 (0.0) |
| CTC Grade 2: < 1.5～1.0 × $10^9$/L | 6/68 (8.8) | 1/4 (25.0) |
| CTC Grade 3: < 1.0～0.5 × $10^9$/L | 1/68 (1.5) | 0/4 (0.0) |
| 血小板数 | | |
| CTC Grade 1: < LLN～75.0 × $10^9$/L | 14/68 (20.6) | 0/4 (0.0) |
| CTC Grade 3: < 50.0～25.0 × $10^9$/L | 1/68 (1.5) | 0/4 (0.0) |
| 白血球数 | | |
| CTC Grade 1: < LLN～3.0 × $10^9$/L | 16/68 (23.5) | 1/4 (25.0) |
| CTC Grade 2: < 3.0～2.0 × $10^9$/L | 2/68 (2.9) | 0/4 (0.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.8a
n：ベースライン後に，注目すべき異常の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数
LLN：基準値下限（lower limit normal），ULN：基準値上限（upper limit normal）
a) ベースラインからの変化

### crFMF

治験薬投与開始後に認められた血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値は，すべてグレード 1 又は 2 であった。カナキヌマブ投与で最も多く報告された血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値は，血小板数低値（CTC グレード 1）が 8 名であり，次いで，好中球数低値（CTC グレード 1）が 7 名であった。

**Table 3-3 crFMF の血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値の発現率（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| 検査項目<br>基準 | Any ACZ885<br>N = 58<br>n/m (%) | Placebo<br>N = 5<br>n/m (%) |
|---|---|---|
| ヘモグロビン | | |
| ≥ 20 g/L 減少 a) | 3/58 (5.2) | 0/4 (0.0) |
| リンパ球数 | | |
| < LLN | 3/58 (5.2) | 0/4 (0.0) |
| 好酸球数 | | |
| ≥ 2.5 × ULN（18 歳以上）又は ≥ 1.1 × ULN（18 歳未満） | 2/58 (3.4) | 0/4 (0.0) |
| ≥ 3.0 × ULN（18 歳以上）又は ≥ 0.45 × $10^9$/L（18 歳未満） | 2/58 (3.4) | 0/4 (0.0) |
| 好中球数 | | |
| CTC Grade 1: < LLN～1.5 × $10^9$/L | 7/58 (12.1) | 0/4 (0.0) |
| CTC Grade 2: < 1.5～1.0 × $10^9$/L | 3/58 (5.2) | 0/4 (0.0) |
| 血小板数 | | |
| CTC Grade 1: < LLN～75.0 × $10^9$/L | 8/58 (13.8) | 0/4 (0.0) |
| 白血球数 | | |
| CTC Grade 1: < LLN～3.0 × $10^9$/L | 5/58 (8.6) | 1/4 (25.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.8a
n：ベースライン後に，注目すべき異常の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数
LLN：基準値下限（lower limit normal），ULN：基準値上限（upper limit normal）
a) ベースラインからの変化

### HPF 併合データ

HPF 併合データのカナキヌマブ投与（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）で最も発現率が高かった血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値は，血小板数低値（CTC グレード 1）が 27.8%（42/151 名）であり，次いで，白血球数低値（CTC グレード 1）が 21.4%（36/168 名），好中球数低値（CTC グレード 1）が 13.7%（23/168 名），リンパ球数低値（基準値下限未満）が 12.7%（20/158 名）であった（Table 7-11）。プラセボ投与ではほとんど（約 9 割）の被験者の曝露期間が 16 週未満と短いことに留意する必要があるが，プラセボと比べてカナキヌマブ投与でこれらの異常値の発現率が高かった。

CTC グレード 3 の低値が好中球数で 2 名，血小板数で 1 名にみられた。これら 3 名の詳細は，疾患別（TRAPS，HIDS）の項に記載した。

## 3.2 血液生化学的検査

### 1）N2301 試験

疾患別及び HPF 併合データの血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値の発現率をTable 3-4～Table 3-6，及び Table 7-12 にそれぞれ示す。

3 疾患いずれも，ランダム化群で報告された血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値はすべて CTC グレード 1 であり，グレード 2 以上の異常値はなかった。

**Table 3-4 TRAPS の血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値の発現率（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| 検査項目<br>基準 | Any ACZ885<br>N = 43<br>n/m (%) | Placebo<br>N = 3<br>n/m (%) |
|---|---|---|
| ALP | | |
| > 1.5 × ULN | 1/43 (2.3) | 0/3 (0.0) |
| 総ビリルビン | | |
| > 1 × ULN | 2/43 (4.7) | 0/3 (0.0) |
| クレアチニンクリアランス | | |
| ≥ 25%減少 a)（18 歳以上）<br>又は ≥ 25%減少 a)が 2 回以上の連続した来院でみられた場合（18 歳未満） | 3/43 (7.0) | 0/3 (0.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.9a
n：ベースライン後に，注目すべき異常の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数
ULN：基準値上限（upper limit normal）
a) ベースラインからの変化

**Table 3-5 HIDS の血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値の発現率（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| 検査項目<br>基準 | Any ACZ885<br>N = 68<br>n/m (%) | Placebo<br>N = 4<br>n/m (%) |
|---|---|---|
| ALP | | |
| > 1.5 × ULN | 1/68 (1.5) | 0/3 (0.0) |
| ALT | | |
| > 3 × ULN | 2/68 (2.9) | 0/3 (0.0) |
| 総ビリルビン | | |
| > 1 × ULN | 1/68 (1.5) | 1/3 (33.3) |
| クレアチニンクリアランス | | |
| ≥ 25%減少 a)（18 歳以上）<br>又は ≥ 25%減少 a)が 2 回以上の連続した来院でみられた場合（18 歳未満） | 1/67 (1.5) | 0/3 (0.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.9a
n：ベースライン後に，注目すべき異常の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数

ULN：基準値上限（upper limit normal）
a) ベースラインからの変化

**Table 3-6 crFMF の血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値の発現率（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| 検査項目<br>基準 | Any ACZ885<br>N = 58<br>n/m (%) | Placebo<br>N = 5<br>n/m (%) |
|---|---|---|
| ALP | | |
| > 1.5 × ULN | 2/58 (3.4) | 0/4 (0.0) |
| ALT | | |
| > 3 × ULN | 2/58 (3.4) | 0/4 (0.0) |
| 総ビリルビン | | |
| > 1 × ULN | 1/58 (1.7) | 0/4 (0.0) |
| クレアチニンクリアランス | | |
| ≥ 25%減少 a)（18 歳以上）<br>又は ≥ 25%減少 a)が 2 回以上の連続した来院でみられた場合（18 歳未満） | 1/56 (1.8) | 0/4 (0.0) |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.9a
n：ベースライン後に，注目すべき異常の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数
ULN：基準値上限（upper limit normal）
a) ベースラインからの変化

### HPF 併合データ

血液生化学的検査で臨床的に問題となる異常はみられなかった。

HPF 併合データのカナキヌマブ投与で発現率が高かった血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値は，クレアチニン増加（ベースラインから 25%以上）の 28.4%（48/169 名）であったものの，クレアチニン値が基準値上限の 3 倍以上となった被験者はなかった。その他の異常値は 5%以下の発現率であった（Table 7-12）。

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

### 1）N2301 試験

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終了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（60～89 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（30～59 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 増量で 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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.15a）。

## 3.4 尿検査

### 1）N2301 試験

ランダム化群で発現した尿検査の臨床的に注目すべき異常は，TRAPS，HIDS，及び crFMF で各 1 名又は 2 名に認められ，その内容はいずれも尿蛋白陽性であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.9a）。

### HPF 併合データ

HPF 併合データのカナキヌマブ投与で発現した尿検査の臨床的に注目すべき異常は 3%以下の発現率であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.1-1.2）。

# 4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

本項では，評価資料とした N2301 試験の SAF のうち，ランダム化群で評価したバイタルサイン及び心電図の結果を示す。異常値の定義，統計解析手法，解析データの提示方法は1 章に示す。なお，非ランダム化群（2 歳未満，non-exon 10 crFMF）の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

## 4.1 バイタルサイン

### 1）N2301 試験

#### TRAPS

カナキヌマブ投与のほとんどの被験者のバイタルサインは正常範囲で推移した。カナキヌマブ投与で最も多く報告された異常は，収縮期血圧の高値（4 名）であり，次いで，収縮期血圧の低値，脈拍数の低値（各 3 名）であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.11a）。

#### HIDS

カナキヌマブ投与のほとんどの被験者のバイタルサインは正常範囲で推移した。カナキヌマブ投与で最も多く報告された異常は，脈拍数の低値（12 名）であり，次いで，拡張期血圧の低値（7 名），拡張期血圧の高値及び収縮期血圧の低値（各 6 名），脈拍数の高値（4 名）であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.11a）。

#### crFMF

ランダム化群のカナキヌマブ投与のほとんどの被験者のバイタルサインは正常範囲で推移した。カナキヌマブ投与で最も多く報告された異常は，拡張期血圧の高値及び脈拍数の高値（各 6 名）であり，次いで，拡張期血圧の低値（5 名），収縮期血圧の低値（4 名），収縮期血圧の高値（3 名）であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.11a）。

#### HPF 併合データ

HPF 併合データのバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の発現率を Table 7-13 に示す。

HPF 併合データのカナキヌマブ投与では，ほとんどの被験者のバイタルサインは正常範囲で推移した。カナキヌマブ投与で発現率が高かったバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値は，拡張期血圧の低値（15.4%，26/169 名）であり，次いで，脈拍数の低値（14.8%，25 名），収縮期血圧の低値（10.7%，18 名）であった。

## 4.2 心電図

### 1）N2301 試験

#### TRAPS

QTc 間隔（QTcF）はほとんどの被験者で 450 msec 以下で推移した。ベースライン及び二重盲検期終了時の QTcF の平均値はカナキヌマブ投与で 390.3 msec 及び 410.2 msec，プラセボ継続で 417.7 msec 及び 428.5 msec であった。ベースライン後に新たに QTcF が 450 msec を超える高値を示した被験者は，カナキヌマブ投与ではいなかったが，プラセボ継続の 1 名にみられた。この 1 名（被験者番号 3502008）の QTcF は，ベースライン及び二重盲検期終了時にそれぞれ 433 msec 及び 454 msec であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.12a，Listing 16.2.9-1.2）。

#### HIDS

QTc 間隔（QTcF）はほとんどの被験者で 450 msec 以下で推移した。ベースライン及び二重盲検期終了時の QTcF の平均値はカナキヌマブ投与で 409.8 msec 及び 399.4 msec，プラセボ継続で 396.5 msec 及び 394.8 msec であった。ベースライン後に新たに QTcF が 450 msec を超える高値を示した被験者は，カナキヌマブ投与（150-300 mg q4w 増量）で 2 名であったが，プラセボ継続ではいなかった。これら 2 名の QTcF は，ベースライン及び二重盲検期終了時にそれぞれ 441 msec 及び 454 msec，（被験者番号 3501003），440 msec 及び 473 msec（被験者番号 6006001）であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.12a，Listing 16.2.9-1.2）。

#### crFMF

QTc 間隔（QTcF）はほとんどの被験者で 450 msec 以下で推移した。ベースライン及び二重盲検期終了時の QTcF の平均値はカナキヌマブ投与で 400.4 msec 及び 394.3 msec，プラセボ継続で 382.0 msec 及び 376.0 msec であった。ベースライン後に新たに QTcF が 450 msec を超える高値を示した被験者は，カナキヌマブ投与（150 q4w 継続）で 1 名であったが，プラセボ継続ではいなかった。この 1 名（被験者番号 8502002）の QTcF は，ベースライン及び二重盲検期終了時にそれぞれ 431 msec 及び 466 msec であった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3-1.12a，Listing 16.2.9-1.2）。

# 5 特別な患者集団及び状況下における安全性

## 5.1 内因性要因

N2301 試験の HPF 併合データ，CAPS 併合データを用いて，年齢別（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），体重別（40 kg 以下，40 kg 超），性別（男性，女性），人種別（HPF 併合：白人，黒人，アジア人，その他，CAPS 併合：白人，その他）の部分集団の有害事象を評価した。また，N2301 試験の非ランダム化群（2 歳未満，non-exon10 crFMF）での有害事象・重篤な有害事象の評価を示す。

### 5.1.1 年齢

本項では，N2301 試験の HPF 併合データ，CAPS 併合データでの年齢別の有害事象を示す。また，N2301 試験の非ランダム化群である 2 歳未満の患者で発現した有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象を示す。

#### 1）N2301 試験：HPF 併合データ

HPF 併合データでは，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 歳以上の部分集団のうち，2 歳以上 4 歳未満，65 歳以上は被験者数が 10 名未満と少なかった。

被験者数が比較的多い年齢別の部分集団（20 名以上，すなわち 6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上 65 歳未満，以下同順）での HPF 併合カナキヌマブ投与の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，それぞれ 234（71～344）日，273（61～401）日，271（111～392）日であり，いずれもほとんど（90%以上）の被験者が 16 週間以上の投与を受けた（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 7.1-1.1a）。

全体集団で発現率が高かった（10%以上）PT 別の有害事象のうち，部分集団での発現率が全体集団と比べて 5%以上高かった事象は，発熱，腹痛（いずれも 6 歳以上 12 歳未満），上気道感染（12 歳以上 18 歳未満），及び注射部位反応（18 歳以上 65 歳未満）であった。これらの事象以外では，各部分集団での発現率は全体集団と同様の傾向であった（Table 5-1）。

**Table 5-1 年齢別の有害事象発現率（HPF 併合カナキヌマブ投与で発現率 10%以上）（HPF 併合：Week 16）**

| PT | 2 歳以上 4 歳未満 ACZ885 N = 9 n (%) | 4 歳以上 6 歳未満 ACZ885 N = 17 n (%) | 6 歳以上 12 歳未満 ACZ885 N = 36 n (%) | 12 歳以上 18 歳未満 ACZ885 N = 40 n (%) | 18 歳以上 65 歳未満 ACZ885 N = 65 n (%) | 65 歳以上 ACZ885 N = 2 n (%) | 合計 ACZ885 N = 169 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 合計 | 8 (88.9) | 15 (88.2) | 31 (86.1) | 31 (77.5) | 54 (83.1) | 2 (100.0) | 141 (83.4) |
| 発熱 | 2 ( 22.2) | 5 ( 29.4) | 17 ( 47.2) | 5 ( 12.5) | 7 ( 10.8) | 0 ( 0.0) | 36 (21.3) |
| 頭痛 | 0 ( 0.0) | 4 ( 23.5) | 6 ( 16.7) | 9 ( 22.5) | 10 ( 15.4) | 1 ( 50.0) | 30 (17.8) |
| 下痢 | 1 ( 11.1) | 4 ( 23.5) | 4 ( 11.1) | 5 ( 12.5) | 7 ( 10.8) | 1 ( 50.0) | 22 (13.0) |
| 腹痛 | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.9) | 7 ( 19.4) | 4 ( 10.0) | 9 ( 13.8) | 0 ( 0.0) | 21 (12.4) |
| 注射部位反応 | 1 ( 11.1) | 1 ( 5.9) | 3 ( 8.3) | 3 ( 7.5) | 13 ( 20.0) | 0 ( 0.0) | 21 (12.4) |
| 鼻咽頭炎 | 2 ( 22.2) | 0 ( 0.0) | 4 ( 11.1) | 5 ( 12.5) | 7 ( 10.8) | 0 ( 0.0) | 18 (10.7) |
| 口腔咽頭痛 | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.9) | 5 ( 13.9) | 4 ( 10.0) | 8 ( 12.3) | 0 ( 0.0) | 18 (10.7) |
| 上気道感染 | 2 ( 22.2) | 1 ( 5.9) | 2 ( 5.6) | 7 ( 17.5) | 5 ( 7.7) | 0 ( 0.0) | 17 (10.1) |
| 関節痛 | 0 ( 0.0) | 3 ( 17.6) | 4 ( 11.1) | 2 ( 5.0) | 8 ( 12.3) | 0 ( 0.0) | 17 (10.1) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1a，Table 10.1-1.1
N：二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
PT は合計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。
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。
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。

### 2）CAPS 併合データ

年齢別の部分集団のうち，2 歳以上 4 歳未満，4 歳以上 6 歳未満，65 歳以上は被験者数が 10 名未満と少なかった。

CAPS 併合データでも HPF 併合データと同様の傾向がみられるかを評価するために，HPF 併合カナキヌマブ投与の全体集団及び CAPS 併合カナキヌマブ投与の全体集団で発現率が高かった（いずれも 10%以上）PT 別の有害事象を対象に，CAPS 併合カナキヌマブ投与で被験者数が比較的多い年齢別の部分集団（6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上 65 歳未満）での発現状況を評価した。部分集団での発現率が全体集団と比べて 5%以上高かった事象は，下痢（6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満），発熱，頭痛，口腔咽頭痛，上気道感染（いずれも 6 歳以上 12 歳未満），鼻咽頭炎，及び関節痛（いずれも 12 歳以上 18 歳未満）であった。これらのうち，発熱及び口腔咽頭痛は HPF 併合カナキヌマブ投与でも同様の傾向がみられた（発熱：6 歳以上 12 歳未満 47.2%，全体 21.3%，口腔咽頭痛：6 歳以上 12 歳未満 13.9%，全体 10.7%）が，その他の事象は HPF 併合カナキヌマブ投与の当該部分集団で発現率が高まる傾向は認められなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1a，Table 10.1-1.1）。

### 3）2 歳未満の患者

N2301 試験に 2 歳未満で組み入れられた HIDS 患者 2 名で報告された有害事象の一覧をTable 5-2に示す。

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，これら 2 事象並びに低カルシウム血症及び低リン酸血症のため，治験薬の投与が中止された。重篤な有害事象の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」の叙述に示す。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。汎血球減少症，肝不全，低カルシウム血症は 16 週中間集計時点で継続中であったが，低リン酸血症は加療により軽快した。汎血球減少症は本試験中止後の Day 111 に，肝不全は Day 252 に，それぞれ消失した。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（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.4-1.3）。

残りの 1 名（被験者番号 5003005）は下痢，生歯，アフタ性潰瘍，発熱，結膜炎，鼻咽頭炎，湿疹，血清アミロイド A 蛋白増加，好中球数増加，白血球数増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を発現した。重篤な事象はなかった。鼻咽頭炎は治験薬との関連を否定されなかったが，その他の事象は治験薬との関連を否定された。血清アミロイド A 蛋白増加は 16 週中間集計時点で継続中，アフタ性潰瘍（Day 31 発現）は 16 週中間集計時点で未報告であったが，その他の事象は処置なし又は加療により消失した。

**Table 5-2　2 歳未満の被験者で報告された有害事象の一覧（N2301 試験：Week 16, SAF）**

| 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 発現時用量 | 重篤性 | 事象名 (PT) | 発現日 [a] (日) | 持続期間(日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| JPN/2504002 | 1/M/As | 2 | 2 mg/kg q4w | Yes | 肝不全 | 16 | —[b] | 高度 | 2 | 4 | 10 | 1 |
| | | 2 | 2 mg/kg q4w | No | 低カルシウム血症 | 42 | —[c] | 軽度 | 1 | 4 | 10 | 1 |
| | | 2 | 2 mg/kg q4w | No | 低リン酸血症 | 42 | —[c] | 高度 | 2 | 4 | 10 | 3 |
| | | 2 | 2 mg/kg q4w | Yes | 汎血球減少症 | 42 | —[d] | 高度 | 2 | 4 | 1 | 1 |
| FRA/5003005 | 1/M/Ca | 2 | 2 mg/kg q4w | No | 血清アミロイド A 蛋白増加 | 1 | —[c] | 中等度 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | 2 | 2 mg/kg q4w | —[c] | 好中球数増加 | 1 | 15 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | 2 | 2 mg/kg q4w | No | 白血球数増加 | 1 | 29 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | 2 | 2 mg/kg q4w | No | 下痢 | 2 | 2 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | 2 | 2 mg/kg q4w | No | 結膜炎 | 12 | 6 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 2 | 2 mg/kg q4w | No | 生歯 | 13 | 2 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 2 | 2 mg/kg q4w | No | アフタ性潰瘍 | 14 | 3 | 中等度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | 2 | 2 mg/kg q4w | —[c] | 発熱 | 14 | 4 | 中等度 | 1 | 3 | 10 | 2 |
| | | 2 | 2 mg/kg q4w | No | 鼻咽頭炎 | 23 | 8 | 軽度 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| | | 2 | 2 mg/kg q4w | No | 発熱 | 25 | 3 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 2 | 2 mg/kg q4w | No | 下痢 | 26 | 11 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |

| 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 発現時用量 | 重篤性 | 事象名 (PT) | 発現日 a) (日) | 持続期間(日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2 | 4 mg/kg q4w | No | 湿疹 | 31 | 32 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 2 | 4 mg/kg q4w | No | アフタ性潰瘍 | 31 | —c) | 軽度 | 1 | 1 | 1 | —c) |
| | | 2 | 4 mg/kg q4w | No | 鼻咽頭炎 | 32 | 14 | 軽度 | 2 | 1 | 10 | 2 |
| | | 2 | 4 mg/kg q4w | No | 下痢 | 50 | 3 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 2 | 4 mg/kg q4w | —c) | 発熱 | 50 | 1 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 2 | 4 mg/kg q4w | No | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 58 | 25 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | 2 | 4 mg/kg q4w | —c) | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 58 | 25 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.5-1.1
性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝白人，As＝アジア人，Ot＝その他
投与期：2＝二重盲検期
関連：1＝関連を否定できる，2＝関連を否定できない
処置：1＝治験薬に対する処置なし，2＝治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止，997＝不明，999＝該当なし
薬物治療：1＝なし，10＝薬物治療又は非薬物治療
転帰：1＝消失せず，2＝消失，3＝軽快，4＝後遺症が残るが消失，5＝死亡，997＝不明
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 本試験中止後の Day 252 に消失した。
c) 16 週中間集計時点でデータなし。
d) 本試験中止後の Day 111 に消失した。

## 5.1.2 体重

### 1）N2301 試験：HPF 併合データ

体重別（40 kg 以下，40 kg 超）の部分集団での HPF 併合カナキヌマブ投与の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，それぞれ 229（71～373）日，272.5（61～401）日であり，いずれもほとんど（95%以上）の被験者が 16 週間以上の投与を受けた。総曝露期間はそれぞれ 43.67 人年，71.18 人年であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 7.1-1.1e）。

全体集団で発現率が高かった（10%以上）PT のうち，体重別（40 kg 以下，40 kg 超）の部分集団で，全体集団と比べて 5%以上発現率が高かった事象を評価した結果，40 kg 以下では発熱の発現率が高かった。また，40 kg 超では注射部位反応の発現率が 40 kg 以下の部分集団と比べて 2 倍以上高かった。発熱及び注射部位反応の他に明らかな違いがみられたものはなかった（Table 5-3）。

**Table 5-3 体重別の有害事象発現率（HPF 併合カナキヌマブ投与で発現率 10%以上）（HPF 併合：Week 16）**

| PT | 40 kg 以下 ACZ885 N = 69 n (%) | 40 kg 超 ACZ885 N = 100 n (%) | 合計 ACZ885 N = 169 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 59 ( 85.5) | 82 ( 82.0) | 141 (83.4) |
| 発熱 | 24 ( 34.8) | 12 ( 12.0) | 36 (21.3) |
| 頭痛 | 11 ( 15.9) | 19 ( 19.0) | 30 (17.8) |
| 下痢 | 9 ( 13.0) | 13 ( 13.0) | 22 (13.0) |
| 腹痛 | 9 ( 13.0) | 12 ( 12.0) | 21 (12.4) |
| 注射部位反応 | 5 ( 7.2) | 16 ( 16.0) | 21 (12.4) |
| 鼻咽頭炎 | 9 ( 13.0) | 9 ( 9.0) | 18 (10.7) |
| 口腔咽頭痛 | 5 ( 7.2) | 13 ( 13.0) | 18 (10.7) |
| 上気道感染 | 5 ( 7.2) | 12 ( 12.0) | 17 (10.1) |
| 関節痛 | 7 ( 10.1) | 10 ( 10.0) | 17 (10.1) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1e，Table 10.1-1.1
N：二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
PT は合計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。
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。
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。

HPF 併合カナキヌマブ投与で，血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値の発現状況を，体重別の部分集団で評価した。40 kg 以下，40 kg 超ともに発現率は低く，ほとんどの異常値は CTC グレード 1 であった。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），好酸球数高値（正常値上限の 2.5 倍以上；11.8%，8 名；1.0%，1 名），グレード 2 の好酸球数高値（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。グレード 3 の異常値は 40 kg 以下のみに発現し，好中球数低値が 2 名，血小板数低値が 1 名にみられた（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.1-1.1e）。

血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値は，40 kg 以下，40 kg 超ともに発現率は低く，ほとんどの異常値は CTC グレード 1 であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.1-1.2e）。

### 2）CAPS 併合データ

HPF 併合カナキヌマブ投与の全体集団及び CAPS 併合カナキヌマブ投与の全体集団で発現率が高かった（いずれも 10%以上）PT 別の有害事象を対象に，CAPS 併合カナキヌマブ投与の体重別の部分集団での発現状況を評価した。部分集団での発現率が全体集団と比べて 5%以上高かった

事象は，発熱及び上気道感染（いずれも 40 kg 以下）であった。これらのうち，発熱は HPF 併合カナキヌマブ投与でも同様の傾向がみられたが（40 kg 以下：34.8%，全体：21.3%），上気道感染は HPF 併合カナキヌマブ投与の当該部分集団で発現率が高まる傾向は認められなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1e，Table 10.1-1.1）。

### 5.1.3 性別

#### 1）N2301 試験：HPF 併合データ

性別（男性，女性）の部分集団での HPF 併合カナキヌマブ投与の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，それぞれ 266.5（61～392）日，260（72～401）日であり，いずれもほとんど（90%以上）の被験者が 16 週間以上の投与を受けた（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 7.1-1.1b）。

全体集団で発現率が高かった（10%以上）PT のうち，性別（男性，女性）の部分集団で，全体集団と比べて 5%以上発現率が高かった事象はなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1b, Table 10.1-1.1）。

#### 2）CAPS 併合データ

HPF 併合カナキヌマブ投与の全体集団及び CAPS 併合カナキヌマブ投与の全体集団で発現率が高かった（いずれも 10%以上）PT 別の有害事象を対象に，性別の部分集団での発現状況を評価した。CAPS 併合カナキヌマブ投与の部分集団での発現率が全体集団と比べて 5%以上高かった事象は頭痛（女性）であった。HPF 併合カナキヌマブ投与でも同様の傾向（女性：20.7%，全体：17.8%）がみられた（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1b，Table 10.1-1.1）。

### 5.1.4 人種

#### 1）N2301 試験：HPF 併合データ

人種別の部分集団では，白人 145 名に対し，アジア人は 8 名，その他は 16 名と少なく，黒人はいなかったため，人種別の比較は困難であった。アジア人の 8 名はすべて日本人であり，日本人集団の結果は5.3 項に示す。

全体集団で発現率が高かった（10%以上）PT のうち，被験者のほとんどを占める白人の部分集団で，全体集団と比べて 5%以上発現率が高かった事象はなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1c，Table 10.1-1.1）。

#### 2）CAPS 併合データ

人種別の部分集団では，白人 167 名に対し，その他（アジア人を含む）は 27 名と少なかったため，厳密な比較は困難であった。その他の 27 名のうち 19 名は日本人であり，日本人集団の結果は5.3 項に示す。

HPF 併合カナキヌマブ投与の全体集団及び CAPS 併合カナキヌマブ投与の全体集団で発現率が高かった（いずれも 10%以上）PT 別の有害事象を対象に，CAPS 併合カナキヌマブ投与のほとんどを占める白人の部分集団での発現状況を評価した結果，全体集団と比べて 5%以上高かった事象はみられなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1c，Table 10.1-1.1）。

### 5.1.5 ベースラインの疾患特性

N2301 試験の非ランダム化群である non-exon10 crFMF 患者で報告された有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象を以下に示す。

#### 1）non-exon10 crFMF

N2301 試験の non-exon10 crFMF 患者 2 名で報告された有害事象の一覧をTable 5-4に示す。

non-exon10 crFMF 患者 2 名のうち 1 名（被験者番号 2501003）は倦怠感，そう痒性皮疹，傾眠，薬疹，及び蕁麻疹を発現した。残りの 1 名（被験者番号 2502004）は脱水及び気管支炎を発現した。重篤な事象はなく，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。倦怠感及びそう痒性皮疹は治験薬との関連を否定されなかったが，その他の事象は治験薬との関連を否定された。すべての事象は，処置なし又は加療により消失した。

**Table 5-4 non-exon10 crFMF で報告された有害事象の一覧（N2301 試験：Week 16，SAF）**

| 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 発現時用量 | 重篤性 | 事象名 (PT) | 発現日 a) (日) | 持続期間(日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| JPN/2501003 | 20/F/As | 2 | 150 mg q4w | No | 倦怠感 | 6 | 49 | 軽度 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| | | 2 | 150 mg q4w | — b) | そう痒性皮疹 | 6 | 30 | 軽度 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| | | 2 | 150 mg q4w | No | 傾眠 | 6 | 49 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | 2 | 150 mg q4w | No | 薬疹 | 20 | 25 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 2 | 150 mg q4w | No | 蕁麻疹 | 21 | 14 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| JPN/2502004 | 29/F/As | 2 | 150 mg q4w | No | 脱水 | 70 | 1 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 2 | 150 mg q4w | No | 気管支炎 | 106 | 8 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |

Source：5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.5-1.1
性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = 白人，As = アジア人，Ot = その他
投与期：2 = 二重盲検期
関連：1 = 関連を否定できる，2 = 関連を否定できない
処置：1 = 治験薬に対する処置なし，2 = 治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
薬物治療：1 = なし，10 = 薬物治療又は非薬物治療
転帰：1 = 消失せず，2 = 消失，3 = 軽快，4 = 後遺症が残るが消失，5 = 死亡，997 = 不明
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 16 週中間集計時点でデータなし。

## 5.2 外因性要因

N2301 試験の HPF 併合データ，CAPS 併合データを用いて，地域別（北米，日本，その他）の部分集団の有害事象を評価した。

### 5.2.1 地域

#### 1）N2301 試験：HPF 併合データ

北米，日本，その他の部分集団のうち，北米は 7 名，日本は 8 名と少なかったため，地域別の比較は困難であった。日本の 8 名はすべて日本人であり，日本人集団の結果は5.3 項に示す。

全体集団で発現率が高かった（10%以上）PT のうち，被験者のほとんどを占めるその他の部分集団で，全体集団と比べて 5%以上発現率が高かった事象はなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1d，Table 10.1-1.1）。

#### 2）CAPS 併合データ

北米，日本，その他の部分集団のうち，日本は 19 名と少なかったため，厳密な比較は困難であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1d）。日本の 19 名はすべて日本人であり，日本人集団の結果は5.3 項に示す。

## 5.3 日本人集団

本項では，N2301 試験の HPF 併合データ，CAPS 併合データを用いて，日本人被験者の安全性の結果を要約する。併合解析に含まれなかった N2301 試験の 2 歳未満の患者 2 名及び non-exon10 crFMF 患者 2 名の結果は，5.1.1 項及び5.1.5 項にそれぞれ示した。

日本人被験者数は少数であり，厳密な評価はできないが，日本人被験者の安全性成績は，全体集団で得られた内容と大きく異なるものではなかった。

#### 1）N2301 試験：HPF 併合データ

HPF 併合データで SAF の対象となった日本人被験者 8 名の安全性の結果を要約する。

8 名の内訳は，TRAPS が 6 名，HIDS が 1 名，crFMF が 1 名であった。8 名のうち 2 名はランダム化時にカナキヌマブ群に割り付けられ，残りの 6 名はランダム化時にプラセボ群に割り付けられたものの再燃後にカナキヌマブの投与を受けた。したがって，日本人被験者 8 名全員がカナキヌマブ投与の解析に含まれた。8 名全員が二重盲検期を完了した（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 6.2-1.2）。

カナキヌマブ投与 8 名の治験薬投与期間［中央値（最小値～最大値），以下同様］は 296.5（162～373）日であり，全体集団［260（61～401）日］と大きな違いはみられなかった。プラセボ投与 6 名では，すべて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，治験薬投与期間は 13.0（7～14）日であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 7.1-1.1，Table 7.2-1.1）。

被験者背景は，全体集団と比べて，大きな違いは認められなかった。カナキヌマブ投与 8 名の年齢は 18.5（5～28）歳であり，3 名が 18 歳未満であった。体重は 57.7（15.1～91.6） kg であり，

40 kg 以下は 3 名であった。性別は女性が 5 名であった。二重盲検期のカナキヌマブ累積投与量が 600 mg を超えた被験者は 1 名であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 6.2-1.4）。

カナキヌマブ投与（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）の 8 名全員で有害事象が発現した（Table 5-5）。プラセボ投与の 6 名では発現しなかったものの，総曝露期間はカナキヌマブ投与で 6.02 人年，プラセボ投与で 0.19 人年とプラセボ投与で短く，カナキヌマブ投与とプラセボ投与の比較は困難である（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 7.2-1.1）。

HPF 併合データの日本人集団で，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.2-1.4，Table 10.2-1.6）。

**Table 5-5　有害事象の要約（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合，日本人被験者）**

| | HPF ACZ885 N = 8 n (%) | HPF Placebo N = 6 n (%) | CAPS ACZ885 N = 19 n (%) |
|---|---|---|---|
| 有害事象 | 8 (100.0) | 0 (0.0) | 19 (100.0) |
| 副作用 | 4 ( 50.0) | 0 (0.0) | 16 ( 84.2) |
| 重篤な有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 ( 26.3) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.2-1.1，Table 10.2-1.4，Table 10.2-1.6，Table 10.2-1.7

HPF 併合カナキヌマブ投与で，SOC 別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」及び「胃腸障害」（いずれも 62.5%，5 名）であり，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」（いずれも 37.5%，3 名）であった（Table 5-6）。

**Table 5-6　SOC 別の有害事象発現率（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合，日本人被験者）**

| SOC | HPF ACZ885 N = 8 n (%) | HPF Placebo N = 6 n (%) | CAPS ACZ885 N = 19 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 8 (100.0) | 0 (0.0) | 19 (100.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (62.5) | 0 (0.0) | 19 (100.0) |
| 胃腸障害 | 5 (62.5) | 0 (0.0) | 13 (68.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (37.5) | 0 (0.0) | 12 (63.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (37.5) | 0 (0.0) | 4 (21.1) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 8 (42.1) |
| 臨床検査 | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) |
| 眼障害 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 5 (26.3) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 5 (26.3) |
| 耳および迷路障害 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 4 (21.1) |
| 神経系障害 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 4 (21.1) |

| SOC | HPF ACZ885 N = 8 n (%) | HPF Placebo N = 6 n (%) | CAPS ACZ885 N = 19 n (%) |
|---|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 3 (15.8) |
| 免疫系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) |
| 血管障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 心臓障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.2-1.1
N：HPF 併合では，二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
SOC は HPF 併合カナキヌマブ投与の発現率の降順，次いで CAPS 併合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。
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。

HPF 併合カナキヌマブ投与で，PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎，口腔咽頭痛，及び蕁麻疹（各 2 名）であり，全体集団で報告された事象と同様であった（Table 5-7）。

眼瞼炎，注射部位反応，上気道感染，頭痛，及び筋力低下（各 1 名）は治験薬との関連を否定されなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.2-1.7）。

**Table 5-7 PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で 2 名以上に発現）（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合，日本人被験者）**

| PT | HPF ACZ885 N = 8 n (%) | HPF Placebo N = 6 n (%) | CAPS ACZ885 N = 19 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 8 (100.0) | 0 (0.0) | 19 (100.0) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 10 (52.6) |
| 蕁麻疹 | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) |
| 口腔咽頭痛 | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 上気道感染 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 14 (73.7) |
| 胃腸炎 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 7 (36.8) |
| 齲歯 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 3 (15.8) |
| 湿疹 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 3 (15.8) |
| アフタ性潰瘍 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| インフルエンザ | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 頭痛 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 喘息 | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 口内炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (26.3) |
| 副鼻腔炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (26.3) |
| 下痢 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) |

| PT | HPF ACZ885 N = 8 n (%) | HPF Placebo N = 6 n (%) | CAPS ACZ885 N = 19 n (%) |
|---|---|---|---|
| 中耳炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) |
| 季節性アレルギー | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) |
| 気管支炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) |
| 鼻漏 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 感音性難聴 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 霰粒腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 上腹部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 嘔吐 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 結膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 麦粒腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 膿痂疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 急性中耳炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 肺炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| アレルギー性咳嗽 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| ざ瘡 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 皮膚乾燥 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 汗疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |
| 高血圧 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.2-1.1
N：HPF 併合では，二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
PT は HPF 併合カナキヌマブ投与の発現率の降順，次いで CAPS 併合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。
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。

HPF 併合カナキヌマブ投与で発現した重要な特定されたリスクの定義（Table 1-14）に該当する事象は，リスクカテゴリー「感染症」の鼻咽頭炎（2 名），上気道感染，胃腸炎，インフルエンザ，口腔ヘルペス，咽頭炎（各 1 名），「血小板減少症」の尿中血陽性（1 名）であった。重要な潜在的リスクの定義に該当する事象は，「ショック，アナフィラキシー」の蕁麻疹（2 名），歯肉腫脹（1 名），「肝機能障害」のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 名）であった（Table 5-8）。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（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.2-1.1，Table 9.2-1.2）。

**Table 5-8 注目すべきリスクの要約（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合，日本人被験者）**

| | TRAPS ACZ885 N = 6 n (%) | TRAPS Placebo N = 4 n (%) | HIDS ACZ885 N = 1 n (%) | HIDS Placebo N = 1 n (%) | crFMF ACZ885 N = 1 n (%) | crFMF Placebo N = 1 n (%) | HPF ACZ885 N = 8 n (%) | HPF Placebo N = 6 n (%) | CAPS ACZ885 N = 19 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **重要な特定されたリスク** | | | | | | | | | |
| **感染症** | 3 ( 50.0) | 0 (0.0) | 1 (100.0) | 0 (0.0) | 1 (100.0) | 0 (0.0) | 5 ( 62.5) | 0 (0.0) | 19 (100.0) |
| 鼻咽頭炎 | 1 ( 16.7) | 0 (0.0) | 1 (100.0) | 0 (0.0) | 0 ( 0.0) | 0 (0.0) | 2 ( 25.0) | 0 (0.0) | 10 ( 52.6) |
| 上気道感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (100.0) | 0 (0.0) | 1 ( 12.5) | 0 (0.0) | 14 ( 73.7) |
| 胃腸炎 | 1 ( 16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 12.5) | 0 (0.0) | 7 ( 36.8) |
| インフルエンザ | 1 ( 16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 12.5) | 0 (0.0) | 2 ( 10.5) |
| 口腔ヘルペス | 1 ( 16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (100.0) | 0 (0.0) | 1 ( 12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 副鼻腔炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 ( 26.3) |
| 中耳炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 ( 21.1) |
| 気管支炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 ( 15.8) |
| 結膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 ( 10.5) |
| 麦粒腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 ( 10.5) |
| 膿痂疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 ( 10.5) |
| 急性中耳炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 ( 10.5) |
| 肺炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 ( 10.5) |
| 虫垂炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| 慢性胃炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| 感染性湿疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| エプスタイン・バーウイルス感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| 手足口病 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| 単純ヘルペス | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| 帯状疱疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| 無菌性髄膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| ムンプス性髄膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| 伝染性軟属腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| 爪カンジダ症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| 外耳炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| 耳下腺炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| パルボウイルス感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| 気道感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| 皮膚感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| 水痘 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 5.3) |
| **日和見感染** [a)] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **好中球減少** | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **血小板減少症** | 1 ( 16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 12.5) | 0 (0.0) | 2 ( 10.5) |
| 尿中血陽性 | 1 ( 16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) |
| 鼻出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) |
| **重要な潜在的リスク** | | | | | | | | | |

| | TRAPS ACZ885 N = 6 n (%) | TRAPS Placebo N = 4 n (%) | HIDS ACZ885 N = 1 n (%) | HIDS Placebo N = 1 n (%) | crFMF ACZ885 N = 1 n (%) | crFMF Placebo N = 1 n (%) | HPF ACZ885 N = 8 n (%) | HPF Placebo N = 6 n (%) | CAPS ACZ885 N = 19 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **悪性腫瘍** | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **ショック，アナフィラキシー** | 2 ( 33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 ( 25.0) | 0 (0.0) | 4 ( 21.1) |
| 蕁麻疹 | 2 ( 33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 ( 25.0) | 0 (0.0) | 3 ( 15.8) |
| 歯肉腫脹 | 1 ( 16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 多形紅斑 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) |
| **自己免疫反応** | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 ( 10.5) |
| 慢性胃炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) |
| 汎血管炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) |
| **肝機能障害** | 1 ( 16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **リポ蛋白代謝障害** | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **回転性めまい又は浮動性めまい** | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) |
| 浮動性めまい | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) |
| **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) | 0 (0.0) | 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) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 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) | 0 (0.0) | 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) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.2-1.1，Table 9.2-1.2
N：HPF 併合では，二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
a) 感染症判定委員会で日和見感染と認定された事象

PT は HPF 併合カナキヌマブ投与の発現率の降順，次いで CAPS 併合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。
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。

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，好中球数減少（CTC グレード 2）及び白血球数減少（CTC グレード 1）（各 2 名）であった。CTC グレード 3 以上の異常値は発現しなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.2-1.1）。

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はなかった。CTC グレード 3 以上の異常値は発現しなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.2-1.2）。

バイタルサイン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，拡張期血圧の高値［ベースライン時と比べ 25%以上上昇（18 歳以上），又はベースライン時と比べ 20 mmHg を超える上昇かつ基準値上限を超える高値（18 歳未満）］（4 名）であった（5.3.5.3-1-SCS Appendix 1-Table 12.2-1.1）。

心電図でベースライン後，二重盲検期中に新たに QTcF が 450 msec を超える高値を示した被験者はなかった（5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.9-1.2）。

### 2）CAPS 併合データ

CAPS 併合データで SAF の対象となった日本人被験者 19 名の安全性の結果を要約する。

カナキヌマブ投与 19 名の治験薬投与期間［中央値（最小値～最大値），以下同様］は 763（59～817）日であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 7.2-1.1）。

年齢は 14（2～48）歳であり，約 8 割（15 名）が 18 歳未満であった。体重は 25.6（9.6～51.4） kg であり，約 7 割（14 名）は 40 kg 以下であった。男性（12 名）がやや多かった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 6.2-1.4）。

カナキヌマブ投与の 19 名全員で有害事象が発現した。SOC 別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」（100.0%，19 名）であり，次いで「胃腸障害」（68.4%，13 名），「皮膚および皮下組織障害」（63.2%，12 名），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（42.1%，8 名）であった（Table 5-6）。

PT 別で 3 名以上に発現した有害事象は上気道感染（14 名），鼻咽頭炎（10 名），胃腸炎（7 名），口内炎，副鼻腔炎（各 5 名），下痢，中耳炎（各 4 名），アレルギー性結膜炎，齲歯，季節性アレルギー，気管支炎，咳嗽，鼻漏，湿疹，蕁麻疹（各 3 名）であった（Table 5-7）。CAPS 併合カナキヌマブ投与の日本人集団と比べて，HPF 併合カナキヌマブ投与の日本人集団のみで発現した事象はなかった。

CAPS 併合カナキヌマブ投与の日本人集団で，死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 6.2-1.1，Table 10.2-1.6）。重篤な有害事象は 5 名に発現した。事象の内容は，洞房ブロック，虫垂炎，エプスタイン・バーウイルス感染，帯状疱疹，ムンプス性髄膜炎，パルボウイルス感染，肺炎，上気道感染，頭痛，喘息（各 1 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.2-1.4）。

PT 別で 2 名以上に発現した副作用は上気道感染，鼻咽頭炎（各 5 名），口内炎（3 名），胃腸炎，アレルギー性結膜炎，嘔吐，気管支炎，肺炎，蕁麻疹（各 2 名）であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.2-1.7）。

重要な特定されたリスクの定義（Table 1-14）に該当する事象は，リスクカテゴリー「感染症」では 19 名全員に発現し，2 名以上に発現した事象の内訳は上気道感染（14 名），鼻咽頭炎（10 名），胃腸炎（7 名），副鼻腔炎（5 名），中耳炎（4 名），気管支炎（3 名），インフルエンザ，結膜炎，麦粒腫，膿痂疹，急性中耳炎，肺炎（各 2 名）であった。「血小板減少症」では挫傷，鼻出血（各 1 名）が発現した（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.2-1.1）。重要な潜在的リスクの定義に該当する事象は，「ショック，アナフィラキシー」の蕁麻疹（3 名），多形紅斑（1 名），「自己免疫反応」の慢性胃炎，汎血管炎（各 1 名），「回転性めまい又は浮動性めまい」の浮動性めまい（1 名）に発現した。CAPS 併合カナキヌマブ投与の日本人集団と比べて，HPF 併合カナキヌマブ投与の日本人集団のみで発現した事象は，口腔ヘルペス，咽頭炎，尿中血陽性，歯肉腫脹，及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 1 名）であった（Table 5-8）。

## 5.4 薬物相互作用

外国人健康被験者を対象に実施した A2106 試験では，カナキヌマブはインフルエンザワクチン及び髄膜炎ワクチンの免疫反応に影響を与えなかった（1.13.1-1-2.7.4-5.3 項）。

N2301 試験では試験中の生ワクチン接種を禁止しており，16 週中間集計時点でカナキヌマブ投与中に生ワクチンを接種した経験はない。なお，生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため，生ワクチン接種は行わないよう，添付文書案で注意喚起した。

市販後の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，CYP 450 で代謝される薬剤との相互作用の情報は，6.3.1.2 項に示す。

## 5.5 妊娠及び授乳時の使用

### （1）妊婦

#### 臨床

N2301 試験では妊娠の報告はなかった。PoC 試験（DTR01 試験）で crFMF に 1 名の妊娠が報告され，帝王切開で健康女児を出産した（5.3.5.2-4-DTR01 試験-Table 7.1，14.3.3 項）。

CAPS 併合では妊娠又は妊娠時曝露が 3 名，父親経由の曝露，体液を介した曝露が各 1 名に報告された。妊娠の転帰は，妊娠及び妊娠時曝露が報告された 2 名では人工流産，父親経由の曝露が報告された 1 名ではパートナーの自然流産であった（5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.3，Listing 10.1-6）。体液を介した曝露が報告された 1 名では，被験者の妻が選択的帝王切開で新生児を出産した。新生児のアプガースコアは正常であった。妊娠時曝露が報告された残りの 1 名では，普通分娩により健康男児を出産した。新生児の異常はなかった（1.13.1-1-5.3.5.2-1-14.3.3 項）。

市販後の情報は6.3.1.5 項に示す。

#### 非臨床

胚・胎児の発生に関する動物試験（マーモセット）を実施し，カナキヌマブの胎盤通過性を評価した結果，カナキヌマブの胎児への移行が認められた（1.13.1-1-2.6.4-4.1.1 項）。

### （2）授乳婦

#### 臨床

授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 非臨床

出生前及び出生後の発生並びに母胎の機能に関する動物試験（マウス）を実施し，妊娠中及び授乳期に，マウス由来の抗マウス IL-1β モノクローナル抗体を投与した結果，同抗体のマウス新生児への移行が認められた（1.13.1-1-2.6.4-4.1.2 項）。

## 5.6 過量投与

N2301 試験では，16 週中間集計時点で過量投与の報告はない。

市販後の情報は6.3.1.3 項に示す。

## 5.7 薬物乱用

薬物乱用に関する特別な臨床試験は実施していない。また，PSUR 12 の調査期間である 2015 年 6 月 30 日までに，薬物乱用の報告はない。

## 5.8 離脱症状及び反跳現象

PSUR 12 の調査期間である 2015 年 6 月 30 日までに，離脱症状及び反跳現象の報告はない。

## 5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響を検討する臨床試験は実施していない。「回転性めまい又は浮動性めまい」の N2301 試験及び CAPS 併合データでの検討結果は2.1.5.2.5 項に示す。

## 5.10 長期投与時の安全性データ（N2301 試験）

本項には，N2301 試験の 40 週中間集計の結果を示す。なお，他試験から切替えの TRAPS の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

### 5.10.1 曝露状況

#### 5.10.1.1 被験者の内訳

N2301 試験の投与中断・投与頻度低減期の疾患別（TRAPS，HIDS，crFMF）及び HPF 併合データの被験者の内訳を，Table 5-9～Table 5-11及び Table 7-23 にそれぞれ示す。各試験の被験者の内訳は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

**TRAPS**

投与中断・投与頻度低減期には，二重盲検期を完了した 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，SAF に組み入れられた（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-2.2b）。

投与中断・投与頻度低減期に移行した 42 名のうち 38 名が投与中断・投与頻度低減期を完了し，4 名が投与中断・投与頻度低減期を中止した。中止理由は，効果不十分が 2 名（600 mg 未満，600 mg 以上 1200 mg 未満の各 1 名），有害事象が 1 名（600 mg 以上 1200 mg 未満），治験担当医師の判断が 1 名（150 mg q8w 継続）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た。

**Table 5-9 TRAPS の被験者の内訳（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| | 再ランダム化時の投与群 | | 増量なし | | Week 17-40 の累積投与量 | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q8w | Placebo | 150 mg q8w | Placebo | < 600 mg | 600 mg- < 1200 mg | ≥ 1200 mg | |
| | N = 4 n (%) | N = 5 n (%) | N = 4 n (%) | N = 3 n (%) | N = 17 n (%) | N = 18 n (%) | N = 0 n (%) | N = 42 n (%) |
| 投与中断・投与頻度低減期完了 | 3 ( 75.0) | 5 (100.0) | 3 ( 75.0) | 3 (100.0) | 16 ( 94.1) | 16 ( 88.9) | 0 (—) | 38 ( 90.5) |
| 投与中断・投与頻度低減期中止 | 1 ( 25.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 25.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.9) | 2 ( 11.1) | 0 (—) | 4 ( 9.5) |
| 非盲検期に移行 | 3 ( 75.0) | 5 (100.0) | 3 ( 75.0) | 3 (100.0) | 16 ( 94.1) | 15 ( 83.3) | 0 (—) | 37 ( 88.1) |
| 中止理由 | | | | | | | | |
| 有害事象 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.6) | 0 (—) | 1 ( 2.4) |
| 効果不十分 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.9) | 1 ( 5.6) | 0 (—) | 2 ( 4.8) |
| 治験担当医師の判断 | 1 ( 25.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 25.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 (—) | 1 ( 2.4) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-1.2b
Total の N は，「増量なし」及び「Week 17-40 の累積投与量」に該当する被験者数の合計

### HIDS

投与中断・投与頻度低減期には，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，SAF に組み入れられた（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-2.2b）。

投与中断・投与頻度低減期に移行した 66 名のうち 65 名が投与中断・投与頻度低減期を完了し，1 名（600 mg 未満）が投与中断・投与頻度低減期を中止した。中止理由は効果不十分であった。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。

**Table 5-10 HIDS の被験者の内訳（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| | 再ランダム化時の投与群 | | 増量なし | | Week 17-40 の累積投与量 | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q8w | Placebo | 150 mg q8w | Placebo | < 600 mg | 600 mg- < 1200 mg | ≥ 1200 mg | |
| | N = 6 n (%) | N = 7 n (%) | N = 3 n (%) | N = 2 n (%) | N = 14 n (%) | N = 33 n (%) | N = 14 n (%) | N = 66 n (%) |
| 投与中断・投与頻度低減期完了 | 6 (100.0) | 7 (100.0) | 3 (100.0) | 2 (100.0) | 13 ( 92.9) | 33 (100.0) | 14 (100.0) | 65 ( 98.5) |
| 投与中断・投与頻度低減期中止 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 7.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) |
| 非盲検期に移行 | 6 (100.0) | 7 (100.0) | 3 (100.0) | 2 (100.0) | 13 ( 92.9) | 33 (100.0) | 14 (100.0) | 65 ( 98.5) |
| 中止理由 | | | | | | | | |
| 効果不十分 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 7.1) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-1.2b
Total の N は，「増量なし」及び「Week 17-40 の累積投与量」に該当する被験者数の合計

### crFMF

投与中断・投与頻度低減期には，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，SAF に組み入れられた（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-2.2b）。

投与中断・投与頻度低減期に移行した 59 名のうち 57 名が投与中断・投与頻度低減期を完了し，2 名が投与中断・投与頻度低減期を中止した。中止理由は，被験者又は代諾者の申し出による中止（1200 mg 以上），治験担当医師の判断（600 mg 未満）が各 1 名であった。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。

**Table 5-11　crFMF の被験者の内訳（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| | 再ランダム化時の投与群 | | 増量なし | | Week 17-40 の累積投与量 | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q8w | Placebo | 150 mg q8w | Placebo | < 600 mg | 600 mg- < 1200 mg | ≥ 1200 mg | |
| | N = 9<br>n (%) | N = 10<br>n (%) | N = 7<br>n (%) | N = 3<br>n (%) | N = 27<br>n (%) | N = 16<br>n (%) | N = 5<br>n (%) | N = 59*<br>n (%) |
| 投与中断・投与頻度低減期完了 | 9 (100.0) | 10 (100.0) | 7 (100.0) | 3 (100.0) | 26 ( 96.3) | 16 (100.0) | 4 ( 80.0) | 57 ( 96.6) |
| 投与中断・投与頻度低減期中止 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 20.0) | 2 ( 3.4) |
| 非盲検期に移行 | 9 (100.0) | 10 (100.0) | 7 (100.0) | 3 (100.0) | 26 ( 96.3) | 16 (100.0) | 4 ( 80.0) | 57 ( 96.6) |
| 中止理由 | | | | | | | | |
| 治験担当医師の判断 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.7) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| 被験者又は代諾者の申し出による中止 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 20.0) | 1 ( 1.7) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-1.2b
Total の N は，「増量なし」及び「Week 17-40 の累積投与量」に該当する被験者数の合計
*：二重盲検期に非寛解例であった 1 名が，投与中断・投与頻度低減期に誤ってプラセボに再ランダム化された。本被験者は，二重盲検期のカナキヌマブ寛解例ではないため，再ランダム化時の投与群に含めていない。

### HPF 併合データ

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 に組み入れられた。カナキヌマブ投与の 9 割以上（92.7%，179/193 名）の被験者が投与中断・投与頻度低減期を完了した。投与中断・投与頻度低減期までに中止したカナキヌマブ投与 14 名の中止理由は，効果不十分（6 名）が最も多く，次いで有害事象（4 名），治験担当医師の判断，及び被験者又は代諾者の申し出による中止（各 2 名）であった。TRAPS，HIDS，crFMF の疾患別で異なる傾向は，特にみられなかった（Table 7-23）。

**2 歳未満**

2 歳未満の患者 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た。この被験者は，投与中断・投与頻度低減期を完了し，非盲検期に移行した（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-1.2e）。

**non-exon10 crFMF**

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た。この 2 名は，投与中断・投与頻度低減期を完了し，非盲検期に移行した（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.1-1.2e）。

### 5.10.1.2 総合的な曝露の程度

N2301 試験の投与中断・投与頻度低減期の疾患別の治験薬投与期間をTable 5-12～Table 5-14に，HPF 併合データの治験薬投与期間を Table 7-24 にそれぞれ示す。

**TRAPS**

カナキヌマブ投与 39 名の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は 169（78～190）日であり，治験薬投与回数は 3（2～6）回であった。

**Table 5-12 TRAPS の治験薬投与期間（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| | 増量なし | | Week 17-40 の累積投与量 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q8w | Placebo | < 600 mg | 600 mg- < 1200 mg | ≥ 1200 mg | Any ACZ885 |
| | N = 4 n (%) | N = 3 n (%) | N = 17 n (%) | N = 18 n (%) | N = 0 n (%) | N = 39 n (%) |
| 投与回数 | | | | | | |
| n | 4 | 3 | 17 | 18 | 0 | 39 |
| Mean (SD) | 3.00 (0.000) | 3.00 (0.000) | 2.94 (0.243) | 3.67 (0.970) | — | 3.28 (0.759) |
| Median | 3.00 | 3.00 | 3.00 | 3.00 | — | 3.00 |
| Min - Max | 3.0 - 3.0 | 3.0 - 3.0 | 2.0 - 3.0 | 3.0 - 6.0 | — | 2.0 - 6.0 |
| 投与期間 – n (%) | | | | | | |
| ≤ 4 weeks | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (—) | 0 (0.0) |
| 4 - ≤ 8 weeks | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (—) | 0 (0.0) |
| 8 - ≤ 12 weeks | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.6) | 0 (—) | 1 (2.6) |
| 12 - ≤ 16 weeks | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.9) | 0 (0.0) | 0 (—) | 1 (2.6) |
| 16 - ≤ 20 weeks | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.6) | 0 (—) | 1 (2.6) |
| 20 - ≤ 24 weeks | 1 (25.0) | 2 (66.7) | 6 (35.3) | 5 (27.8) | 0 (—) | 12 (30.8) |
| > 24 weeks | 3 (75.0) | 1 (33.3) | 10 (58.8) | 11 (61.1) | 0 (—) | 24 (61.5) |
| 投与期間（日） | | | | | | |
| n | 4 | 3 | 17 | 18 | 0 | 39 |
| Mean (SD) | 167.25 (8.261) | 168.00 (1.000) | 163.88 (21.377) | 160.94 (25.703) | | 162.87 (22.307) |
| Median | 170.50 | 168.00 | 169.00 | 169.00 | | 169.00 |
| Min - Max | 155.0 - 173.0 | 167.0 - 169.0 | 85.0 - 187.0 | 78.0 - 190.0 | | 78.0 - 190.0 |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3-1.1b
SD：標準偏差

### HIDS

カナキヌマブ投与 64 名の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は 169（30～264）日であり，治験薬投与回数は 4.5（1～7）回であった。

**Table 5-13 HIDS の治験薬投与期間（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| | 増量なし | | Week 17-40 の累積投与量 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q8w | Placebo | < 600 mg | 600 mg- < 1200 mg | ≥ 1200 mg | Any ACZ885 |
| | N = 3 n (%) | N = 2 n (%) | N = 14 n (%) | N = 33 n (%) | N = 14 n (%) | N = 64 n (%) |
| 投与回数 | | | | | | |
| n | 3 | 2 | 14 | 33 | 14 | 64 |
| Mean (SD) | 3.00 (0.000) | 3.00 (0.000) | 2.93 (0.616) | 4.64 (1.496) | 5.79 (0.699) | 4.44 (1.531) |
| Median | 3 | 3 | 3 | 5 | 6 | 4.5 |
| Min - Max | 3.0 - 3.0 | 3.0 - 3.0 | 1.0 - 4.0 | 3.0 - 7.0 | 5.0 - 7.0 | 1.0 - 7.0 |
| 投与期間 – n (%) | | | | | | |
| ≤ 4 weeks | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 4 - ≤ 8 weeks | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| 8 - ≤ 12 weeks | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 12 - ≤ 16 weeks | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 16 - ≤ 20 weeks | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 20 - ≤ 24 weeks | 1 (33.3) | 2 (100.0) | 4 (28.6) | 10 (30.3) | 3 (21.4) | 18 (28.1) |
| > 24 weeks | 2 (66.7) | 0 (0.0) | 9 (64.3) | 23 (69.7) | 11 (78.6) | 45 (70.3) |
| 投与期間（日） | | | | | | |
| n | 3 | 2 | 14 | 33 | 14 | 64 |
| Mean (SD) | 169.67 (4.041) | 166.50 (2.121) | 159.07 (37.639) | 174.21 (16.479) | 178.79 (25.980) | 171.69 (24.903) |
| Median | 169 | 166.5 | 169 | 169 | 169 | 169 |
| Min - Max | 166.0 - 174.0 | 165.0 - 168.0 | 30.0 - 180.0 | 163.0 - 253.0 | 166.0 - 264.0 | 30.0 - 264.0 |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3-1.1b
SD：標準偏差

### crFMF

カナキヌマブ投与 55 名の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は 169（114～212）日であり，治験薬投与回数は 3（3～6）回であった。

**Table 5-14 crFMF の治験薬投与期間（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| | 増量なし | | Week 17-40 の累積投与量 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q8w | Placebo | < 600 mg | 600 mg- < 1200 mg | ≥ 1200 mg | Any ACZ885 |
| | N = 7 n (%) | N = 3 n (%) | N = 27 n (%) | N = 16 n (%) | N = 5 n (%) | N = 55 n (%) |
| 投与回数 | | | | | | |
| n | 7 | 3 | 27 | 16 | 5 | 55 |

| | 増量なし | | Week 17-40 の累積投与量 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150 mg q8w | Placebo | < 600 mg | 600 mg- < 1200 mg | ≥ 1200 mg | Any ACZ885 |
| | N = 7 n (%) | N = 3 n (%) | N = 27 n (%) | N = 16 n (%) | N = 5 n (%) | N = 55 n (%) |
| Mean (SD) | 3.00 (0.000) | 3.00 (0.000) | 3.19 (0.396) | 4.13 (1.088) | 4.40 (0.548) | 3.55 (0.835) |
| Median | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 3 |
| Min - Max | 3.0 - 3.0 | 3.0 - 3.0 | 3.0 - 4.0 | 3.0 - 6.0 | 4.0 - 5.0 | 3.0 - 6.0 |
| 投与期間 – n (%) | | | | | | |
| ≤ 4 weeks | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 4 - ≤ 8 weeks | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 8 - ≤ 12 weeks | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 12 - ≤ 16 weeks | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 16 - ≤ 20 weeks | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) |
| 20 - ≤ 24 weeks | 3 (42.9) | 2 (66.7) | 7 (25.9) | 4 (25.0) | 1 (20.0) | 15 (27.3) |
| > 24 weeks | 4 (57.1) | 1 (33.3) | 19 (70.4) | 12 (75.0) | 4 (80.0) | 39 (70.9) |
| 投与期間（日） | | | | | | |
| n | 7 | 3 | 27 | 16 | 5 | 55 |
| Mean (SD) | 168.71 (5.936) | 167.33 (2.082) | 167.81 (12.890) | 174.88 (14.052) | 190.00 (18.628) | 172.00 (14.390) |
| Median | 169 | 168 | 169 | 169.5 | 201 | 169 |
| Min - Max | 161.0 - 176.0 | 165.0 - 169.0 | 114.0 - 190.0 | 158.0 - 212.0 | 163.0 - 205.0 | 114.0 - 212.0 |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3-1.1b
SD：標準偏差

### HPF 併合データ

HPF 併合データでのカナキヌマブ投与 193 名の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は 275（45～391）日であった。1.1.2 項に示したとおり，疾患別では投与中断・投与頻度低減期のみの期間を算出し，HPF 併合データは二重盲検期も含めた期間を算出しているため，疾患別よりも HPF 併合で治験薬投与期間が長かった。

総曝露期間は 135.81 人年であった（Table 7-24）。

### 2 歳未満

2 歳未満の患者 1 名（被験者番号 5003005）の投与中断・投与頻度低減期の治験薬投与期間は 169 日であり，治験薬投与回数は 3 回であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1）。

### non-exon10 crFMF

non-exon10 crFMF 患者 2 名（被験者番号 2501003 及び 2502004）の投与中断・投与頻度低減期の治験薬投与期間は 162 日及び 169 日であり，治験薬投与回数はいずれも 3 回であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1）。

## 5.10.2 比較的よくみられる有害事象

### 5.10.2.1 SOC 別

投与中断・投与頻度低減期の疾患別の SOC 別の有害事象発現率をTable 5-15～Table 5-17に，HPF 併合データの SOC 別の有害事象発現率を Table 7-26 にそれぞれ示す。

#### TRAPS

有害事象発現率は，カナキヌマブ投与で 82.1%（32/39 名），プラセボ継続で 66.7%（2/3 名）であった。総曝露期間で調整した 100 人日あたりの有害事象発現頻度は，カナキヌマブ投与で 1.65（総曝露期間 6352 日，発現件数 105 件），プラセボ継続で 2.18（総曝露期間 504 日，発現件数 11 件）であり，大きな違いはみられなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1b，Table 14.3.1-1.10b）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別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。

**Table 5-15 TRAPS の SOC 別の有害事象発現率（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| SOC | Any ACZ885 N = 39 n (%) | Placebo N = 3 n (%) |
|---|---|---|
| 合計 | 32 (82.1) | 2 (66.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 14 (35.9) | 2 (66.7) |
| 胃腸障害 | 13 (33.3) | 0 (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 8 (20.5) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 (17.9) | 1 (33.3) |
| 神経系障害 | 7 (17.9) | 1 (33.3) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 6 (15.4) | 2 (66.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (15.4) | 0 (0.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (10.3) | 0 (0.0) |
| 先天性，家族性および遺伝性障害 | 3 (7.7) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 2 (5.1) | 0 (0.0) |
| 精神障害 | 2 (5.1) | 0 (0.0) |
| 眼障害 | 1 (2.6) | 0 (0.0) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 1 (2.6) | 1 (33.3) |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 1 (33.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 1 (33.3) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1b
SOC 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**

有害事象発現率は，カナキヌマブ投与で 85.9%（55/64 名），プラセボ継続で 100.0%（2/2 名）であった。総曝露期間で調整した 100 人日あたりの有害事象発現頻度は，カナキヌマブ投与で 2.80（総曝露期間 10988 日，発現件数 308 件），プラセボ継続で 2.40（総曝露期間 333 日，発現件数 8 件）であり，大きな違いはみられなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1b，Table 14.3.1-1.10b）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別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。

**Table 5-16 HIDS の SOC 別の有害事象発現率（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| SOC | Any ACZ885 N = 64 n (%) | Placebo N = 2 n (%) |
|---|---|---|
| 合計 | 55 (85.9) | 2 (100.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 36 (56.3) | 2 (100.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 32 (50.0) | 1 (50.0) |
| 胃腸障害 | 17 (26.6) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 16 (25.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 15 (23.4) | 1 (50.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 13 (20.3) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 12 (18.8) | 0 (0.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 9 (14.1) | 0 (0.0) |
| 先天性，家族性および遺伝性障害 | 9 (14.1) | 0 (0.0) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 6 (9.4) | 0 (0.0) |
| 眼障害 | 3 (4.7) | 0 (0.0) |
| 精神障害 | 3 (4.7) | 0 (0.0) |
| 耳および迷路障害 | 2 (3.1) | 0 (0.0) |
| 免疫系障害 | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 1 (1.6) | 0 (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 1 (50.0) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1b
SOC 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**

有害事象発現率は，カナキヌマブ投与で 85.5%（47/55 名），プラセボ継続で 66.7%（2/3 名）であった。総曝露期間で調整した 100 人日あたりの有害事象発現頻度は，カナキヌマブ投与で 1.81（総曝露期間 9629 日，発現件数 174 件），プラセボ継続で 1.00（総曝露期間 502 日，発現件数 5 件）であり，大きな違いはみられなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1b，Table 14.3.1-1.10b）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別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。

**Table 5-17 crFMF の SOC 別の有害事象発現率（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| SOC | Any ACZ885 N = 55 n (%) | Placebo N = 3 n (%) |
|---|---|---|
| 合計 | 47 (85.5) | 2 (66.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 23 (41.8) | 2 (66.7) |
| 胃腸障害 | 15 (27.3) | 1 (33.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 15 (27.3) | 1 (33.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 15 (27.3) | 0 (0.0) |
| 先天性，家族性および遺伝性障害 | 13 (23.6) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 10 (18.2) | 0 (0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 8 (14.5) | 0 (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (9.1) | 0 (0.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (3.6) | 0 (0.0) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 2 (3.6) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 2 (3.6) | 0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (3.6) | 0 (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 2 (3.6) | 1 (33.3) |
| 心臓障害 | 1 (1.8) | 0 (0.0) |
| 耳および迷路障害 | 1 (1.8) | 0 (0.0) |
| 眼障害 | 1 (1.8) | 0 (0.0) |
| 免疫系障害 | 1 (1.8) | 0 (0.0) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (1.8) | 0 (0.0) |
| 精神障害 | 1 (1.8) | 0 (0.0) |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1b
SOC 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

**HPF 併合データ**

HPF 併合データのカナキヌマブ投与での有害事象発現率は 90.2%（174/193 名）であった（Table 7-26）。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，カナキヌマブ投与で 890.9（総曝露期間 135.81 人年，発現件数 1210 件）であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.10）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別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」（60.1%，116 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」（各 42.0%，81 名），「筋骨格系および結合組織障害」（31.6%，61 名）であった（Table 7-26）。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った（Table 7-4）。

### 5.10.2.2 PT 別

投与中断・投与頻度低減期の疾患別の PT 別の有害事象発現率をTable 5-18～Table 5-20に，HPF 併合データの PT 別の有害事象発現率を Table 7-27 にそれぞれ示す。

**TRAPS**

カナキヌマブ投与で，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は頭痛（12.8%，5 名），次いで鼻咽頭炎，腹痛，下痢，発熱（各 10.3%，4 名）であり，TRAPS の症状として知られている事象も多く認められた。頭痛及び鼻咽頭炎はプラセボ継続でも 1 名に認められた。

**Table 5-18 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) |
| 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) |

| PT | Any ACZ885 N = 39 n (%) | Placebo N = 3 n (%) |
|---|---|---|
| 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**

カナキヌマブ投与で，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は発熱（39.1%，25 名），次いで高 IgD 症候群（HIDS），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）であり，HIDS の症状として知られている事象も多く認められた。発熱はプラセボ継続でも 1 名に認められた。

高 IgD 症候群の有害事象がカナキヌマブ投与の 9 名に報告された。これら 9 名のうち 2 名（被験者番号 8001004，9503002）はプラセボ投与中のみの発現であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1b，Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 5-19 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) |

| PT | Any ACZ885 N = 64 n (%) | Placebo N = 2 n (%) |
|---|---|---|
| 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**

カナキヌマブ投与で，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は家族性地中海熱（FMF）（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。

家族性地中海熱の有害事象がカナキヌマブ投与の 13 名に報告された。これら 13 名のうち 4 名（被験者番号 1002002，6006004，5505004，8503003）はプラセボ投与中のみの発現であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.1b，Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 5-20 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) |

| PT | Any ACZ885 N = 55 n (%) | Placebo N = 3 n (%) |
|---|---|---|
| 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

**HPF 併合データ**

HPF 併合データのカナキヌマブ投与で，PT 別で発現率が最も高かった有害事象は発熱（23.3%，45 名），次いで頭痛（19.7%，38 名），腹痛（15.5%，30 名），下痢（14.0%，27 名），鼻咽頭炎（13.5%，26 名），関節痛（13.0%，25 名），上気道感染（12.4%，24 名），及び注射部位反応（11.4%，22 名）であった（Table 7-27）。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（Table 7-5）。

## 5.10.2.3 用量又は投与期間との関係

### 5.10.2.3.1 投与量と安全性

**HPF 併合データ**

二重盲検期及び投与中断・投与頻度低減期のカナキヌマブ累積投与量別の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，1050 mg 以下（104 名）で 268（45～303）日，1050 mg 超 1800 mg 未満（40 名）で 275（102～324）日，1800 mg 以上（49 名）で 281（190～391）日であり，いずれもほとんど（95%以上）の被験者が 16 週間以上の投与を受けた。36 週間以上の投与を受けた被験者の割合は，1050 mg 以下で 65.4%（68 名），1050 mg 超 1800 mg 未満で 87.5%（35 名），1800 mg 以上で 95.9%（47 名）であった。総曝露期間は，1050 mg 以下で 68.98 人年，1050 mg 超 1800 mg 未満で 28.97 人年，1800 mg 以上で 37.86 人年であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 7.1-1.1g）。

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（1050 mg 以下，1050 mg 超 1800 mg 未満，1800 mg 以上）と SOC 別の有害事象発現率の関係をTable 5-21に示す。

有害事象の発現率は，累積投与量 1050 mg 以下で 87.5%（91/104 名），1050 mg 超 1800 mg 未満で 85.0%（34/40 名），1800 mg 以上で 100.0%（49/49 名）であり，累積投与量 1800 mg 以上で高かった。

SOC 別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」であり，累積投与量 1050 mg 以下と比べ，1050 mg 超 1800 mg 未満，さらに 1800 mg 以上で発現率が高かった（1050 mg 以下：47.1%，1050 mg 超 1800 mg 未満：62.5%，1800 mg 以上：85.7%）。その他，累積投与量 1050 mg 以下と比べて 1800 mg 以上で 10%以上発現率が高かった SOC 別の有害事象は，「一般・全身障害および投与部位の状態」（1050 mg 以下：26.0%，1800 mg 以上：67.3%，以下

同順），「胃腸障害」（37.5%，55.1%），「筋骨格系および結合組織障害」（25.0%，40.8%），「神経系障害」（17.3%，32.7%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（20.2%，32.7%），「皮膚および皮下組織障害」（15.4%，34.7%），「血液およびリンパ系障害」（5.8%，28.6%），「眼障害」（1.9%，18.4%）であった。

**Table 5-21　累積投与量と SOC 別の有害事象発現率の関係（HPF 併合：Week 40）**

| | 1050 mg 以下 | 1050 mg 超 1800 mg 未満 | 1800 mg 以上 |
|---|---|---|---|
| SOC | HPF ACZ885 N = 104 n (%) | HPF ACZ885 N = 40 n (%) | HPF ACZ885 N = 49 n (%) |
| 合計 | 91 ( 87.5) | 34 ( 85.0) | 49 (100.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 49 ( 47.1) | 25 ( 62.5) | 42 ( 85.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 27 ( 26.0) | 21 ( 52.5) | 33 ( 67.3) |
| 胃腸障害 | 39 ( 37.5) | 15 ( 37.5) | 27 ( 55.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 26 ( 25.0) | 15 ( 37.5) | 20 ( 40.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 16 ( 15.4) | 10 ( 25.0) | 17 ( 34.7) |
| 神経系障害 | 18 ( 17.3) | 14 ( 35.0) | 16 ( 32.7) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 21 ( 20.2) | 13 ( 32.5) | 16 ( 32.7) |
| 血液およびリンパ系障害 | 6 ( 5.8) | 3 ( 7.5) | 14 ( 28.6) |
| 眼障害 | 2 ( 1.9) | 1 ( 2.5) | 9 ( 18.4) |
| 先天性，家族性および遺伝性障害 | 13 ( 12.5) | 10 ( 25.0) | 8 ( 16.3) |
| 精神障害 | 5 ( 4.8) | 1 ( 2.5) | 5 ( 10.2) |
| 臨床検査 | 7 ( 6.7) | 6 ( 15.0) | 4 ( 8.2) |
| 耳および迷路障害 | 2 ( 1.9) | 3 ( 7.5) | 4 ( 8.2) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 8 ( 7.7) | 6 ( 15.0) | 3 ( 6.1) |
| 生殖系および乳房障害 | 5 ( 4.8) | 0 (0.0) | 3 ( 6.1) |
| 腎および尿路障害 | 3 ( 2.9) | 0 (0.0) | 1 ( 2.0) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 ( 2.0) |
| 免疫系障害 | 2 ( 1.9) | 2 ( 5.0) | 0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 7 ( 6.7) | 1 ( 2.5) | 0 (0.0) |
| 心臓障害 | 2 ( 1.9) | 1 ( 2.5) | 0 (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 2 ( 1.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 外科および内科処置 | 1 ( 1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血管障害 | 1 ( 1.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1g
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。
SOC は 1800 mg 以上の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。
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。

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（1050 mg 以下，1050 mg 超 1800 mg 未満，1800 mg 以上）と PT 別の有害事象の関係をTable 5-22に示す。

累積投与量 1050 mg 以下と比べて 1800 mg 以上で 10%以上発現率が高かった事象は，発熱（1050 mg 以下：9.6%，1800 mg 以上：44.9%，以下同順），腹痛（9.6%，26.5%），頭痛（14.4%，26.5%），下痢（8.7%，22.4%），リンパ節症（3.8%，18.4%），鼻炎（1.9%，18.4%），咳嗽（4.8%，18.4%），嘔吐（4.8%，16.3%），背部痛（3.8%，14.3%），非心臓性胸痛（発現なし，10.2%）であった。これらの事象の内容は，二重盲検期のカナキヌマブ累積投与量 600 mg 以下と比べて 600 mg 超で 10%以上発現率が高かった事象（2.1.1.4.1 項）とほぼ同様であり，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。累積投与量 1050 mg 以下と比べて 1800 mg 以上で 5%以上発現率が高かった事象は，注射部位反応（8.7%，18.4%），鼻咽頭炎（11.5%，18.4%），関節痛（8.7%，14.3%），上腹部痛（4.8%，12.2%），胃腸炎（5.8%，12.2%），結膜炎（1.9%，10.2%），扁桃炎（3.8%，10.2%），中耳炎（1.0%，8.2%），尿路感染（1.9%，8.2%），ウイルス感染（1.0%，8.2%），好中球減少症（発現なし，6.1%），悪心（1.0%，6.1%），気道感染（1.0%，6.1%），鼻漏（1.0%，6.1%）であり，好中球減少症以外は累積投与量 1050 mg 以下でも発現がみられた（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1g）。

**Table 5-22 累積投与量と PT 別の有害事象発現率の関係（1050 mg 以下，1050 mg 超 1800 mg 未満，1800 mg 以上のいずれかで 5%以上に発現）（HPF 併合：Week 40）**

| | 1050 mg 以下 | | 1050 mg 超 1800 mg 未満 | | 1800 mg 以上 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | HPF ACZ885 N = 104 n (%) | | HPF ACZ885 N = 40 n (%) | | HPF ACZ885 N = 49 n (%) | |
| 合計 | 91 | (87.5) | 34 | (85.0) | 49 | (100.0) |
| 発熱 | 10 | (9.6) | 13 | (32.5) | 22 | (44.9) |
| 頭痛 | 15 | (14.4) | 10 | (25.0) | 13 | (26.5) |
| 腹痛 | 10 | (9.6) | 7 | (17.5) | 13 | (26.5) |
| 下痢 | 9 | (8.7) | 7 | (17.5) | 11 | (22.4) |
| 鼻咽頭炎 | 12 | (11.5) | 5 | (12.5) | 9 | (18.4) |
| 咳嗽 | 5 | (4.8) | 5 | (12.5) | 9 | (18.4) |
| 鼻炎 | 2 | (1.9) | 5 | (12.5) | 9 | (18.4) |
| 注射部位反応 | 9 | (8.7) | 4 | (10.0) | 9 | (18.4) |
| リンパ節症 | 4 | (3.8) | 3 | (7.5) | 9 | (18.4) |
| 嘔吐 | 5 | (4.8) | 4 | (10.0) | 8 | (16.3) |
| 関節痛 | 9 | (8.7) | 9 | (22.5) | 7 | (14.3) |
| 上気道感染 | 12 | (11.5) | 5 | (12.5) | 7 | (14.3) |
| 背部痛 | 4 | (3.8) | 4 | (10.0) | 7 | (14.3) |
| 上腹部痛 | 5 | (4.8) | 3 | (7.5) | 6 | (12.2) |
| インフルエンザ | 9 | (8.7) | 1 | (2.5) | 6 | (12.2) |
| 胃腸炎 | 6 | (5.8) | 1 | (2.5) | 6 | (12.2) |
| 口腔咽頭痛 | 7 | (6.7) | 7 | (17.5) | 5 | (10.2) |
| 非心臓性胸痛 | 0 | (0.0) | 3 | (7.5) | 5 | (10.2) |
| 扁桃炎 | 4 | (3.8) | 1 | (2.5) | 5 | (10.2) |

| PT | 1050 mg 以下 HPF ACZ885 N = 104 n (%) | | 1050 mg 超 1800 mg 未満 HPF ACZ885 N = 40 n (%) | | 1800 mg 以上 HPF ACZ885 N = 49 n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 結膜炎 | 2 | (1.9) | 1 | (2.5) | 5 | (10.2) |
| 四肢痛 | 6 | (5.8) | 3 | (7.5) | 4 | (8.2) |
| 中耳炎 | 1 | (1.0) | 2 | (5.0) | 4 | (8.2) |
| 尿路感染 | 2 | (1.9) | 1 | (2.5) | 4 | (8.2) |
| ウイルス感染 | 1 | (1.0) | 1 | (2.5) | 4 | (8.2) |
| 高 IgD 症候群 | 5 | (4.8) | 5 | (12.5) | 3 | (6.1) |
| 家族性地中海熱 | 8 | (7.7) | 4 | (10.0) | 3 | (6.1) |
| 筋肉痛 | 5 | (4.8) | 3 | (7.5) | 3 | (6.1) |
| 無力症 | 2 | (1.9) | 3 | (7.5) | 3 | (6.1) |
| アフタ性潰瘍 | 5 | (4.8) | 2 | (5.0) | 3 | (6.1) |
| 発疹 | 5 | (4.8) | 2 | (5.0) | 3 | (6.1) |
| 蕁麻疹 | 2 | (1.9) | 2 | (5.0) | 3 | (6.1) |
| 悪心 | 1 | (1.0) | 2 | (5.0) | 3 | (6.1) |
| 気道感染 | 1 | (1.0) | 2 | (5.0) | 3 | (6.1) |
| 鼻漏 | 1 | (1.0) | 1 | (2.5) | 3 | (6.1) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 2 | (1.9) | 0 | (0.0) | 3 | (6.1) |
| 湿疹 | 2 | (1.9) | 0 | (0.0) | 3 | (6.1) |
| 好中球減少症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (6.1) |
| 気管支炎 | 2 | (1.9) | 3 | (7.5) | 2 | (4.1) |
| 耳痛 | 0 | (0.0) | 3 | (7.5) | 2 | (4.1) |
| 疲労 | 4 | (3.8) | 2 | (5.0) | 2 | (4.1) |
| 肺炎 | 3 | (2.9) | 2 | (5.0) | 2 | (4.1) |
| 口腔内潰瘍形成 | 1 | (1.0) | 2 | (5.0) | 2 | (4.1) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | (1.0) | 2 | (5.0) | 1 | (2.0) |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | (0.0) | 2 | (5.0) | 1 | (2.0) |
| 鼻閉 | 0 | (0.0) | 2 | (5.0) | 1 | (2.0) |
| 紅斑 | 1 | (1.0) | 3 | (7.5) | 0 | (0.0) |
| 皮膚感染 | 0 | (0.0) | 2 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | (0.0) | 2 | (5.0) | 0 | (0.0) |
| 節足動物咬傷 | 0 | (0.0) | 2 | (5.0) | 0 | (0.0) |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1g
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。
PT は 1800 mg 以上の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。
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。

### 5.10.2.3.2 投与期間別の安全性

初回発現時期別の有害事象発現率をTable 5-23に示す。

カナキヌマブ投与の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の初回発現は，投与開始から 3 ヵ月以内に最も多く，投与期間の延長に伴って発現頻度が増加する傾向はみられなかった。

初回発現時期別の有害事象発現率は，投与開始から 3 ヵ月以内で 68.4%（132/193 名），3～6 ヵ月で 64.2%（122/190 名），6～9 ヵ月で 55.5%（101/182 名），9 ヵ月以降で 30.9%（51/165 名）であり，投与期間の延長に伴って発現率が増加することはなかった。

PT 別のほとんどの有害事象も同様に，投与開始から 3 ヵ月以内の発現頻度が最も多かった。投与開始から 3 ヵ月以内と比べて 3～6 ヵ月で初回発現被験者数が 2 名以上多かった事象は，背部痛，筋肉痛，無力症，ウイルス感染であった。投与開始から 3 ヵ月以内と比べて 6～9 ヵ月で初回発現被験者数が 2 名以上多かった事象は，背部痛，扁桃炎，アフタ性潰瘍，尿路感染，ウイルス感染であった。これらの事象はいずれも発現率が 8%未満であり，発現例数が限られているため厳密な評価は困難であるが，投与期間の延長に伴って明らかに発現率が増加する事象はなかった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.12）。

**Table 5-23　初回発現時期別の有害事象（HPF 併合：Week 40）**

| | ACZ885N | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Total | To Week 12 | Week 12 to 24 | Week 24 to 36 | Week 36 or later |
| 評価対象被験者数 | 193 | 193 | 190 | 182 | 165 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 有害事象 –n (%) | 174 (90.2) | 132 (68.4) | 122 (64.2) | 101 (55.5) | 51 (30.9) |
| 死亡 –n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 重篤な有害事象 –n (%) | 23 (11.9) | 10 (5.2) | 9 (4.7) | 7 (3.8) | 1 (0.6) |
| 投与中止に至った有害事象 –n (%) | 5 (2.6) | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 (0.0) |
| PT 別有害事象（5 名以上に発現） | | | | | |
| 発熱 | 45 (23.3) | 18 (9.3) | 13 (6.8) | 9 (4.9) | 5 (3.0) |
| 頭痛 | 38 (19.7) | 18 (9.3) | 10 (5.3) | 7 (3.8) | 3 (1.8) |
| 腹痛 | 30 (15.5) | 11 (5.7) | 11 (5.8) | 7 (3.8) | 1 (0.6) |
| 下痢 | 27 (14.0) | 17 (8.8) | 7 (3.7) | 3 (1.6) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 26 (13.5) | 17 (8.8) | 3 (1.6) | 4 (2.2) | 2 (1.2) |
| 関節痛 | 25 (13.0) | 12 (6.2) | 6 (3.2) | 6 (3.3) | 1 (0.6) |
| 上気道感染 | 24 (12.4) | 12 (6.2) | 6 (3.2) | 5 (2.7) | 1 (0.6) |
| 注射部位反応 | 22 (11.4) | 17 (8.8) | 0 (0.0) | 3 (1.6) | 2 (1.2) |
| 口腔咽頭痛 | 19 (9.8) | 8 (4.1) | 8 (4.2) | 3 (1.6) | 0 (0.0) |
| 咳嗽 | 19 (9.8) | 7 (3.6) | 7 (3.7) | 3 (1.6) | 2 (1.2) |
| 嘔吐 | 17 (8.8) | 6 (3.1) | 4 (2.1) | 5 (2.7) | 2 (1.2) |
| 鼻炎 | 16 (8.3) | 8 (4.1) | 4 (2.1) | 2 (1.1) | 2 (1.2) |
| リンパ節症 | 16 (8.3) | 7 (3.6) | 2 (1.1) | 6 (3.3) | 1 (0.6) |
| インフルエンザ | 16 (8.3) | 5 (2.6) | 6 (3.2) | 5 (2.7) | 0 (0.0) |
| 家族性地中海熱 | 15 (7.8) | 5 (2.6) | 5 (2.6) | 5 (2.7) | 0 (0.0) |
| 背部痛 | 15 (7.8) | 2 (1.0) | 5 (2.6) | 7 (3.8) | 1 (0.6) |

| | ACZ885N | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Total | To Week 12 | Week 12 to 24 | Week 24 to 36 | Week 36 or later |
| 評価対象被験者数 | 193 | 193 | 190 | 182 | 165 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 上腹部痛 | 14 (7.3) | 7 (3.6) | 6 (3.2) | 1 (0.5) | 0 (0.0) |
| 四肢痛 | 13 (6.7) | 6 (3.1) | 2 (1.1) | 3 (1.6) | 2 (1.2) |
| 高 IgD 症候群 | 13 (6.7) | 5 (2.6) | 2 (1.1) | 4 (2.2) | 2 (1.2) |
| 胃腸炎 | 13 (6.7) | 4 (2.1) | 5 (2.6) | 3 (1.6) | 1 (0.6) |
| 筋肉痛 | 11 (5.7) | 3 (1.6) | 5 (2.6) | 1 (0.5) | 2 (1.2) |
| 発疹 | 10 (5.2) | 4 (2.1) | 3 (1.6) | 2 (1.1) | 1 (0.6) |
| 扁桃炎 | 10 (5.2) | 3 (1.6) | 2 (1.1) | 5 (2.7) | 0 (0.0) |
| アフタ性潰瘍 | 10 (5.2) | 2 (1.0) | 2 (1.1) | 5 (2.7) | 1 (0.6) |
| 疲労 | 8 (4.1) | 5 (2.6) | 3 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 結膜炎 | 8 (4.1) | 4 (2.1) | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 0 (0.0) |
| 非心臓性胸痛 | 8 (4.1) | 3 (1.6) | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 無力症 | 8 (4.1) | 0 (0.0) | 7 (3.7) | 1 (0.5) | 0 (0.0) |
| 気管支炎 | 7 (3.6) | 4 (2.1) | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 0 (0.0) |
| 中耳炎 | 7 (3.6) | 3 (1.6) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 0 (0.0) |
| 蕁麻疹 | 7 (3.6) | 2 (1.0) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 1 (0.6) |
| 肺炎 | 7 (3.6) | 2 (1.0) | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 2 (1.2) |
| 尿路感染 | 7 (3.6) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 2 (1.2) |
| 悪心 | 6 (3.1) | 4 (2.1) | 2 (1.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 気道感染 | 6 (3.1) | 4 (2.1) | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 1 (0.6) |
| 便秘 | 6 (3.1) | 3 (1.6) | 0 (0.0) | 3 (1.6) | 0 (0.0) |
| ウイルス感染 | 6 (3.1) | 0 (0.0) | 2 (1.1) | 4 (2.2) | 0 (0.0) |
| 湿疹 | 5 (2.6) | 4 (2.1) | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咽頭炎 | 5 (2.6) | 4 (2.1) | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻漏 | 5 (2.6) | 4 (2.1) | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 耳痛 | 5 (2.6) | 4 (2.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) |
| 口腔内潰瘍形成 | 5 (2.6) | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 (0.0) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 5 (2.6) | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 (0.0) |
| 歯痛 | 5 (2.6) | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 1 (0.6) |
| 倦怠感 | 5 (2.6) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (1.2) |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.12
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。
PT は Total の発現率の降順に提示した。
有害事象を複数回発現した被験者は，初回発現した評価期間でのみ 1 とカウントした。
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。

## 5.10.3 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

### TRAPS

副作用発現率は，カナキヌマブ投与で 20.5%（8/39 名）であり，プラセボ継続（3 名）では認められなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.3b）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別で発現率が最も高かった副作用は「感染症および寄生虫症」（10.3%，4 名）であり，事象の内容はインフルエンザ，鼻咽頭炎，気道感染，及び上気道感染（各 2.6%，1 名）であった。PT 別で 2 名以上にみられた副作用は，好中球減少症，無力症，及び頭痛（各 5.1%，2 名）であった。

### HIDS

副作用発現率は，カナキヌマブ投与で 21.9%（14/64 名），プラセボ継続で 50.0%（1/2 名）であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.3b）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別で発現率が最も高かった副作用は「感染症および寄生虫症」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（各 9.4%，6 名）であった。「感染症および寄生虫症」の事象の内容は鼻咽頭炎（3.1%，2 名），気管支炎，皮膚真菌感染，膿痂疹，インフルエンザ，外耳炎，中耳炎，肺炎，鼻炎，皮膚感染，扁桃炎，上気道感染，尿路感染，及び外陰部膣カンジダ症（各 1.6%，1 名）であり，「一般・全身障害および投与部位の状態」の事象の内容は発熱（4.7%，3 名），無力症及び注射部位反応（各 3.1%，2 名），倦怠感（1.6%，1 名）であった。これらのほか，PT 別で 2 名以上にみられた副作用は，腹痛，上腹部痛，口腔内潰瘍形成，筋肉痛，及び頭痛（各 3.1%，2 名）であった。

### crFMF

副作用発現率は，カナキヌマブ投与で 23.6%（13/55 名）であり，プラセボ継続（3 名）では認められなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.3b）。

カナキヌマブ投与で，SOC 別で発現率が最も高かった副作用は「感染症および寄生虫症」（10.9%，6 名）であり，事象の内容は上気道感染（3.6%，2 名），胃腸炎，口腔ヘルペス，副鼻腔炎，レンサ球菌性扁桃炎，尿路感染（各 1.8%，1 名）であった。上気道感染のほか，PT 別で 2 名以上にみられた副作用は，注射部位反応（9.1%，5 名）であった。

### HPF 併合データ

HPF 併合データの副作用発現率を Table 7-32 に示す。

HPF 併合データのカナキヌマブ投与での副作用発現率は 34.2%（66/193 名）であった。

カナキヌマブ投与で，SOC 別で発現率が最も高かった副作用は「感染症および寄生虫症」（16.6%，32 名）であり，3 名以上で報告された事象の内訳は，上気道感染（4.1%，8 名），鼻咽頭炎（3.6%，7 名），インフルエンザ，外陰部膣カンジダ症（各 2.1%，4 名），気管支炎，口腔ヘルペス，及び中耳炎（各 1.6%，3 名）であった。感染症のほか，PT 別で 3 名以上にみられ

た副作用は，注射部位反応（8.8%，17 名），頭痛（5.7%，11 名），腹痛（2.6%，5 名），下痢，無力症，関節痛（各 2.1%，4 名），上腹部痛，発熱，筋肉痛，及び発疹（各 1.6%，3 名）であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.7）。

### 5.10.4 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，2.1.5 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（2016 年 2 月 24 日）で重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクからそれぞれ削除されたため，評価対象から除外した。事象の定義はTable 1-14に示した。

注目すべきリスクの要約をTable 5-24に示す。

**Table 5-24 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) |
| 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。

## 5.10.4.1 重要な特定されたリスク

### 5.10.4.1.1 感染症

**HPF 併合データ**

HPF 併合データの 40 週中間集計（二重盲検期及び投与中断・投与頻度低減期のデータ）での「感染症および寄生虫症」（SOC）の発現率は，カナキヌマブ投与で 60.1%（116/193 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「感染症および寄生虫症」（primary SOC）の発現頻度は，HPF 併合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，「感染症および寄生虫症」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（13.5%，26 名），上気道感染（12.4%，24 名），鼻炎及びインフルエンザ（各 8.3%，16 名）であり（Table 7-30），事象の内容は 16 週中間集計（Table 7-9）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（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.10，5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.10）。

**日和見感染**

感染症判定委員会で日和見感染と認定された事象はなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-12.3.3 項）。

### 5.10.4.1.2 好中球減少

**HPF 併合データ**

HPF 併合データの 40 週中間集計での好中球減少関連事象の発現率は，カナキヌマブ投与で 2.6%（5/193 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（1.6%，3 名），白血球減少症及びリンパ球減少症（各 0.5%，1 名）であり，事象の内容は 16 週中間集計と同様であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.1）。

カナキヌマブ投与で発現した事象のうち，好中球減少症の 2 名 3 件以外は，治験薬との関連を否定された。重篤な事象はなかったが，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（Table 5-25）。

**Table 5-25 「好中球減少」の発現状況（HPF 併合：Week 40）**

| 発現時の投与 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 事象名 (PT) | 発現日 [a] (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **TRAPS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | DEU/6007003 | 11/M/Ca | 2 | 好中球減少症 | 29 | 29 | 軽度 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| | | | 3 | 好中球減少症 | 169 | 27 | 軽度 | 2 | 4 | 1 | 2 |
| | DEU/6001001 | 9/F/Ca | 2 | 白血球減少症 | 85 | 8 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | GBR/9501001 | 14/M/Ca | 3 | 好中球減少症 | 113 | 30 | 軽度 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| **HIDS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | ITA/1509004 | 18/F/Ca | 2 | リンパ球減少症 | 15 | 14 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| プラセボ | DEU/6007002 | 9/F/Ca | 2 | 好中球減少症 | 29 | 8 | 軽度 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| | RUS/4503004 | 21/F/Ca | 2 | リンパ球減少症 | 29 | 29 | 中等度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| **crFMF** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | ISR/9003001 | 4/M/Ca | 3 | 好中球減少症 | 128 | 9 | 中等度 | 1 | 1 | 1 | 2 |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-1，5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1，5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1
性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝白人，As＝アジア人，Ot＝その他
投与期：2＝二重盲検期，3＝投与中断・投与頻度低減期
関連：1＝関連を否定できる，2＝関連を否定できない
処置：1＝治験薬に対する処置なし，2＝治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止，997＝不明，999＝該当なし
薬物治療：1＝なし，10＝薬物治療又は非薬物治療
転帰：1＝消失せず，2＝消失，3＝軽快，4＝後遺症が残るが消失，5＝死亡，997＝不明
a) 投与開始日を Day 1 とした。

## 5.10.4.2 重要な潜在的リスク

HPF 併合データの 40 週中間集計で，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 CYP 450 で代謝される薬剤との相互作用に該当する事象は認められなかった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2）。また，N2301 試験の SAF で，悪性腫瘍判定委員会で認定された事象はなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-12.3.3 項）。

HPF 併合データで報告された重要な潜在的リスクに該当する事象を以下に示す。

### 5.10.4.2.1 ショック，アナフィラキシー

#### HPF 併合データ

HPF 併合データの 40 週中間集計でのショック，アナフィラキシーの事象の発現率は，カナキヌマブ投与で 5.2%（10/193 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（3.6%，7 名），歯肉腫脹（1.0%，2 名），顔面浮腫及び眼瞼浮腫（各 0.5%，1 名）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（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2）。カナキヌマブ投与で発現した事象はいずれも重篤なものはなく，治験薬との関連を否定された。また，いずれの被験者も治験薬の投与が継続され，処置なし又は加療により事象が消失した（Table 5-26）。

**Table 5-26 「ショック，アナフィラキシー」の発現状況（HPF 併合：Week 40）**

| 発現時の投与 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 事象名 (PT) | 発現日 a) (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **TRAPS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | JPN/2501001 | 16/M/As | 2 | 歯肉腫脹 | 45 | 15 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | | 3 | 蕁麻疹 | 182 | 13 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | ITA/1505005 | 7/M/Ca | 2 | 蕁麻疹 | 105 | 3 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 3 | 顔面浮腫 | 131 | 4 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | DEU/6009002 | 49/M/Ca | 3 | 眼瞼浮腫 | 128 | 28 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | JPN/2502001 | 19/M/As | 3 | 蕁麻疹 | 225 | 2 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| プラセボ | ESP/5503003 | 10/M/Ca | 2 | 蕁麻疹 | 32 | 2 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| **HIDS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | NLD/3501003 | 24/M/Ca | 2 | 蕁麻疹 | 21 | 10 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | CAN/2004001 | 17/F/Ca | 2 | 歯肉腫脹 | 73 | — b) | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | BEL/1002004 | 6/M/Ca | 3 | 蕁麻疹 | 134 | 1 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | FRA/5004002 | 23/M/Ca | 3 | 剥脱性皮膚炎 | 151 | 8 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | HUN/8001004 | 7/F/Ca | 3 | 蕁麻疹 | 279 | 2 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| **crFMF** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | JPN/2501003 c) | 20/F/As | 2 | 蕁麻疹 | 21 | 14 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-2，5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1，5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1
性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝白人，As＝アジア人，Ot＝その他
投与期：2＝二重盲検期，3＝投与中断・投与頻度低減期
関連：1＝関連を否定できる，2＝関連を否定できない
処置：1＝治験薬に対する処置なし，2＝治験薬の減量，3＝治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止，997＝不明，999＝該当なし
薬物治療：1＝なし，10＝薬物治療又は非薬物治療
転帰：1＝消失せず，2＝消失，3＝軽快，4＝後遺症が残るが消失，5＝死亡，997＝不明
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 1ヵ月以内に回復。
c) 非ランダム化群の non-exon10 crFMF 患者

## 5.10.4.2.2 自己免疫反応

### HPF 併合データ

HPF 併合データの 40 週中間集計での自己免疫反応の関連事象の発現率は，カナキヌマブ投与で 18.1%（35/193 名）であった。ほとんどの事象は HIDS（21.1%，15/71 名）及び crFMF（27.9%，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（18.3%，13 名），crFMF では家族性地中海熱（23.0%，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（7.8%，15 名），高 IgD 症候群（6.7%，13 名），腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群（1.6%，3 名），乾癬（1.0%，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 0.5%，1 名）であった（Table 7-31）。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（Table 7-10）と同様であった。

### 5.10.4.2.3 肝機能障害

**HPF 併合データ**

HPF 併合データでの肝機能障害の関連事象の発現率は，カナキヌマブ投与で 2.6%（5/193 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（1.6%，3 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.0%，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 0.5%，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（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2）。カナキヌマブ投与で発現した事象のうち，肉芽腫性肝疾患及び肝不全以外は治験薬との関連を否定された。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。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。薬剤誘発性肝障害は特定されなかった（Table 5-27）。

**Table 5-27 「肝機能障害」の発現状況（HPF 併合：Week 40）**

| 発現時の投与 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 事象名 (PT) | 発現日 [a] (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **TRAPS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | JPN/2502001 | 19/M/As | 2 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 10 | 12 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| **HIDS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | JPN/2504002 [b] | 1/M/As | 2 | 肝不全 | 16 | —[c] | 高度 | 2 | 4 | 10 | 1 |
| | FRA/5003005 [b] | 1/M/Ca | 2 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 58 | 25 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | | 2 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 58 | 25 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | BEL/1001005 | 47/F/Ca | 2 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 87 | 31 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | | 2 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 87 | 31 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | | 2 | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 87 | 31 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| プラセボ | FRA/5004002 | 23/M/Ca | 2 | トランスアミナーゼ上昇 | 67 | 18 | 中等度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| **crFMF** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | BEL/1004003 | 60/F/Ca | 2 | 腹水 | 50 | 120 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 2 | 腹水 | 50 | 120 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 2 | 肉芽腫性肝疾患 | 50 | —[d] | 中等度 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | | | 2 | 肝硬変 | 50 | —[d] | 高度 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | | 3 | 腹水 | 175 | 31 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 3 | 腹水 | 175 | 31 | 中等度 | 1 | 1 | 10 | 2 |

| 発現時の投与 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 事象名 (PT) | 発現日 a) (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ | BEL/1001002 | 32/M/Ca | 2 | 低アルブミン血症 | 1 | 169 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-2，5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1，5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1
性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝白人，As＝アジア人，Ot＝その他
投与期：2＝二重盲検期，3＝投与中断・投与頻度低減期
関連：1＝関連を否定できる，2＝関連を否定できない
処置：1＝治験薬に対する処置なし，2＝治験薬の減量，3＝治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止，997＝不明，999＝該当なし
薬物治療：1＝なし，10＝薬物治療又は非薬物治療
転帰：1＝消失せず，2＝消失，3＝軽快，4＝後遺症が残るが消失，5＝死亡，997＝不明
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 非ランダム化群の 2 歳未満の患者
c) 本試験中止後の Day 252 に消失した。
d) 40 週中間集計時点でデータなし。

#### 5.10.4.2.4 ワクチンとの相互作用

**HPF 併合データ**

HPF 併合データでのワクチンとの相互作用に該当する事象の発現率は，カナキヌマブ投与で 0.5%（1/193 名）であり，TRAPS，HIDS，crFMF ともに発現率は低かった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2）。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（Table 5-28，5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-2）。

**Table 5-28 「ワクチンとの相互作用」の発現状況（HPF 併合：Week 40）**

| 発現時の投与 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 事象名 (PT) | 発現日 a) (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **HIDS** | | | | | | | | | | | |
| ACZ885 | DEU/6008001 | 17/M/Ca | 3 | ワクチン接種合併症 | 232 | 1 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Listing 9.1-2，5.3.5.1-1-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1，5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.1-1.2，Listing 16.2.5-1.1
性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝白人，As＝アジア人，Ot＝その他
投与期：3＝投与中断・投与頻度低減期
関連：1＝関連を否定できる，2＝関連を否定できない
処置：1＝治験薬に対する処置なし，2＝治験薬の減量，3＝治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止，997＝不明，999＝該当なし
薬物治療：1＝なし，10＝薬物治療又は非薬物治療
転帰：1＝消失せず，2＝消失，3＝軽快，4＝後遺症が残るが消失，5＝死亡，997＝不明
a) 投与開始日を Day 1 とした。

### 5.10.5 死亡

N2301 試験では，投与中断・投与頻度低減期までに死亡の報告はなかった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.12）。

### 5.10.6 その他の重篤な有害事象

投与中断・投与頻度低減期の疾患別の重篤な有害事象の一覧をTable 5-29，Table 5-30に，HPF併合データの重篤な有害事象の発現率をPT別でTable 7-28にそれぞれ示す。

#### TRAPS

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（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.6b）。

二重盲検期に発現した重篤な有害事象のうち，16週中間集計時点で転帰が継続中であった嚥下障害，喉頭狭窄，及び口腔咽頭痛（いずれも被験者番号 6009001）は，40週中間集計時点でも転帰は継続中であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

#### HIDS

投与中断・投与頻度低減期の重篤な有害事象発現率は，カナキヌマブ投与で 6.3%（4/64 名），プラセボ継続で50.0%（1/2名）であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.6b）。

重篤な有害事象の内訳は，カナキヌマブ投与で高 IgD 症候群（2 名，このうち 1 名はプラセボ投与中に発現），肉芽腫性酒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。肉芽腫性酒さ，肺炎以外は，いずれも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。高 IgD 症候群（2 名）及び肉芽腫性酒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（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

二重盲検期に発現した重篤な有害事象のうち，16週中間集計時点で転帰が継続中であった自傷行動（被験者番号 5001006）は，40週中間集計時点でも転帰は継続中であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

**Table 5-29 HIDS の重篤な有害事象の一覧（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| 投与中断・投与頻度低減期の投与 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 発現時用量 | 事象名（PT） | 発現日 [a)]（日） | 持続期間（日） | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 300 mg q8w – 300 mg q4w 増量 | ESP/5504001 | 21/F/Ca | 3 | 300 mg q8w + 150 mg [b)] | 肉芽腫性酒さ | 136 | 66 | 軽度 | 2 | 3 | 10 | 4 |
| | FRA/5001002 | 6/F/Ca | 3 | 300 mg q4w [c)] | ロタウイルス胃腸炎 | 209 | 5 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| 150 mg q8w – 150 mg q4w 増量 | FRA/5004002 | 23/M/Ca | 3 | 150 mg q8w | 高 IgD 症候群 | 287 | 5 | 中等度 | 1 | 3 | 10 | 2 |
| | | | 3 | 150 mg q4w [d)] | 高 IgD 症候群 | 298 | 10 | 高度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| プラセボ – 150 mg q4w 増量 | GBR/9503002 | 17/F/Ca | 3 | プラセボ | 高 IgD 症候群 | 233 | 5 | 中等度 | 1 | 3 | 1 | 2 |
| プラセボ継続 | FRA/5001007 | 2/M/Ca | 3 | プラセボ | 肺炎 | 196 | 4 | 高度 | 2 | 1 | 10 | 2 |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.6b，Listing 14.3.2-1.2，Listing 16.2.5-1.1
性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = 白人，As = アジア人，Ot = その他
投与期：3 = 投与中断・投与頻度低減期
関連：1 = 関連を否定できる，2 = 関連を否定できない
処置：1 = 治験薬に対する処置なし，2 = 治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止
薬物治療：1 = なし，10 = 薬物治療又は非薬物治療
転帰：1 = 消失せず，2 = 消失，3 = 軽快，4 = 後遺症が残るが消失，5 = 死亡
300 mg q8w – 300 mg q4w 増量：300 mg q8w to 300 mg q4w
150 mg q8w – 150 mg q4w 増量：150 mg q8w to 150 mg q4w
プラセボ – 150 mg q4w 増量：Placebo to 150 mg q4w
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) Week 17 規定来院日（Day 117）に 300 mg，及び規定外来院日の Day 128 に 150 mg を投与したため，発現時用量は 300 mg q8w + 150 mg として提示した。
c) Week 25 規定来院日（Day 169）に 4.076 mg/kg，及び規定外来院日の Day 208 に 4.054 mg/kg を投与したため，発現時用量は 300 mg q4w として提示した。
d) Week 33 規定来院日（Day 252）及び規定外来院日の Day 291 に 150 mg を投与したため，発現時用量は 150 mg q4w として提示した。

### crFMF

投与中断・投与頻度低減期の重篤な有害事象発現率はカナキヌマブ投与で 9.1%（5/55 名）であり，プラセボ継続（3 名）では発現しなかった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.6b）。

カナキヌマブ投与で発現した重篤な有害事象の内訳は，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（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

二重盲検期に発現した重篤な有害事象のうち，16 週中間集計時点で転帰が継続中であった肉芽腫性肝疾患及び肝硬変（いずれも被験者番号 1004003）は，40 週中間集計時点でも転帰は継続中であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

**Table 5-30 crFMF の重篤な有害事象の一覧（N2301 試験：Week 40，SAF）**

| 投与中断・投与頻度低減期の投与 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 発現時用量 | 事象名（PT） | 発現日 a) （日） | 持続期間（日） | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 150 mg q8w – 150 mg q4w 増量 | ITA/1509001 | 69/F/Ca | 3 | 150 mg q8w | 脱水 | 168 | 10 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | | 3 | 150 mg q8w | 低カリウム血症 | 168 | 10 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | ISR/9005001 | 19/M/Ca | 3 | 150 mg q8w | 蜂巣炎 | 183 | 3 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | | 3 | 150 mg q8w | 骨盤膿瘍 | 183 | 3 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| プラセボ – 150 mg q4w 増量 | ISR/9002003 | 30/M/Ca | 3 | プラセボ | 鼠径ヘルニア | 141 | 69 | 中等度 | 1 | 3 | 1 | 2 |
| | | | 3 | プラセボ | 臍ヘルニア | 141 | 69 | 中等度 | 1 | 3 | 10 | 2 |
| | | | 3 | プラセボ | 発熱 | 200 | 3 | 中等度 | 1 | 3 | 1 | 2 |
| | ISR/9001003 | 28/M/Ca | 3 | プラセボ | 家族性地中海熱 | 164 | 4 | 高度 | 1 | 3 | 10 | 2 |
| | | | 3 | 150 mg q4w | 家族性地中海熱 | 191 | 3 | 高度 | 1 | 3 | 10 | 2 |
| | DEU/6006004 | 2/M/Ca | 3 | プラセボ | 家族性地中海熱 | 193 | 3 | 高度 | 1 | 3 | 10 | 2 |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.6b，Listing 14.3.2-1.2，Listing 16.2.5-1.1
性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = 白人，As = アジア人，Ot = その他
投与期：3 = 投与中断・投与頻度低減期
関連：1 = 関連を否定できる，2 = 関連を否定できない
処置：1 = 治験薬に対する処置なし，2 = 治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止
薬物治療：1 = なし，10 = 薬物治療又は非薬物治療
転帰：1 = 消失せず，2 = 消失，3 = 軽快，4 = 後遺症が残るが消失，5 = 死亡
150 mg q8w – 150 mg q4w 増量：150 mg q8w to 150 mg q4w
プラセボ – 150 mg q4w 増量：Placebo to 150 mg q4w
a) 投与開始日を Day 1 とした。

### HPF 併合データ

HPF 併合データのカナキヌマブ投与での重篤な有害事象発現率は 11.9%（23/193 名）であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.4）。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 30.9（総曝露期間 135.81 人年，発現件数 42 件）であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.11）。

SOC 別で発現率が最も高かった重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症」（4.1%，8 名）であり，次いで「先天性，家族性および遺伝性障害」（3.1%，6 名），「胃腸障害」（2.1%，4 名）であった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.4）。

PT 別で 2 名以上にみられた重篤な有害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 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。これらの有害事象の詳細は，二重盲検期に発現した事象は2.1.3 項，投与中断・投与頻度低減期に発現した事象は5.10.6 項の疾患別（TRAPS，HIDS，crFMF）の項に記載した。

## 5.10.7 その他の重要な有害事象

### 5.10.7.1 投与中止に至った有害事象

投与中断・投与頻度低減期の疾患別の投与中止に至った有害事象の一覧をTable 5-31に，HPF併合データの投与中止に至った有害事象の発現率を Table 7-29 にそれぞれ示す。

TRAPS のランダム化群で投与中止に至った有害事象の発現率は 2.6%（1/39 名）であり，事象の内容は好中球減少症（600 mg 以上 1200 mg 未満の 1 名，被験者番号 6007003）であった。投与中止に至った有害事象の重症度は軽度であり，重篤な事象ではなかった。事象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（5.3.5.1-2-N2301 試験-Table 14.3.1-1.5b，Listing 14.3.2-1.3）。

HIDS 及び crFMF では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

**Table 5-31 投与中止に至った有害事象の一覧（N2301 試験：Week 40）**

| 投与中断・投与頻度低減期の投与 | 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 発現時用量 | 重篤性 | 事象名（PT） | 発現日 a) （日） | 持続期間（日） | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 300 mg q8w – 300 mg q4w 増量 | DEU/6007003 | 11/M/Ca | 3 | 300 mg q4w | No | 好中球減少症 | 169 | 27 | 軽度 | 2 | 4 | 1 | 2 |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 14.3.2-1.3，Listing 16.2.5-1.1
性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝白人，As＝アジア人，Ot＝その他
投与期：3＝投与中断・投与頻度低減期
関連：1＝関連を否定できる，2＝関連を否定できない
処置：1＝治験薬に対する処置なし，2＝治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止
薬物治療：1＝なし，10＝薬物治療又は非薬物治療
転帰：1＝消失せず，2＝消失，3＝軽快，4＝後遺症が残るが消失，5＝死亡
300 mg q8w – 300 mg q4w 増量：300 mg q8w to 300 mg q4w
a) 投与開始日を Day 1 とした。

#### HPF 併合データ

HPF 併合データのカナキヌマブ投与での投与中止に至った有害事象の発現率は 2.6%（5/193 名）であった（Table 7-29）。2 名以上に発現した事象はなかった。心膜炎，高 IgD 症候群は二重盲検期にランダム化群で発現し（2.1.4.1 項），汎血球減少症，肝不全，低カルシウム血症，及び低リン酸血症（同一被験者に発現）は二重盲検期に非ランダム化群で発現し（5.1.1 項），糸球体濾過率減少（他試験から切替えの TRAPS 患者に発現）及び好中球減少症は投与中断・投与頻度低減期に発現した。

### 5.10.7.2 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く，三叉神経痛，気道感染，発疹，腹痛，発熱（発疹，腹痛，及び発熱は同一被験者に発現）が各 1 名に発現した（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 14.3.2-1.4）。重篤な事象はな

かった。気道感染は治験薬との関連を否定されなかったが，その他の事象は治験薬との関連を否定された。事象はいずれも消失した。

**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）であり，このうち 2 名（被験者番号 8001004，9503002）はプラセボ投与下の発現であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 14.3.2-1.4，Listing 16.2.5-1.1）。発熱，肉芽腫性酒さ，汗腺炎，肺炎は各 1 名に発現した。高 IgD 症候群（被験者番号 5004002，9503002）及び肉芽腫性酒さ（被験者番号 5504001）は重篤な有害事象として報告された。高 IgD 症候群（被験者番号 8001004），肉芽腫性酒さ及び汗腺炎（いずれも被験者番号 5504001 に発現），及び肺炎は治験薬との関連を否定されなかったが，その他の事象は治験薬との関連を否定された。事象はいずれも，消失又は後遺症は残るものの消失した。

**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）であり，このうち 5 名（被験者番号 1002002，6006004，5505004，9001006，8503003）はプラセボ投与下の発現であった（5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 14.3.2-1.4，Listing 16.2.5-1.1）。鼡径ヘルニア，臍ヘルニア，及び発熱（いずれも被験者番号 9002003 に発現），上気道感染，ウイルス感染，レンサ球菌性扁桃炎，及び胃腸炎（いずれも被験者番号 9003002 に発現）は各 1 名に発現した。家族性地中海熱のうち 3 件（被験者番号 9001003 に 2 件，6006004 に 1 件発現），鼡径ヘルニア，臍ヘルニア，及び発熱の各 1 件は重篤な有害事象として報告された。これらの重篤な有害事象のうち，家族性地中海熱の 1 件（被験者番号 9001003 に発現）を除き，すべてプラセボ投与下の発現であった。家族性地中海熱 1 件（被験者番号 5505004 に発現）及びレンサ球菌性扁桃炎は治験薬との関連が否定されなかったが，その他の事象は治験薬との関連を否定された。事象はいずれも消失した。

## 5.10.8 特別な患者集団における安全性

### 5.10.8.1 2 歳未満の患者

N2301 試験に 2 歳未満で組み入れられた HIDS 患者 1 名で，投与中断・投与頻度低減期に報告された有害事象の一覧をTable 5-32に示す。

2 歳未満の患者 1 名（被験者番号 5003005）は胃腸炎，下痢，血清アミロイド A 蛋白増加，喉頭炎，及び鼻炎を発現した。喉頭炎は重篤な有害事象として報告されたものの，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。発現した有害事象はすべて治験薬との関連を否定され，処置なし又は加療により消失した。

**Table 5-32 2 歳未満の被験者で報告された有害事象の一覧（N2301 試験：Week 40, SAF）**

| 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 発現時用量 | 重篤性 | 事象名 (PT) | 発現日 a) (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FRA/5003005 | 1/M/Ca | 3 | 300 mg q8w | No | 胃腸炎 | 131 | 2 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 3 | 300 mg q8w | No | 下痢 | 165 | 3 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 3 | 300 mg q8w | No | 血清アミロイド A 蛋白増加 | 170 | 113 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | 3 | 300 mg q8w | Yes | 喉頭炎 | 238 | 2 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 3 | 300 mg q8w | — b) | 喉頭炎 c) | 238 | — b) | — b) | — b) | — b) | — b) | — b) |
| | | 3 | 300 mg q8w | No | 鼻炎 | 275 | 3 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.5-1.1
性別：M = 男性，F = 女性，人種：Ca = 白人，As = アジア人，Ot = その他
投与期：3 = 投与中断・投与頻度低減期
関連：1 = 関連を否定できる，2 = 関連を否定できない
処置：1 = 治験薬に対する処置なし，2 = 治験薬の減量，3 =治験薬の休薬，4 = 治験薬の投与中止，997 = 不明，999 = 該当なし
薬物治療：1 = なし，10 = 薬物治療又は非薬物治療
転帰：1 = 消失せず，2 = 消失，3 = 軽快，4 = 後遺症が残るが消失，5 = 死亡，997 = 不明
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 40 週中間集計時点でデータなし。
c) 同日発現の喉頭炎が 2 件報告されているが，医師記載名（laryngitis 及び acute laryngitis）が異なるため，別事象として取り扱った。

## 5.10.8.2 ベースラインの疾患特性

### 1）non-exon10 crFMF

N2301 試験の non-exon10 crFMF 患者 2 名で，投与中断・投与頻度低減期に報告された有害事象の一覧をTable 5-33に示す。

non-exon10 crFMF 患者 2 名のうち 1 名（被験者番号 2501003）は皮膚潰瘍，強膜炎，及び口内炎を発現した。残りの 1 名（被験者番号 2502004）は鼻咽頭炎，結膜炎，及び気管支炎を発現した。重篤な事象はなく，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。発現した有害事象はすべて治験薬との関連を否定された。皮膚潰瘍は 40 週中間集計時点で継続中，強膜炎は 40 週中間集計時点で軽快であったが，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。

**Table 5-33 non-exon10 crFMF で報告された有害事象の一覧（N2301 試験：Week 40, SAF）**

| 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 発現時用量 | 重篤性 | 事象名 (PT) | 発現日 a) (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| JPN/2501003 | 20/F/As | 3 | 150 mg q8w | No | 皮膚潰瘍 | 128 | — b) | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 1 |
| | | 3 | 150 mg q8w | No | 強膜炎 | 164 | 42 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 3 | 150 mg q8w | No | 口内炎 | 164 | 13 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 3 | 150 mg q8w | No | 口内炎 | 222 | 94 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 3 | 150 mg q8w | No | 強膜炎 | 267 | — b) | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 3 |

| 被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 投与期 | 発現時用量 | 重篤性 | 事象名 (PT) | 発現日 a) (日) | 持続期間 (日) | 重症度 | 関連 | 処置 | 薬物治療 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| JPN/2502004 | 29/F/As | 3 | 150 mg q8w | No | 鼻咽頭炎 | 119 | 8 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 3 | 150 mg q8w | —b) | 結膜炎 | 119 | 7 | 軽度 | 1 | 1 | 10 | 2 |
| | | 3 | 150 mg q8w | No | 気管支炎 | 171 | 19 | 軽度 | 1 | 1 | 1 | 2 |

Source：5.3.5.1-2-N2301 試験-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.5-1.1
性別：M＝男性，F＝女性，人種：Ca＝白人，As＝アジア人，Ot＝その他
投与期：3＝投与中断・投与頻度低減期
関連：1＝関連を否定できる，2＝関連を否定できない
処置：1＝治験薬に対する処置なし，2＝治験薬の減量，3＝治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止，997＝不明，999＝該当なし
薬物治療：1＝なし，10＝薬物治療又は非薬物治療
転帰：1＝消失せず，2＝消失，3＝軽快，4＝後遺症が残るが消失，5＝死亡，997＝不明
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 40 週中間集計時点でデータなし

### 5.10.8.3 日本人集団

本項では，HPF 併合データで SAF の対象となった日本人被験者 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）の安全性の結果を要約する。

日本人被験者数は少数であり，厳密な評価はできないが，日本人被験者の安全性成績は，全体集団で得られた内容と大きく異なるものではなかった。

日本人被験者 11 名全員がカナキヌマブの投与を受け，カナキヌマブ投与の解析に含まれた。11 名のうち 10 名が投与中断・投与頻度低減期を完了した（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 6.2-1.1）。残りの 1 名（被験者番号 2504002）は，有害事象のため Day 45 に本試験を中止した（1.2.1.1 項）。

カナキヌマブ投与 11 名の治験薬投与期間［中央値（最小値～最大値），以下同様］は 274（45～282）日であり，全体集団［275（45～391）日］と大きな違いはみられなかった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 7.1-1.1，Table 7.2-1.1）。

被験者背景は，全体集団と比べて，大きな違いは認められなかった。カナキヌマブ投与 11 名の年齢は 19（1～29）歳であり，4 名が 18 歳未満であった。体重は 46.6（6.4～91.6） kg であり，40 kg 以下は 4 名であった。性別は女性が 7 名であった。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が 1050 mg 以下の被験者は 10 名，1800 mg 以上の被験者は 1 名のみであり，全体集団［累積投与量が 1050 mg 以下：53.9%（104/193 名），1050 mg 超 1800 mg 未満：20.7%（40 名），1800 mg 以上：25.4%（49 名）］と比べて累積投与量は少ない傾向がみられた（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 6.1-1.4，Table 6.2-1.4）。

カナキヌマブ投与の 11 名全員で有害事象が発現し，HIDS の 1 名（被験者番号 2504002）に重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が発現した（Table 5-34）。治験薬の投与中止に

至った有害事象の内容は肝不全，汎血球減少症，低カルシウム血症，及び低リン酸血症であり，このうち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。事象の詳細は，5.1.1 項に示した。

**Table 5-34　有害事象の要約（HPF 併合：Week 40，日本人被験者）**

| | HPF<br>ACZ885<br>N = 11<br>n (%) |
|---|---|
| 有害事象 | 11 (100.0) |
| 副作用 | 6 ( 54.5) |
| 重篤な有害事象 | 1 (9.1) |
| 投与中止に至った有害事象 | 1 (9.1) |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.2-1.1，Table 10.2-1.4，Table 10.2-1.6，Table 10.2-1.7

HPF 併合カナキヌマブ投与で，SOC 別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」（63.6%，7 名）であり，次いで「胃腸障害」（54.5%，6 名），「皮膚および皮下組織障害」（36.4%，4 名），及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（27.3%，3 名）であり，これらの内容は 16 週中間集計と同様であった（Table 5-35）。

**Table 5-35　SOC 別の有害事象発現率（HPF 併合：Week 40，日本人被験者）**

| SOC | HPF<br>ACZ885<br>N = 11<br>n (%) |
|---|---|
| 合計 | 11 (100.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (63.6) |
| 胃腸障害 | 6 (54.5) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 (36.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (27.3) |
| 眼障害 | 2 (18.2) |
| 臨床検査 | 2 (18.2) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (18.2) |
| 神経系障害 | 2 (18.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (9.1) |
| 耳および迷路障害 | 1 (9.1) |
| 肝胆道系障害 | 1 (9.1) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 1 (9.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (9.1) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 1 (9.1) |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.2-1.1
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。
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。

HPF 併合カナキヌマブ投与で，PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎（45.5%，5 名），蕁麻疹（27.3%，3 名），及び倦怠感（18.2%，2 名）であり，全体集団で報告された事象と同様であった（Table 5-36）。

汎血球減少症，眼瞼炎，注射部位反応，倦怠感，肝不全，上気道感染，低リン酸血症，筋力低下，頭痛，そう痒性皮疹（各 1 名）は治験薬との関連を否定されなかった（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.2-1.7）。

**Table 5-36 PT 別の有害事象発現率（HPF 併合：Week 40，日本人被験者）**

| PT | HPF ACZ885 N = 11 n (%) |
|---|---|
| 合計 | 11 (100.0) |
| 鼻咽頭炎 | 5 (45.5) |
| 蕁麻疹 | 3 (27.3) |
| 倦怠感 | 2 (18.2) |
| 汎血球減少症 | 1 (9.1) |
| 突発性難聴 | 1 (9.1) |
| 眼瞼炎 | 1 (9.1) |
| 強膜炎 | 1 (9.1) |
| 腹痛 | 1 (9.1) |
| アフタ性潰瘍 | 1 (9.1) |
| 齲歯 | 1 (9.1) |
| 腸炎 | 1 (9.1) |
| 胃炎 | 1 (9.1) |
| 歯肉腫脹 | 1 (9.1) |
| 口内炎 | 1 (9.1) |
| 注射部位反応 | 1 (9.1) |
| 肝不全 | 1 (9.1) |
| 気管支炎 | 1 (9.1) |
| 結膜炎 | 1 (9.1) |
| 胃腸炎 | 1 (9.1) |
| インフルエンザ | 1 (9.1) |
| 口腔ヘルペス | 1 (9.1) |
| 咽頭炎 | 1 (9.1) |
| 上気道感染 | 1 (9.1) |
| 顔面損傷 | 1 (9.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (9.1) |
| 尿中血陽性 | 1 (9.1) |
| 脱水 | 1 (9.1) |
| 低カルシウム血症 | 1 (9.1) |
| 低リン酸血症 | 1 (9.1) |

| PT | HPF ACZ885 N = 11 n (%) |
|---|---|
| 筋力低下 | 1 (9.1) |
| 頭痛 | 1 (9.1) |
| 傾眠 | 1 (9.1) |
| 喘息 | 1 (9.1) |
| 発声障害 | 1 (9.1) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (9.1) |
| 薬疹 | 1 (9.1) |
| 湿疹 | 1 (9.1) |
| そう痒性皮疹 | 1 (9.1) |
| 皮膚潰瘍 | 1 (9.1) |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.2-1.1
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。
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。

HPF 併合カナキヌマブ投与で発現した重要な特定されたリスクの定義（5.10.4 項）に該当する事象は，リスクカテゴリー「感染症」の鼻咽頭炎（5 名），上気道感染，胃腸炎，インフルエンザ，口腔ヘルペス，咽頭炎，気管支炎，及び結膜炎（各 1 名）であった。重要な潜在的リスクの定義に該当する事象は，「ショック，アナフィラキシー」の蕁麻疹（3 名），歯肉腫脹（1 名），「肝機能障害」の肝不全及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 1 名），「自己免疫反応」の強膜炎（1 名）であった（Table 5-37）。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（5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 9.2-1.1，Table 9.2-1.2）。

**Table 5-37　注目すべきリスクの要約（HPF 併合，日本人被験者）**

| | TRAPS ACZ885 N = 6 n (%) | HIDS ACZ885 N = 2 n (%) | crFMF ACZ885 N = 3 n (%) | HPF ACZ885 N = 11 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| **重要な特定されたリスク** | | | | |
| **感染症** | 4 (66.7) | 1 (50.0) | 2 (66.7) | 7 (63.6) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (50.0) | 1 (50.0) | 1 (33.3) | 5 (45.5) |
| 胃腸炎 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) |
| インフルエンザ | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) |
| 口腔ヘルペス | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) |
| 上気道感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (9.1) |
| 咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (9.1) |

| | TRAPS ACZ885 N = 6 n (%) | HIDS ACZ885 N = 2 n (%) | crFMF ACZ885 N = 3 n (%) | HPF ACZ885 N = 11 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 気管支炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (9.1) |
| 結膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (9.1) |
| **日和見感染 a)** | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **好中球減少** | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **重要な潜在的リスク** | | | | |
| **悪性腫瘍** | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **ショック，アナフィラキシー** | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 3 (27.3) |
| 蕁麻疹 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 3 (27.3) |
| 歯肉腫脹 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) |
| **自己免疫反応** | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (9.1) |
| 強膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (9.1) |
| **肝機能障害** | 1 (16.7) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) |
| 肝不全 | 0 (0.0) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) |
| **リポ蛋白代謝障害** | 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) |
| **ワクチンとの相互作用** | 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 9.2-1.1，Table 9.2-1.2，5.3.5.1-2-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
PT は HPF 併合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。
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。

# 6 市販後データ

## 6.1 公表論文

薬剤文献データベースの MEDLINE に登録された 1991 年から 2015 年 11 月までの公表論文を対象に，タイトル又は抄録に関連用語が含まれるものを検索した。カナキヌマブに関する重要かつ新たな安全性情報を含む公表論文はなかった。

## 6.2 進行中の試験

日本では，カナキヌマブの CAPS に対する承認条件に基づく長期使用時の安全性，有効性の確認を目的とした使用成績調査（全例調査）を実施中である。2014 年 12 月 31 日時点で得られている安全性の結果は6.3.2 項に示す。

## 6.3 市販後の経験

カナキヌマブは，CAPS 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，2016 年 3 月 16 日現在，世界 75 ヵ国で CAPS，全身型若年性特発性関節炎，又は痛風の治療薬として承認されている。国内では 2011 年 9 月に CAPS の治療薬として承認された。

これまでに，PSUR 1（調査期間：2009 年 6 月 17 日から 2009 年 12 月 31 日）から PSUR 12（調査期間：2015 年 1 月 1 日から 2015 年 6 月 30 日）が作成され，国際誕生日以降に収集された安全性情報が評価されている。

本項では，PSUR 12（5.3.6-1）及び国内第 6 回安全性定期報告（調査期間：2014 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日）（5.3.6-2）で収集した安全性情報を要約する。

### 6.3.1 PSUR 12 の要約

PSUR 12 の調査期間中，安全性の理由による販売承認の取り下げ又は中止，臨床試験の中止又は変更，開発計画の変更等，規制当局又は製造業者による措置はなかった。

PSUR 12 での検討の結果，新たな安全性のリスクは特定されず，本剤の安全性プロファイルは最新の Company Core Data Sheet（CCDS）と一致していた。なお，最新の CCDS は「1.6.2 企業中核データシート」に示す。

#### 6.3.1.1 曝露量

**臨床試験の被験者数**

PSUR 12 の調査期間中，ノバルティスファーマ社が実施した臨床試験で，約 7360 名の被験者にカナキヌマブが投与された。

N2301 試験よりも高用量のカナキヌマブの投与経験として，CAPS 患者を対象に実施した臨床試験では，450 mg 又は 6 mg/kg が 10 名，600 mg 又は 8 mg/kg が 32 名，750 mg 又は 10 mg/kg が 1 名に投与されている。

**市販後の推定患者数**

CAPS の推奨用量は体重に応じて規定されているが，バイアル数では，体重にかかわらず 1 回あたり 1 バイアルを使用していると想定される。投与頻度を 8 週間隔，すなわち 1 年間に 6.5 バイアルを使用していると仮定した場合，発売から 2015 年 6 月 30 日までの総販売量から，6922.7 人年に使用されたと推定される。2015 年 1 月 1 日から 2015 年 6 月 30 日の期間では，1454.8 人年に使用されたと推定される。

### 6.3.1.2 医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）に基づく評価項目

PSUR 12 では，RMP 8.0（2014 年 2 月 19 日）に基づき，CAPS，全身型若年性特発性関節炎，又は痛風での重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを評価した。PSUR 12 の調査期間終了後に改訂された RMP Version 9.0（2015 年 8 月 10 日）では，重度の注射部位反応及びリンパ器官の毒性は通常の医薬品安全性監視活動を行うこととし，重要な潜在的リスクから削除された。さらに，N2301 試験の 16 週中間集計後に改訂された RMP Version 10.0（2016 年 2 月 24 日）では，血小板減少症，及び回転性めまい又は浮動性めまいは通常の医薬品安全性監視活動を行うこととし，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクからそれぞれ削除された。

N2301 試験の 16 週中間集計後に改訂された最新の RMP Version 10.0 で規定された，HPF での重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを対象に，PSUR 12 の調査期間中に報告された発現件数及び総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度を，累積値とともにTable 6-1に示す。

PSUR 12 の調査期間中に得られた新たな情報によるリスクの評価に変更はなく，CCDS の改訂は不要であると判断した。これら事象については，今後も注意深く観察を行う。

**Table 6-1 重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに該当する有害事象（PSUR 12，臨床試験での報告は除く）**

| | PSUR 12 の調査期間中の発現件数 | 累積件数 | PSUR 12 の調査期間中の発現率（100 人年） | 累積発現率（100 人年） |
|---|---|---|---|---|
| 重要な特定されたリスク | | | | |
| 感染症 | 52 | 189 | 3.6 | 2.7 |
| 日和見感染 [a)] | 20 | 65 | 1.37 | 0.94 |
| 好中球減少 | 5 | 16 | 0.34 | 0.23 |
| 重要な潜在的リスク | | | | |
| 悪性腫瘍 | 0 | 7 | 0.00 | 0.10 |
| ショック，アナフィラキシー | 2 | 31 | 0.14 | 0.45 |
| 自己免疫反応 | 14 | 92 | 0.96 | 1.33 |

| | PSUR 12 の調査期間中の発現件数 | 累積件数 | PSUR 12 の調査期間中の発現率（100 人年） | 累積発現率（100 人年） |
|---|---|---|---|---|
| 肝機能障害 a) | 8 | 45 | 0.54 | 0.65 |
| リポ蛋白代謝障害 | 1 | 4 | 0.068 | 0.057 |
| カナキヌマブと免疫抑制剤併用療法による毒性 | 3 | 28 | 0.20 | 0.40 |
| ワクチンとの相互作用 | 0 | 6 | 0 | 0.09 |
| 薬力学的相互作用 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CYP 450 で代謝される薬剤との相互作用 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source：5.3.6-1-PSUR 12-Table 16-4～Table 16-7，Table 16-9，Table 16-12，Table 16-16，Table 16-19～Table 16-21
RMP Version 10.0 で特定された，HPF での重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを提示した。
a）薬剤誘発性肝障害が疑われる事象を提示した。

#### 6.3.1.3 過量投与

PSUR 12 の調査期間中に過量投与の報告はなく，CCDS の改訂は不要であると判断した。

#### 6.3.1.4 薬物乱用・誤用

PSUR 12 の調査期間である 2015 年 6 月 30 日までに，薬物乱用の報告はない。

#### 6.3.1.5 妊娠中又は授乳中の使用

PSUR 12 の調査期間中に，妊娠に関する事象が 8 件報告された。8 件の内訳は，妊娠が 7 件（うち 2 件は母親と新生児，及び母親と父親から報告された同一事象の報告であり，妊娠の件数は 5 件），PSUR 11 で報告された妊娠の転帰が 1 件であった。

妊娠 5 件の転帰は，妊娠約 6 週での自然流産が 1 件，出産前のため転帰不明が 4 件であった。自然流産の詳細情報は得られておらず，評価困難である。PSUR 11 で報告された妊娠の転帰では，女児にマックル・ウェルズ症候群（Muckle-Wells syndrome，MWS）の遺伝子異常が報告された。女児の父親が MWS 治療のためカナキヌマブの投与を受けており，父方の祖母も MWS であった。

PSUR 12 の調査期間中に，授乳中の使用の報告はなかった。

PSUR 12 の調査期間中に得られた新たな情報による妊娠中又は授乳中の使用の評価に変更はなく，CCDS の改訂は不要であると判断した。今後も，重要な不足情報として通常の医薬品安全性監視活動を行い，PSUR で引き続き検討する。

### 6.3.2 安全性定期報告の要約

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 CCDS の記載内容について総合的に評価し，検討を行った結果，添付文書改訂等の対応は不要と考えた（5.3.6-2-安全性定期報告書第 6 回）。

なお，国内既承認の CAPS に対する 1 回最高用量は 600 mg（体重 40 kg を超える患者）又は 8 mg/kg（体重 40 kg 以下の患者）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ととなっており，N2301 試験よりも 1 回あたりの用量を多く投与することが可能である。

**使用成績調査**

イラリス皮下注用 150 mg（以下，本剤）は CAPS に対する承認条件として「再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は，本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること」が義務付けられており，本剤の発売開始日（2011 年 12 月 7 日）より，承認条件に基づく長期使用時の安全性，有効性の確認を目的とした使用成績調査（全例調査）を実施している。2014 年 12 月 31 日までに，55 名（転院で重複登録された 14 名は統合）が登録され，48 名の投与 24 週目までのデータが固定された。このうち，適応外使用の 1 名を除いた 47 名を安全性解析対象症例とした。

**1）副作用**

安全性解析対象症例 47 名の副作用発現率は 34.04%（16 名）であった。SOC 別で最も発現率が高かった副作用は「感染症および寄生虫症」（19.15%，9 名）であり，次いで「胃腸障害」（12.77%，6 名），「臨床検査」（10.64%，5 名）であった。PT 別で 2 名以上に発現した副作用は，鼻咽頭炎（8.51%，4 名），上気道感染（6.38%，3 名），上気道の炎症，胃腸出血，嘔吐，好酸球数増加及び体重増加（いずれも 4.26%，2 名）であった。

**2）重篤な有害事象**

安全性解析対象症例 47 名の重篤な有害事象発現率は 21.28%（10 名）であった。SOC 別で最も発現率が高かった重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症」（12.77%，6 名）であった。PT 別で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，気管支炎，気管支肺炎，胃腸出血及び C-反応性蛋白増加（いずれも 4.26%，2 名）であった。いずれの重篤な有害事象も軽快又は回復し，投与中止に至った事象はなかった。

**3）投与中止及び休薬**

安全性解析対象症例 47 名で投与中止例はいなかった。

安全性解析対象症例 47 名のうち，休薬が認められた患者は 3 名（6.38%）であり，その理由は有害事象の発現が 1 名，その他が 2 名であった。有害事象による休薬の詳細は，投与予定日に鼻咽頭炎の感染症がみとめられていたため，本剤投与を約 1 週間延長したものであった。その他の理由による休薬の詳細は，1 名では経済的理由，残りの 1 名では毎年夏は症状が軽いことから投薬不要と判断されたものであった。

本使用成績調査には 1 回あたり 450 mg（体重 40 kg 以下の患者では 6 mg/kg）以上の用量が投与された患者が含まれ，2014 年 12 月 31 日までに得られたデータでは投与中止に至った有害事象は発現しておらず，忍容性が問題となった被験者は認められていない。

# 7 付録

## Table 7-1 被験者の内訳（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合）

| | TRAPS ACZ885 N = 43 n (%) | TRAPS Placebo N = 24 n (%) | HIDS ACZ885 N = 68 n (%) | HIDS Placebo N = 35 n (%) | crFMF ACZ885 N = 58 n (%) | crFMF Placebo N = 32 n (%) | HPF ACZ885 N = 169 n (%) | HPF Placebo N = 91 n (%) | CAPS ACZ885 N = 194 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 完了 | 42 (97.7) | 22 (91.7) | 66 (97.1) | 33 (94.3) | 58 (100.0) | 31 (96.9) | 166 (98.2) | 86 (94.5) | 175 (90.2) |
| 中止 | 1 ( 2.3) | 2 ( 8.3) | 2 ( 2.9) | 2 ( 5.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) | 3 ( 1.8) | 5 ( 5.5) | 19 ( 9.8) |
| 主な中止理由 | | | | | | | | | |
| 有害事象 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 1 ( 2.9) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 1.1) | 3 ( 1.5) |
| 効果不十分 | 1 ( 2.3) | 1 ( 4.2) | 1 ( 1.5) | 1 ( 2.9) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 2 ( 2.2) | 5 ( 2.6) |
| 追跡不能 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) |
| 治療が不要な状態に改善 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| 同意撤回 | 0 ( 0.0) | 1 ( 4.2) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.2) | 6 ( 3.1) |
| 治験管理上の問題 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 6.1-1.2

N：TRAPS，HIDS，crFMF，HPF 併合では，二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数

n：TRAPS，HIDS，crFMF，HPF 併合の被験者の内訳は二重盲検期終了時の評価

**Table 7-2 治験薬投与期間（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合）**

| Duration of exposure | TRAPS ACZ885 N = 43 n (%) | TRAPS Placebo N = 24 n (%) | HIDS ACZ885 N = 68 n (%) | HIDS Placebo N = 35 n (%) | crFMF ACZ885 N = 58 n (%) | crFMF Placebo N = 32 n (%) | HPF ACZ885 N = 169 n (%) | HPF Placebo N = 91 n (%) | CAPS ACZ885 N = 194 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 総曝露期間（人年） | 26.37 | 2.00 | 41.48 | 3.64 | 47.00 | 3.75 | 114.85 | 9.39 | 289.33 |
| 投与期間 – n (%) | | | | | | | | | |
| ≥ 1 day | 43 (100.0) | 24 (100.0) | 68 (100.0) | 35 (100.0) | 58 (100.0) | 32 (100.0) | 169 (100.0) | 91 (100.0) | 194 (100.0) |
| ≥ 16 weeks (112 days) | 39 (90.7) | 2 (8.3) | 66 (97.1) | 3 (8.6) | 57 (98.3) | 4 (12.5) | 162 (95.9) | 9 (9.9) | 189 (97.4) |
| ≥ 24 weeks (168 days) | 32 (74.4) | 0 (0.0) | 50 (73.5) | 1 (2.9) | 57 (98.3) | 2 (6.3) | 139 (82.2) | 3 (3.3) | 177 (91.2) |
| ≥ 36 weeks (252 days) | 18 (41.9) | 0 (0.0) | 26 (38.2) | 0 (0.0) | 49 (84.5) | 1 (3.1) | 93 (55.0) | 1 (1.1) | 142 (73.2) |
| ≥ 48 weeks (336 days) | 5 (11.6) | 0 (0.0) | 6 (8.8) | 0 (0.0) | 14 (24.1) | 0 (0.0) | 25 (14.8) | 0 (0.0) | 130 (67.0) |
| ≥ 96 weeks (672 days) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 75 (38.7) |
| ≥ 144 weeks (1008 days) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (4.1) |
| ≥ 192 weeks (1244 days) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (3.1) |
| 投与期間（日） | | | | | | | | | |
| n | 43 | 24 | 68 | 35 | 58 | 32 | 169 | 91 | 194 |
| Mean (SD) | 224.0 (80.79) | 30.5 (36.77) | 222.8 (73.38) | 38.0 (49.98) | 296.0 (53.63) | 42.8 (60.55) | 248.2 (77.16) | 37.7 (50.75) | 544.7 (349.26) |
| Median | 215.0 | 14.0 | 221.0 | 14.0 | 302.0 | 16.0 | 260.0 | 14.0 | 496.0 |
| Min - Max | 61 - 371 | 7 - 116 | 72 - 401 | 7 - 236 | 106 - 400 | 7 - 296 | 61 - 401 | 7 - 296 | 29 - 1884 |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 7.1-1.1

SD：標準偏差，N：TRAPS，HIDS，crFMF，HPF 併合では，二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数

TRAPS，HIDS，crFMF，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

**Table 7-3 主な人口統計学的特性（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合）**

| 項目 | TRAPS ACZ885 N = 22 n (%) | TRAPS Placebo N = 24 n (%) | HIDS ACZ885 N = 37 n (%) | HIDS Placebo N = 35 n (%) | crFMF ACZ885 N = 31 n (%) | crFMF Placebo N = 32 n (%) | HPF ACZ885 N = 90 n (%) | HPF Placebo N = 91 n (%) | CAPS ACZ885 N = 194 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 年齢 - n (%) | | | | | | | | | |
| ≥ 2 - < 4 | 1 ( 4.5) | 2 ( 8.3) | 4 ( 10.8) | 1 ( 2.9) | 1 ( 3.2) | 0 ( 0.0) | 6 ( 6.7) | 3 ( 3.3) | 7 ( 3.6) |
| ≥ 4 - < 6 | 2 ( 9.1) | 2 ( 8.3) | 3 ( 8.1) | 9 ( 25.7) | 1 ( 3.2) | 1 ( 3.1) | 6 ( 6.7) | 12 ( 13.2) | 5 ( 2.6) |
| ≥ 6 - < 12 | 6 ( 27.3) | 4 ( 16.7) | 11 ( 29.7) | 9 ( 25.7) | 7 ( 22.6) | 3 ( 9.4) | 24 ( 26.7) | 16 ( 17.6) | 23 ( 11.9) |
| ≥ 12 - < 18 | 5 ( 22.7) | 5 ( 20.8) | 10 ( 27.0) | 7 ( 20.0) | 5 ( 16.1) | 11 ( 34.4) | 20 ( 22.2) | 23 ( 25.3) | 34 ( 17.5) |
| ≥ 18 - < 65 | 7 ( 31.8) | 11 ( 45.8) | 9 ( 24.3) | 9 ( 25.7) | 17 ( 54.8) | 16 ( 50.0) | 33 ( 36.7) | 36 ( 39.6) | 117 ( 60.3) |
| ≥ 65 | 1 ( 4.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) | 1 ( 1.1) | 1 ( 1.1) | 8 ( 4.1) |
| 年齢（歳） | | | | | | | | | |
| n | 22 | 24 | 37 | 35 | 31 | 32 | 90 | 91 | 194 |
| Mean (SD) | 21.0 (19.22) | 23.6 (18.25) | 13.0 (8.49) | 13.9 (11.64) | 22.5 (15.02) | 21.8 (13.38) | 18.2 (14.56) | 19.3 (14.71) | 28.4 (18.08) |
| Median | 13.5 | 16.5 | 12.0 | 9.0 | 18.0 | 18.0 | 14.5 | 15.0 | 24.0 |
| Min - Max | 3.0 - 76.0 | 2.0 - 57.0 | 2.0 - 43.0 | 3.0 - 47.0 | 2.0 - 60.0 | 4.0 - 69.0 | 2.0 - 76.0 | 2.0 - 69.0 | 2.0 - 91.0 |
| 性別 - n (%) | | | | | | | | | |
| 男性 | 12 ( 54.5) | 11 ( 45.8) | 13 ( 35.1) | 16 ( 45.7) | 17 ( 54.8) | 17 ( 53.1) | 42 ( 46.7) | 44 ( 48.4) | 85 ( 43.8) |
| 女性 | 10 ( 45.5) | 13 ( 54.2) | 24 ( 64.9) | 19 ( 54.3) | 14 ( 45.2) | 15 ( 46.9) | 48 ( 53.3) | 47 ( 51.6) | 109 ( 56.2) |
| 人種 - n (%) | | | | | | | | | |
| Caucasian | 20 ( 90.9) | 18 ( 75.0) | 34 ( 91.9) | 31 ( 88.6) | 27 ( 87.1) | 27 ( 84.4) | 81 ( 90.0) | 76 ( 83.5) | 167 ( 86.1) |
| Black or African American | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | N/A |
| Asian | 2 ( 9.1) | 4 ( 16.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 2.9) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) | 2 ( 2.2) | 6 ( 6.6) | N/A |
| Other | 0 ( 0.0) | 2 ( 8.3) | 3 ( 8.1) | 3 ( 8.6) | 4 ( 12.9) | 4 ( 12.5) | 7 ( 7.8) | 9 ( 9.9) | 27 ( 13.9) |
| 体重 - n (%) | | | | | | | | | |
| ≤ 40 kg | 11 ( 50.0) | 9 ( 37.5) | 19 ( 51.4) | 21 ( 60.0) | 9 ( 29.0) | 6 ( 18.8) | 39 ( 43.3) | 36 ( 39.6) | 47 ( 24.2) |
| > 40 - < 75 kg | 5 ( 22.7) | 10 ( 41.7) | 14 ( 37.8) | 11 ( 31.4) | 14 ( 45.2) | 21 ( 65.6) | 33 ( 36.7) | 42 ( 46.2) | 117 ( 60.3) |
| ≥ 75 kg | 6 ( 27.3) | 5 ( 20.8) | 4 ( 10.8) | 3 ( 8.6) | 8 ( 25.8) | 5 ( 15.6) | 18 ( 20.0) | 13 ( 14.3) | 30 ( 15.5) |
| 体重（kg） | | | | | | | | | |
| n | 22 | 24 | 37 | 35 | 31 | 32 | 90 | 91 | 194 |
| Mean (SD) | 49.0 (26.22) | 50.7 (23.93) | 44.2 (26.39) | 39.1 (21.77) | 55.3 (27.12) | 56.8 (22.40) | 49.2 (26.74) | 48.4 (23.64) | 56.1 (25.40) |
| Median | 40.6 | 54.0 | 39.9 | 33.8 | 56.0 | 54.0 | 47.3 | 49.4 | 56.3 |
| Min - Max | 13.2 - 92.0 | 13.7 - 84.7 | 11.6 - 126.3 | 11.4 - 86.0 | 16.5 - 122.0 | 16.3 - 115.3 | 11.6 - 126.3 | 11.4 - 115.3 | 9.6 - 169.8 |
| 地域 | | | | | | | | | |
| North America (US, Canada) | 4 ( 18.2) | 1 ( 4.2) | 1 ( 2.7) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) | 5 ( 5.6) | 2 ( 2.2) | 38 ( 19.6) |
| Japan | 2 ( 9.1) | 4 ( 16.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 2.9) | 0 ( 0.0) | 1 ( 3.1) | 2 ( 2.2) | 6 ( 6.6) | 19 ( 9.8) |
| Other | 16 ( 72.7) | 19 ( 79.2) | 36 ( 97.3) | 34 ( 97.1) | 31 (100.0) | 30 ( 93.8) | 83 ( 92.2) | 83 ( 91.2) | 137 ( 70.6) |
| 累積投与量(mg) | | | | | | | | | |
| ≤ 600 mg | 12 ( 54.5) | 22 ( 91.7) | 18 ( 48.6) | 26 ( 74.3) | 21 ( 67.7) | 27 ( 84.4) | 51 ( 56.7) | 75 ( 82.4) | NA |
| > 600 mg | 10 ( 45.5) | 2 ( 8.3) | 19 ( 51.4) | 9 ( 25.7) | 10 ( 32.3) | 5 ( 15.6) | 39 ( 43.3) | 16 ( 17.6) | NA |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 6.1-1.3

SD：標準偏差

**Table 7-4 SOC 別の有害事象発現率（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合）**

| SOC | HPF ACZ885 N = 169 n (%) | HPF Placebo N = 91 n (%) | CAPS ACZ885 N = 194 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 141 (83.4) | 55 (60.4) | 183 (94.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 100 (59.2) | 14 (15.4) | 148 (76.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 69 (40.8) | 15 (16.5) | 58 (29.9) |
| 胃腸障害 | 63 (37.3) | 13 (14.3) | 91 (46.9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 45 (26.6) | 5 (5.5) | 77 (39.7) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 41 (24.3) | 7 (7.7) | 62 (32.0) |
| 神経系障害 | 39 (23.1) | 8 (8.8) | 75 (38.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 31 (18.3) | 6 (6.6) | 68 (35.1) |
| 先天性，家族性および遺伝性障害 | 20 (11.8) | 16 (17.6) | 3 (1.5) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 16 (9.5) | 4 (4.4) | 58 (29.9) |
| 血液およびリンパ系障害 | 16 (9.5) | 6 (6.6) | 15 (7.7) |
| 臨床検査 | 15 (8.9) | 4 (4.4) | 33 (17.0) |
| 眼障害 | 10 (5.9) | 0 (0.0) | 35 (18.0) |
| 耳および迷路障害 | 9 (5.3) | 2 (2.2) | 47 (24.2) |
| 精神障害 | 8 (4.7) | 0 (0.0) | 26 (13.4) |
| 代謝および栄養障害 | 7 (4.1) | 1 (1.1) | 12 (6.2) |
| 生殖系および乳房障害 | 5 (3.0) | 0 (0.0) | 14 (7.2) |
| 免疫系障害 | 3 (1.8) | 1 (1.1) | 11 (5.7) |
| 腎および尿路障害 | 3 (1.8) | 0 (0.0) | 3 (1.5) |
| 血管障害 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 24 (12.4) |
| 心臓障害 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 7 (3.6) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 4 (2.1) |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 2 (1.0) |
| 妊娠，産褥および周産期の状態 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.0) |
| 外科および内科処置 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.0) |
| 内分泌障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 社会環境 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1
N：HPF 併合では，二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
SOC は HPF 併合カナキヌマブ投与の発現率の降順，次いで CAPS 併合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。
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。

**Table 7-5 PT 別の有害事象発現率（いずれかの群で発現率 3%以上）（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合）**

| PT | HPF ACZ885 N = 169 n (%) | HPF Placebo N = 91 n (%) | CAPS ACZ885 N = 194 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 141 (83.4) | 55 (60.4) | 183 (94.3) |
| 発熱 | 36 (21.3) | 9 (9.9) | 22 (11.3) |
| 頭痛 | 30 (17.8) | 7 (7.7) | 47 (24.2) |
| 下痢 | 22 (13.0) | 4 (4.4) | 29 (14.9) |
| 腹痛 | 21 (12.4) | 7 (7.7) | 18 (9.3) |
| 注射部位反応 | 21 (12.4) | 1 (1.1) | 1 (0.5) |
| 鼻咽頭炎 | 18 (10.7) | 1 (1.1) | 72 (37.1) |
| 口腔咽頭痛 | 18 (10.7) | 2 (2.2) | 24 (12.4) |
| 上気道感染 | 17 (10.1) | 3 (3.3) | 41 (21.1) |
| 関節痛 | 17 (10.1) | 2 (2.2) | 29 (14.9) |
| 咳嗽 | 15 (8.9) | 4 (4.4) | 25 (12.9) |
| 嘔吐 | 15 (8.9) | 4 (4.4) | 22 (11.3) |
| 家族性地中海熱 | 13 (7.7) | 11 (12.1) | 0 (0.0) |
| 鼻炎 | 12 (7.1) | 1 (1.1) | 34 (17.5) |
| 上腹部痛 | 12 (7.1) | 2 (2.2) | 13 (6.7) |
| インフルエンザ | 11 (6.5) | 1 (1.1) | 15 (7.7) |
| 背部痛 | 10 (5.9) | 0 (0.0) | 18 (9.3) |
| 筋肉痛 | 10 (5.9) | 1 (1.1) | 5 (2.6) |
| リンパ節症 | 10 (5.9) | 1 (1.1) | 3 (1.5) |
| 胃腸炎 | 8 (4.7) | 0 (0.0) | 25 (12.9) |
| 扁桃炎 | 8 (4.7) | 0 (0.0) | 12 (6.2) |
| 中耳炎 | 7 (4.1) | 0 (0.0) | 8 (4.1) |
| 無力症 | 7 (4.1) | 0 (0.0) | 4 (2.1) |
| 非心臓性胸痛 | 7 (4.1) | 0 (0.0) | 3 (1.5) |
| 気管支炎 | 6 (3.6) | 0 (0.0) | 24 (12.4) |
| 四肢痛 | 6 (3.6) | 3 (3.3) | 14 (7.2) |
| 咽頭炎 | 6 (3.6) | 0 (0.0) | 14 (7.2) |
| アフタ性潰瘍 | 6 (3.6) | 0 (0.0) | 11 (5.7) |
| 尿路感染 | 6 (3.6) | 1 (1.1) | 9 (4.6) |
| 疲労 | 6 (3.6) | 1 (1.1) | 8 (4.1) |
| インフルエンザ様疾患 | 6 (3.6) | 3 (3.3) | 4 (2.1) |
| 結膜炎 | 6 (3.6) | 0 (0.0) | 4 (2.1) |
| 悪心 | 5 (3.0) | 0 (0.0) | 21 (10.8) |
| 発疹 | 5 (3.0) | 3 (3.3) | 10 (5.2) |
| 蕁麻疹 | 5 (3.0) | 1 (1.1) | 10 (5.2) |
| 鼻出血 | 5 (3.0) | 0 (0.0) | 10 (5.2) |
| 便秘 | 5 (3.0) | 1 (1.1) | 5 (2.6) |

| PT | HPF ACZ885 N = 169 n (%) | HPF Placebo N = 91 n (%) | CAPS ACZ885 N = 194 n (%) |
|---|---|---|---|
| ウイルス感染 | 5 (3.0) | 0 (0.0) | 5 (2.6) |
| 肺炎 | 5 (3.0) | 0 (0.0) | 4 (2.1) |
| 湿疹 | 4 (2.4) | 0 (0.0) | 13 (6.7) |
| 靭帯捻挫 | 4 (2.4) | 0 (0.0) | 12 (6.2) |
| 口腔ヘルペス | 4 (2.4) | 2 (2.2) | 11 (5.7) |
| 耳痛 | 4 (2.4) | 0 (0.0) | 11 (5.7) |
| 鼻漏 | 4 (2.4) | 1 (1.1) | 6 (3.1) |
| 高 IgD 症候群 | 4 (2.4) | 3 (3.3) | 0 (0.0) |
| 副鼻腔炎 | 3 (1.8) | 0 (0.0) | 12 (6.2) |
| 口腔内潰瘍形成 | 3 (1.8) | 1 (1.1) | 7 (3.6) |
| 頚部痛 | 3 (1.8) | 0 (0.0) | 7 (3.6) |
| 回転性めまい | 2 (1.2) | 2 (2.2) | 11 (5.7) |
| 浮動性めまい | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 10 (5.2) |
| 筋骨格痛 | 2 (1.2) | 1 (1.1) | 8 (4.1) |
| 不眠症 | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 6 (3.1) |
| 血清アミロイド A 蛋白増加 | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 6 (3.1) |
| 耳鳴 | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 6 (3.1) |
| 歯痛 | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 6 (3.1) |
| 転倒 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 11 (5.7) |
| ざ瘡 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 10 (5.2) |
| そう痒症 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 9 (4.6) |
| 齲歯 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 8 (4.1) |
| 体重増加 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 8 (4.1) |
| 高血圧 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 7 (3.6) |
| 筋痙縮 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 7 (3.6) |
| 季節性アレルギー | 1 (0.6) | 1 (1.1) | 6 (3.1) |
| 片頭痛 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 6 (3.1) |
| 口内炎 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 6 (3.1) |
| 血腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (5.7) |
| C-反応性蛋白増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (4.1) |
| 皮膚乾燥 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (4.1) |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (3.6) |
| 耳感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (3.6) |
| 難聴 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (3.1) |
| 多汗症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (3.1) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.2
N：HPF 併合では，二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
PT は HPF 併合カナキヌマブ投与の発現率の降順，次いで CAPS 併合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。
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。

**Table 7-6 重症度別の有害事象の要約（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合）**

| | HPF ACZ885 N = 169 n (%) | HPF Placebo N = 91 n (%) | CAPS ACZ885 N = 194 n (%) |
|---|---|---|---|
| 全有害事象 | 141 (83.4) | 55 (60.4) | 183 (94.3) |
| 軽度 | 52 (30.8) | 21 (23.1) | 60 (30.9) |
| 中等度 | 70 (41.4) | 24 (26.4) | 94 (48.5) |
| 高度 | 19 (11.2) | 10 (11.0) | 29 (14.9) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.3
N：HPF 併合では，二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
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。

**Table 7-7 PT 別の重篤な有害事象の発現率（HPF 併合カナキヌマブ投与で 1 名以上）（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合）**

| PT | HPF ACZ885 N = 169 n (%) | HPF Placebo N = 91 n (%) | CAPS ACZ885 N = 194 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 18 (10.7) | 7 (7.7) | 28 (14.4) |
| 肺炎 | 3 (1.8) | 0 (0.0) | 3 (1.5) |
| 家族性地中海熱 | 2 (1.2) | 1 (1.1) | 0 (0.0) |
| 臍ヘルニア | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 発熱 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 蜂巣炎 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 心膜炎 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高 IgD 症候群 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| メバロン酸キナーゼ欠損症 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腹水 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 嚥下障害 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼠径ヘルニア | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 嘔吐 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 多発性漿膜炎 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胆管結石 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 肉芽腫性肝疾患 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 肝硬変 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 結膜炎 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| ロタウイルス胃腸炎 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 骨盤膿瘍 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咽頭炎 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咽頭扁桃炎 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 脱水 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 低カリウム血症 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 肥満 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 自傷行動 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 自殺企図 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 喉頭狭窄 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 肉芽腫性酒さ | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.4
N：HPF 併合では，二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
PT は HPF 併合カナキヌマブ投与の発現率の降順，次いで CAPS 併合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。
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。

**Table 7-8 投与中止に至った有害事象の発現率（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合）**

| PT | HPF ACZ885 N = 169 n (%) | HPF Placebo N = 91 n (%) | CAPS ACZ885 N = 194 n (%) |
|---|---|---|---|
| 合計 | 3 (1.8) | 1 (1.1) | 6 (3.1) |
| 好中球減少症 | 1 (0.6) | 1 (1.1) | 0 (0.0) |
| 心膜炎 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高 IgD 症候群 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| マックル・ウェルズ症候群 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 血清病様反応 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 尿路感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 妊娠時曝露 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 脱髄 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| ネフローゼ症候群 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 蛋白尿 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.6
N：HPF 併合では，二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
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。

**Table 7-9 「感染症」の発現状況（HPF 併合カナキヌマブ投与で 2 名以上に発現）（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合）**

| PT | TRAPS ACZ885 N = 43 n (%) | TRAPS Placebo N = 24 n (%) | HIDS ACZ885 N = 68 n (%) | HIDS Placebo N = 35 n (%) | crFMF ACZ885 N = 58 n (%) | crFMF Placebo N = 32 n (%) | HPF ACZ885 N = 169 n (%) | HPF Placebo N = 91 n (%) | CAPS ACZ885 N = 194 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 感染症 | 18 (41.9) | 3 (12.5) | 46 (67.6) | 6 (17.1) | 36 (62.1) | 5 (15.6) | 100 (59.2) | 14 (15.4) | 148 (76.3) |
| 鼻咽頭炎 | 5 (11.6) | 0 (0.0) | 7 (10.3) | 1 (2.9) | 6 (10.3) | 0 (0.0) | 18 (10.7) | 1 (1.1) | 72 (37.1) |
| 上気道感染 | 4 (9.3) | 1 (4.2) | 5 (7.4) | 2 (5.7) | 8 (13.8) | 0 (0.0) | 17 (10.1) | 3 (3.3) | 41 (21.1) |
| 鼻炎 | 4 (9.3) | 0 (0.0) | 6 (8.8) | 0 (0.0) | 2 (3.4) | 1 (3.1) | 12 (7.1) | 1 (1.1) | 34 (17.5) |
| インフルエンザ | 2 (4.7) | 0 (0.0) | 4 (5.9) | 0 (0.0) | 5 (8.6) | 1 (3.1) | 11 (6.5) | 1 (1.1) | 15 (7.7) |
| 胃腸炎 | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 5 (7.4) | 0 (0.0) | 2 (3.4) | 0 (0.0) | 8 (4.7) | 0 (0.0) | 25 (12.9) |
| 扁桃炎 | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 2 (2.9) | 0 (0.0) | 5 (8.6) | 0 (0.0) | 8 (4.7) | 0 (0.0) | 12 (6.2) |
| 中耳炎 | 2 (4.7) | 0 (0.0) | 5 (7.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (4.1) | 0 (0.0) | 8 (4.1) |
| 気管支炎 | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 5 (7.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (3.6) | 0 (0.0) | 24 (12.4) |
| 咽頭炎 | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 3 (4.4) | 0 (0.0) | 2 (3.4) | 0 (0.0) | 6 (3.6) | 0 (0.0) | 14 (7.2) |
| 尿路感染 | 1 (2.3) | 1 (4.2) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 4 (6.9) | 0 (0.0) | 6 (3.6) | 1 (1.1) | 9 (4.6) |
| 結膜炎 | 2 (4.7) | 0 (0.0) | 2 (2.9) | 0 (0.0) | 2 (3.4) | 0 (0.0) | 6 (3.6) | 0 (0.0) | 4 (2.1) |
| ウイルス感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.9) | 0 (0.0) | 3 (5.2) | 0 (0.0) | 5 (3.0) | 0 (0.0) | 5 (2.6) |
| 肺炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (5.9) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 0 (0.0) | 5 (3.0) | 0 (0.0) | 4 (2.1) |
| 口腔ヘルペス | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (3.4) | 2 (6.3) | 4 (2.4) | 2 (2.2) | 11 (5.7) |
| 気道感染 | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 3 (4.4) | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (2.4) | 1 (1.1) | 3 (1.5) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (5.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (2.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 副鼻腔炎 | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.4) | 0 (0.0) | 3 (1.8) | 0 (0.0) | 12 (6.2) |
| 膀胱炎 | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 2 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (1.8) | 0 (0.0) | 3 (1.5) |
| 外耳炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (4.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (1.8) | 0 (0.0) | 2 (1.0) |
| 咽頭扁桃炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (3.4) | 0 (0.0) | 3 (1.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 3 (1.5) |
| 膿痂疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 2 (1.0) |
| 皮膚真菌感染 | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| リンパ管炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 口腔カンジダ症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.1
N：TRAPS，HIDS，crFMF, HPF 併合では，二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
PT は HPF 併合カナキヌマブ投与の発現率の降順，次いで CAPS 併合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。
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。

**Table 7-10 「自己免疫反応」の発現状況（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合）**

| PT | TRAPS ACZ885 N = 43 n (%) | TRAPS Placebo N = 24 n (%) | HIDS ACZ885 N = 68 n (%) | HIDS Placebo N = 35 n (%) | crFMF ACZ885 N = 58 n (%) | crFMF Placebo N = 32 n (%) | HPF ACZ885 N = 169 n (%) | HPF Placebo N = 91 n (%) | CAPS ACZ885 N = 194 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 自己免疫反応 | 3 (7.0) | 3 (12.5) | 5 (7.4) | 4 (11.4) | 14 (24.1) | 10 (31.3) | 22 (13.0) | 17 (18.7) | 10 (5.2) |
| 家族性地中海熱 | 0 (0.0) | 1 (4.2) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 12 (20.7) | 10 (31.3) | 13 (7.7) | 11 (12.1) | 0 (0.0) |
| 高 IgD 症候群 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (5.9) | 3 (8.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (2.4) | 3 (3.3) | 0 (0.0) |
| 腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群 | 3 (7.0) | 2 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (1.8) | 2 (2.2) | 0 (0.0) |
| 乾癬 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.4) | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| メバロン酸キナーゼ欠損症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| マックル・ウェルズ症候群 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (1.5) |
| ぶどう膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.0) |
| 慢性胃炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 多発性硬化症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 強皮症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 汎血管炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| ワクチン接種合併症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.1) | 1 (0.5) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2
N：TRAPS，HIDS，crFMF，HPF 併合では，二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
PT は HPF 併合カナキヌマブ投与の発現率の降順，次いで CAPS 併合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。
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。

**Table 7-11 血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値又は悪化の発現率（HPF 併合：Week 16）**

| 検査項目<br>基準 | HPF<br>ACZ885<br>N = 169<br>n/m (%) | HPF<br>Placebo<br>N = 91<br>n/m (%) |
|---|---|---|
| ヘモグロビン | | |
| ≥ 20 g/L 減少 a) | 11/167 (6.6) | 4/79 (5.1) |
| < 100 g/L（16 歳以上）又は< 85 g/L（16 歳未満） | 3/165 (1.8) | 0/78 (0.0) |
| リンパ球数 | | |
| < LLN | 20/158 (12.7) | 3/72 (4.2) |
| 好酸球数 | | |
| ≥ 2.5 × ULN（18 歳以上）又は≥ 1.1 × ULN（18 歳未満） | 9/167 (5.4) | 3/79 (3.8) |
| ≥ 3 × ULN（18 歳以上）又は≥ 0.45 × $10^9$/L（18 歳未満） | 13/167 (7.8) | 5/79 (6.3) |
| 好中球数 | | |
| CTC Grade 1: < LLN～1.5 × $10^9$/L | 23/168 (13.7) | 1/79 (1.3) |
| CTC Grade 2: < 1.5～1.0 × $10^9$/L | 12/168 (7.1) | 3/79 (3.8) |
| CTC Grade 3: < 1.0～0.5 × $10^9$/L | 2/169 (1.2) | 0/80 (0.0) |
| 血小板数 | | |
| CTC Grade 1: < LLN～75.0 × $10^9$/L | 42/151 (27.8) | 3/73 (4.1) |
| CTC Grade 2: < 75.0～50.0 × $10^9$/L | 1/169 (0.6) | 0/80 (0.0) |
| CTC Grade 3: < 50.0～25.0 × $10^9$/L | 1/169 (0.6) | 0/80 (0.0) |
| 白血球数 | | |
| CTC Grade 1: < LLN～3.0 × $10^9$/L | 36/168 (21.4) | 2/79 (2.5) |
| CTC Grade 2: < 3.0～2.0 × $10^9$/L | 3/169 (1.8) | 0/80 (0.0) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.1-1.1
N：二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
n：ベースライン後に，注目すべき異常の基準に該当した被験者数，m：評価可能な被験者数（ベースライン時に注目すべき異常の基準に該当した被験者を除く）
LLN：基準値下限（lower limit normal），ULN：基準値上限（upper limit normal）
a) ベースラインからの変化
同一被験者に同一の異常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，異常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。

## Table 7-12 血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値又は悪化の発現率（HPF 併合：Week 16）

| 検査項目<br>基準 | HPF<br>ACZ885<br>N = 169<br>n/m (%) | HPF<br>Placebo<br>N = 91<br>n/m (%) |
|---|---|---|
| ALT | | |
| > 3 × ULN | 3/168 (1.8) | 0/80 (0.0) |
| ALP | | |
| > 1.5 × ULN | 5/167 (3.0) | 0/80 (0.0) |
| クレアチニン | | |
| ≥ 25%増加 [a)] | 48/169 (28.4) | 2/80 (2.5) |
| 総ビリルビン | | |
| > 1 × ULN | 6/168 (3.6) | 2/80 (2.5) |
| > 1.5 × ULN | 2/169 (1.2) | 0/80 (0.0) |

Source：5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 11.1-1.2
N：二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
n：ベースライン後に，注目すべき異常の基準に該当した被験者数，m：評価可能な被験者数（ベースライン時に注目すべき異常の基準に該当した被験者を除く）
ULN：基準値上限（upper limit normal）
a) ベースラインからの変化
同一被験者に同一の異常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，異常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。

## Table 7-13 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の発現率（HPF 併合：Week 16）

| 検査項目<br>基準 | HPF<br>ACZ885<br>N = 169<br>n/m (%) | HPF<br>Placebo<br>N = 91<br>n/m (%) |
|---|---|---|
| 収縮期血圧 | | |
| ≥ 25%上昇 [a)]（18 歳以上）又は> ULN かつ> 20 mmHg 上昇 [a)]（18 歳未満） | 12/169 (7.1) | 3/81 (3.7) |
| ≤ 25%低下 [a)]（18 歳以上）又は< LLN かつ> 20 mmHg 低下 [a)]（18 歳未満） | 18/169 (10.7) | 0/81 (0.0) |
| 拡張期血圧 | | |
| ≥ 25%上昇 [a)]（18 歳以上）又は> ULN かつ> 20 mmHg 上昇 [a)]（18 歳未満） | 16/169 (9.5) | 4/81 (4.9) |
| ≤ 25%低下 [a)]（18 歳以上）又は< LLN かつ > 20 mmHg 低下 [a)]（18 歳未満） | 26/169 (15.4) | 4/81 (4.9) |
| 脈拍数 | | |
| ≥ 110 bpm かつ ≥ 15%増加 [a)]（18 歳以上）又は> ULN かつ > 20 bpm 増加 [a)]（18 歳未満） | 11/169 (6.5) | 5/81 (6.2) |
| < 50 bpm かつ ≥ 15%減少 [a)]（18 歳以上）又は< LLN かつ > 20 bpm 減少 [a)]（18 歳未満） | 25/169 (14.8) | 5/81 (6.2) |

Source：5.3.5.3-1-SCS Appendix 1-Table 12.1-1.1
N：二重盲検期に該当する投与を受けた被験者数
n：ベースライン後に，注目すべき異常の基準に該当した被験者数，m：評価可能な被験者数
LLN：基準値下限（lower limit normal），ULN：基準値上限（upper limit normal）
a) ベースラインからの変化
同一被験者に同一の異常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，異常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。

**Table 7-14 SOC 別の有害事象発現率（D2203 試験，SAF）**

| SOC | ACZ885<br>N = 20<br>n (%) |
|---|---|
| 合計 | 20 (100.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 18 (90.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 17 (85.0) |
| 胃腸障害 | 16 (80.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 15 (75.0) |
| 神経系障害 | 15 (75.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 15 (75.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 10 (50.0) |
| 眼障害 | 8 (40.0) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 6 (30.0) |
| 臨床検査 | 5 (25.0) |
| 耳および迷路障害 | 4 (20.0) |
| 代謝および栄養障害 | 4 (20.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (15.0) |
| 腎および尿路障害 | 3 (15.0) |
| 外科および内科処置 | 3 (15.0) |
| 血管障害 | 3 (15.0) |
| 心臓障害 | 2 (10.0) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (10.0) |
| 精神障害 | 2 (10.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (10.0) |
| 免疫系障害 | 1 (5.0) |
| 妊娠，産褥および周産期の状態 | 1 (5.0) |

Source：5.3.5.2-1-D2203 試験-Table 14.3.1-1.1

**Table 7-15 PT 別の有害事象発現率（2 名以上に発現）（D2203 試験，SAF）**

| PT | ACZ885<br>N = 20<br>n (%) |
|---|---|
| 合計 | 20 (100.0) |
| 鼻咽頭炎 | 12 (60.0) |
| 腹痛 | 11 (55.0) |
| 頭痛 | 11 (55.0) |
| 口腔咽頭痛 | 11 (55.0) |
| 発熱 | 10 (50.0) |
| 下痢 | 9 (45.0) |
| 嘔吐 | 8 (40.0) |
| 関節痛 | 8 (40.0) |
| 疲労 | 7 (35.0) |
| 上気道感染 | 7 (35.0) |
| 筋骨格痛 | 6 (30.0) |
| 筋肉痛 | 6 (30.0) |
| 咳嗽 | 6 (30.0) |
| 鼻炎 | 5 (25.0) |
| 浮動性めまい | 5 (25.0) |
| 上腹部痛 | 4 (20.0) |
| 状態悪化 | 4 (20.0) |
| 気管支炎 | 4 (20.0) |
| 咽頭炎 | 4 (20.0) |
| 耳痛 | 3 (15.0) |
| 歯痛 | 3 (15.0) |
| 胸痛 | 3 (15.0) |
| 膀胱炎 | 3 (15.0) |
| 下気道感染 | 3 (15.0) |
| 気道感染 | 3 (15.0) |
| ウイルス感染 | 3 (15.0) |
| 背部痛 | 3 (15.0) |
| 四肢痛 | 3 (15.0) |
| 錯感覚 | 3 (15.0) |
| 鼻出血 | 3 (15.0) |
| 発疹 | 3 (15.0) |
| 貧血 | 2 (10.0) |
| リンパ節症 | 2 (10.0) |
| 眼そう痒症 | 2 (10.0) |
| 便秘 | 2 (10.0) |
| 消化不良 | 2 (10.0) |
| 悪心 | 2 (10.0) |

| PT | ACZ885<br>N = 20<br>n (%) |
|---|---|
| 非心臓性胸痛 | 2 (10.0) |
| 皮膚真菌感染 | 2 (10.0) |
| 歯肉炎 | 2 (10.0) |
| インフルエンザ | 2 (10.0) |
| ウイルス性尿路感染 | 2 (10.0) |
| 血中クレアチニン増加 | 2 (10.0) |
| 高トリグリセリド血症 | 2 (10.0) |
| ビタミン D 欠乏 | 2 (10.0) |
| 側腹部痛 | 2 (10.0) |
| 筋痙縮 | 2 (10.0) |
| 皮膚乳頭腫 | 2 (10.0) |
| うつ病 | 2 (10.0) |
| 呼吸困難 | 2 (10.0) |
| 鼻漏 | 2 (10.0) |
| 蕁麻疹 | 2 (10.0) |
| 高血圧 | 2 (10.0) |

Source：5.3.5.2-1-D2203 試験-Table 14.3.1-1.1

同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

**Table 7-16 SOC 別の有害事象発現率（D2402 試験，SAF）**

| SOC | ACZ885 N = 9 n (%) |
|---|---|
| 合計 | 9 (100.00) |
| 感染症および寄生虫症 | 9 (100.00) |
| 胃腸障害 | 6 (66.67) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (66.67) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (44.44) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 (44.44) |
| 眼障害 | 2 (22.22) |
| 神経系障害 | 2 (22.22) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 2 (22.22) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (11.11) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 1 (11.11) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (11.11) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (11.11) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (11.11) |
| 外科および内科処置 | 1 (11.11) |
| 血管障害 | 1 (11.11) |

Source：5.3.5.2-3-D2402 試験-Table 14.3.1-1，Table 14.3.1-2

**Table 7-17 PT 別の有害事象発現率（2 名以上に発現）（D2402 試験，SAF）**

| PT | ACZ885 N = 9 n (%) |
|---|---|
| 合計 | 9 (100.00) |
| 発熱 | 4 (44.44) |
| 咽頭扁桃炎 | 3 (33.33) |
| 腹痛 | 2 (22.22) |
| アフタ性口内炎 | 2 (22.22) |
| 下痢 | 2 (22.22) |
| 消化不良 | 2 (22.22) |
| 嘔吐 | 2 (22.22) |
| 気道感染 | 2 (22.22) |
| 尿路感染 | 2 (22.22) |
| 関節痛 | 2 (22.22) |
| 頚部痛 | 2 (22.22) |
| 頭痛 | 2 (22.22) |

Source：5.3.5.2-3-D2402 試験-Table 14.3.1-1，Table 14.3.1-2

同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

**Table 7-18 SOC 別の有害事象発現率（D2204 試験，SAF）**

| SOC | ACZ885<br>N = 7<br>n (%) |
|---|---|
| 合計 | 4 ( 57.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 ( 42.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 ( 28.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 ( 28.6) |
| 耳および迷路障害 | 1 ( 14.3) |
| 眼障害 | 1 ( 14.3) |
| 胃腸障害 | 1 ( 14.3) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 1 ( 14.3) |

Source：5.3.5.2-2-D2204 試験-Table 12-2

**Table 7-19 SOC 別の有害事象発現率（DTR01 試験）**

| SOC | ACZ885<br>N = 9<br>n (%) |
|---|---|
| 合計 | 8 (88.9) |
| 神経系障害 | 4 (44.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (33.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (22.2) |
| 胃腸障害 | 1 (11.1) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 1 (11.1) |
| 妊娠，産褥および周産期の状態 | 1 (11.1) |
| 精神障害 | 1 (11.1) |

Source：5.3.5.2-4-DTR01 試験-Table 7.1

**Table 7-20 PT 別の有害事象発現率（2 名以上に発現）（DTR01 試験）**

| PT | ACZ885<br>N = 9<br>n (%) |
|---|---|
| 合計 | 8 (88.9) |
| 頭痛 | 4 (44.4) |
| 上気道感染 | 2 (22.2) |

Source：5.3.5.2-4-DTR01 試験-Table 7.1

同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

**Table 7-21　　副作用発現率（N2301 試験：Week 16，SAF）**

5.3.5.1-1-N2301 試験-Table 14.3.1-1.3a

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 1 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: TRAPS

| Primary SOC<br>Preferred term | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 150mg q4<br>N=11<br>n (%) | Placebo<br>N=3<br>n (%) | 150mg q4 to 300mg q4<br>N=11<br>n (%) | Pbo to 150mg q4<br>N=19<br>n (%) | Pbo to 150mg q4 to 300mg<br>N=2<br>n (%) | Any ACZ<br>N=43<br>n (%) |
| Number of subjects with at least one drug related AE | 2 (18.2) | 1 (33.3) | 5 (45.5) | 7 (36.8) | 0 (0.0) | 14 (32.6) |
| Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |
| Neutropenia (好中球減少症) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |
| Eye disorders (眼障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |
| Blepharitis (眼瞼炎) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |
| Gastrointestinal disorders (胃腸障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 3 (7.0) |
| Abdominal pain (腹痛) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 2 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: TRAPS

| Primary SOC<br>Preferred term | No flare<br>150mg q4<br>N=11<br>n (%) | No flare<br>Placebo<br>N=3<br>n (%) | >=1 flare<br>150mg q4 to 300mg q4<br>N=11<br>n (%) | >=1 flare<br>Pbo to 150mg q4<br>N=19<br>n (%) | >=1 flare<br>Pbo to 150mg q4 to 300mg<br>N=2<br>n (%) | Any ACZ<br>N=43<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Constipation (便秘) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |
| Vomiting (嘔吐) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |
| General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 4 (9.3) |
| Injection site reaction (注射部位反応) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 4 (9.3) |
| Injection site erythema (注射部位紅斑) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |
| Injection site pruritus (注射部位そう痒感) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 3 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: TRAPS

| Primary SOC<br>Preferred term | No flare<br>150mg q4<br>N=11<br>n (%) | No flare<br>Placebo<br>N=3<br>n (%) | >=1 flare<br>150mg q4 to 300mg q4<br>N=11<br>n (%) | >=1 flare<br>Pbo to 150mg q4<br>N=19<br>n (%) | >=1 flare<br>Pbo to 150mg q4 to 300mg<br>N=2<br>n (%) | Any ACZ<br>N=43<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | 1 (9.1) | 1 (33.3) | 2 (18.2) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 5 (11.6) |
| Nasopharyngitis (鼻咽頭炎) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 3 (7.0) |
| Bronchitis (気管支炎) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |
| Lower respiratory tract infection (下気道感染) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |
| Otitis media (中耳炎) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |
| Upper respiratory tract infection (上気道感染) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |
| Urinary tract infection (尿路感染) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 4 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: TRAPS

| | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary SOC<br>Preferred term | 150mg q4<br>N=11<br>n (%) | Placebo<br>N=3<br>n (%) | 150mg q4<br>to 300mg q4<br>N=11<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>N=19<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>to 300mg<br>N=2<br>n (%) | Any ACZ<br>N=43<br>n (%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |
| Muscular weakness (筋力低下) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |
| Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.7) |
| Hidradenitis (汗腺炎) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 5 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: TRAPS

| | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary SOC<br>Preferred term | 150mg q4<br>N=11<br>n (%) | Placebo<br>N=3<br>n (%) | 150mg q4<br>to 300mg q4<br>N=11<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>N=19<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>to 300mg<br>N=2<br>n (%) | Any ACZ<br>N=43<br>n (%) |
| Rash (発疹) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 6 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: HIDS

| | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary SOC<br>Preferred term | 150mg q4<br>N=18<br>n (%) | Placebo<br>N=4<br>n (%) | 150mg q4 to 300mg q4<br>N=19<br>n (%) | Pbo to 150mg q4<br>N=19<br>n (%) | Pbo to 150mg q4 to 300mg<br>N=12<br>n (%) | Any ACZ<br>N=68<br>n (%) |
| Number of subjects with at least one drug related AE | 5 (27.8) | 1 (25.0) | 7 (36.8) | 3 (15.8) | 6 (50.0) | 21 (30.9) |
| Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (1.5) |
| Neutropenia (好中球減少症) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (1.5) |
| Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (1.5) |
| Vertigo (回転性めまい) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (1.5) |
| Gastrointestinal disorders (胃腸障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (10.5) | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 4 (5.9) |
| Diarrhoea (下痢) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 3 (4.4) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 7 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: HIDS

| | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary SOC<br>Preferred term | 150mg q4<br>N=18<br>n (%) | Placebo<br>N=4<br>n (%) | 150mg q4<br>to 300mg q4<br>N=19<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>N=19<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>to 300mg<br>N=12<br>n (%) | Any ACZ<br>N=68<br>n (%) |
| Abdominal pain upper (上腹部痛) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 2 (2.9) |
| Abdominal pain (腹痛) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (1.5) |
| Nausea (悪心) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| Vomiting (嘔吐) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (1.5) |
| General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 3 (25.0) | 6 (8.8) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 8 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: HIDS

| Primary SOC<br>Preferred term | No flare<br>150mg q4<br>N=18<br>n (%) | No flare<br>Placebo<br>N=4<br>n (%) | >=1 flare<br>150mg q4<br>to 300mg q4<br>N=19<br>n (%) | >=1 flare<br>Pbo to<br>150mg q4<br>N=19<br>n (%) | >=1 flare<br>Pbo to<br>150mg q4<br>to 300mg<br>N=12<br>n (%) | Any ACZ<br>N=68<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Injection site reaction<br>(注射部位反応) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 4 (5.9) |
| Pyrexia (発熱) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 2 (2.9) |
| Injection site swelling<br>(注射部位腫脹) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| Infections and infestations<br>(感染症および寄生虫症) | 4 (22.2) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 2 (10.5) | 2 (16.7) | 11 (16.2) |
| Vulvovaginal candidiasis<br>(外陰部腟カンジダ症) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 3 (4.4) |
| Otitis media (中耳炎) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 2 (2.9) |
| Bronchitis (気管支炎) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 9 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: HIDS

| | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary SOC<br>Preferred term | 150mg q4<br>N=18<br>n (%) | Placebo<br>N=4<br>n (%) | 150mg q4<br>to 300mg q4<br>N=19<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>N=19<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>to 300mg<br>N=12<br>n (%) | Any ACZ<br>N=68<br>n (%) |
| Bronchitis viral (ウイルス性気管支炎) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| Furuncle (せつ) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| Influenza (インフルエンザ) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| Oral herpes (口腔ヘルペス) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| Otitis media acute (急性中耳炎) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| Respiratory tract infection (気道感染) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (1.5) |
| Scarlet fever (猩紅熱) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| Tonsillitis (扁桃炎) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 10 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: HIDS

| | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary SOC<br>Preferred term | 150mg q4<br>N=18<br>n (%) | Placebo<br>N=4<br>n (%) | 150mg q4 to 300mg q4<br>N=19<br>n (%) | Pbo to 150mg q4<br>N=19<br>n (%) | Pbo to 150mg q4 to 300mg<br>N=12<br>n (%) | Any ACZ<br>N=68<br>n (%) |
| Upper respiratory tract infection (上気道感染) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| Investigations (臨床検査) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 2 (2.9) |
| Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| Weight increased (体重増加) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (1.5) |
| Arthralgia (関節痛) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (1.5) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 11 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: HIDS

| | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary SOC<br>Preferred term | 150mg q4<br>N=18<br>n (%) | Placebo<br>N=4<br>n (%) | 150mg q4<br>to 300mg q4<br>N=19<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>N=19<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>to 300mg<br>N=12<br>n (%) | Any ACZ<br>N=68<br>n (%) |
| Myalgia (筋肉痛) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (1.5) |
| Nervous system disorders<br>(神経系障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 2 (2.9) |
| Headache (頭痛) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 2 (2.9) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>(呼吸器、胸郭および縦隔障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (1.5) |
| Rhinorrhoea (鼻漏) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (1.5) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders<br>(皮膚および皮下組織障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 2 (2.9) |
| Night sweats (寝汗) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 12 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: HIDS

| | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary SOC<br>Preferred term | 150mg q4<br>N=18<br>n (%) | Placebo<br>N=4<br>n (%) | 150mg q4<br>to 300mg q4<br>N=19<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>N=19<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>to 300mg<br>N=12<br>n (%) | Any ACZ<br>N=68<br>n (%) |
| Pruritus generalised (全身性そう痒症) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (1.5) |
| Vascular disorders (血管障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| Hypertension (高血圧) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 13 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: crFMF

| | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary SOC<br>Preferred term | 150mg q4<br>N=21<br>n (%) | Placebo<br>N=5<br>n (%) | 150mg q4<br>to 300mg q4<br>N=10<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>N=22<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>to 300mg<br>N=5<br>n (%) | Any ACZ<br>N=58<br>n (%) |
| Number of subjects with at least one drug related AE | 7 (33.3) | 1 (20.0) | 1 (10.0) | 9 (40.9) | 2 (40.0) | 19 (32.8) |
| Blood and lymphatic system disorders<br>(血液およびリンパ系障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Anaemia (貧血) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Congenital, familial and genetic disorders<br>(先天性、家族性および遺伝性障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Familial mediterranean fever (家族性地中海熱) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 14 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: crFMF

| | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary SOC<br>Preferred term | 150mg q4<br>N=21<br>n (%) | Placebo<br>N=5<br>n (%) | 150mg q4 to 300mg q4<br>N=10<br>n (%) | Pbo to 150mg q4<br>N=22<br>n (%) | Pbo to 150mg q4 to 300mg<br>N=5<br>n (%) | Any ACZ<br>N=58<br>n (%) |
| Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Vertigo (回転性めまい) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Gastrointestinal disorders (胃腸障害) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 3 (5.2) |
| Abdominal pain (腹痛) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Constipation (便秘) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Diarrhoea (下痢) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (1.7) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 15 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: crFMF

| | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary SOC<br>Preferred term | 150mg q4<br>N=21<br>n (%) | Placebo<br>N=5<br>n (%) | 150mg q4<br>to 300mg q4<br>N=10<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>N=22<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>to 300mg<br>N=5<br>n (%) | Any ACZ<br>N=58<br>n (%) |
| General disorders and administration site conditions<br>(一般・全身障害および投与部位の状態) | 3 (14.3) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 3 (13.6) | 0 (0.0) | 7 (12.1) |
| Injection site reaction<br>(注射部位反応) | 2 (9.5) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 3 (13.6) | 0 (0.0) | 6 (10.3) |
| Chest discomfort<br>(胸部不快感) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Influenza like illness<br>(インフルエンザ様疾患) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Injection site pain<br>(注射部位疼痛) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 16 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: crFMF

| | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary SOC<br>Preferred term | 150mg q4<br>N=21<br>n (%) | Placebo<br>N=5<br>n (%) | 150mg q4 to 300mg q4<br>N=10<br>n (%) | Pbo to 150mg q4<br>N=22<br>n (%) | Pbo to 150mg q4 to 300mg<br>N=5<br>n (%) | Any ACZ<br>N=58<br>n (%) |
| Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Granulomatous liver disease (肉芽腫性肝疾患) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | 3 (14.3) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 4 (18.2) | 1 (20.0) | 8 (13.8) |
| Upper respiratory tract infection (上気道感染) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (9.1) | 0 (0.0) | 3 (5.2) |
| Nasopharyngitis (鼻咽頭炎) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Oral herpes (口腔ヘルペス) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Pharyngotonsillitis (咽頭扁桃炎) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 17 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: crFMF

| | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary SOC<br>Preferred term | 150mg q4<br>N=21<br>n (%) | Placebo<br>N=5<br>n (%) | 150mg q4<br>to 300mg q4<br>N=10<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>N=22<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>to 300mg<br>N=5<br>n (%) | Any ACZ<br>N=58<br>n (%) |
| Rhinitis (鼻炎) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Tonsillitis streptococcal (レンサ球菌性扁桃炎) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (1.7) |
| Atypical pneumonia (異型肺炎) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Post procedural complication (処置後合併症) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 2 (3.4) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 18 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: crFMF

| | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary SOC<br>Preferred term | 150mg q4<br>N=21<br>n (%) | Placebo<br>N=5<br>n (%) | 150mg q4<br>to 300mg q4<br>N=10<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>N=22<br>n (%) | Pbo to<br>150mg q4<br>to 300mg<br>N=5<br>n (%) | Any ACZ<br>N=58<br>n (%) |
| Arthralgia (関節痛) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Pain in extremity (四肢痛) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Nervous system disorders (神経系障害) | 2 (9.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (9.1) | 0 (0.0) | 4 (6.9) |
| Headache (頭痛) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (9.1) | 0 (0.0) | 3 (5.2) |
| Parosmia (嗅覚錯誤) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Psychiatric disorders (精神障害) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Sleep disorder (睡眠障害) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

CACZ885N2301

Table 14.3.1-1.3a (Page 19 of 19)
Adverse events related to study treatment by primary system organ class, preferred term, and cohort, epoch 2
Safety set

Cohort: crFMF

| | No flare | | >=1 flare | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Primary SOC<br>Preferred term | 150mg q4<br>N=21<br>n (%) | Placebo<br>N=5<br>n (%) | 150mg q4 to 300mg q4<br>N=10<br>n (%) | Pbo to 150mg q4<br>N=22<br>n (%) | Pbo to 150mg q4 to 300mg<br>N=5<br>n (%) | Any ACZ<br>N=58<br>n (%) |
| Reproductive system and breast disorders<br>(生殖系および乳房障害) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Menstruation irregular<br>(不規則月経) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders<br>(皮膚および皮下組織障害) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 2 (3.4) |
| Pruritus generalised<br>(全身性そう痒症) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Psoriasis (乾癬) | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Rash (発疹) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |

- A subject with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the total column.
- Adverse events related to study treatment are summarized in this table.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Percentages are calculated using the total in respective treatment group as denominator.

**Table 7-22　　副作用発現率（HPF 併合：Week 16，CAPS 併合）**

5.3.5.3-1-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.7

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 1 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS ACZ885 N=43<br>n (%) | TRAPS Placebo N=24<br>n (%) | HIDS ACZ885 N=68<br>n (%) | HIDS Placebo N=35<br>n (%) | cr-FMF ACZ885 N=58<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| -Number of subjects with at least one AE | 15 ( 34.9) | 2 ( 8.3) | 24 ( 35.3) | 6 ( 17.1) | 22 ( 37.9) |
| Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害) | 2 ( 4.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 2 ( 5.7) | 0 ( 0.0) |
| Anaemia (貧血) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Lymphadenopathy (リンパ節症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Neutropenia (好中球減少症) | 2 ( 4.7) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 5.7) | 0 ( 0.0) |
| Thrombocytopenia (血小板減少症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Cardiac disorders (心臓障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Palpitations (動悸) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Tachycardia (頻脈) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 3.4) |
| Familial mediterranean fever (家族性地中海熱) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 3.4) |
| Muckle-Wells syndrome (マックル・ウェルズ症候群) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 2.9) | 1 ( 1.7) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 2 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | cr-FMF Placebo N=32 n (%) | HPF ACZ885 N=169 n (%) | HPF Placebo N=91 n (%) | CAPS ACZ885 N=194 n (%) | Total N=454 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| -Number of subjects with at least one AE | 5 ( 15.6) | 61 ( 36.1) | 13 ( 14.3) | 87 ( 44.8) | 157 ( 34.6) |
| Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害) | 1 ( 3.1) | 3 ( 1.8) | 3 ( 3.3) | 2 ( 1.0) | 8 ( 1.8) |
| Anaemia (貧血) | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Lymphadenopathy (リンパ節症) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Neutropenia (好中球減少症) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 2 ( 2.2) | 1 ( 0.5) | 5 ( 1.1) |
| Thrombocytopenia (血小板減少症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Cardiac disorders (心臓障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.5) | 3 ( 0.7) |
| Palpitations (動悸) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 2 ( 0.4) |
| Tachycardia (頻脈) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害) | 1 ( 3.1) | 2 ( 1.2) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.5) | 3 ( 0.7) |
| Familial mediterranean fever (家族性地中海熱) | 1 ( 3.1) | 2 ( 1.2) | 1 ( 1.1) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.4) |
| Muckle-Wells syndrome (マックル・ウェルズ症候群) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 1.1) | 9 ( 4.6) | 11 ( 2.4) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 3 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS ACZ885 N=43<br>n (%) | TRAPS Placebo N=24<br>n (%) | HIDS ACZ885 N=68<br>n (%) | HIDS Placebo N=35<br>n (%) | cr-FMF ACZ885 N=58<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Deafness neurosensory (感音性難聴) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 4 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | cr-FMF Placebo N=32 n (%) | HPF ACZ885 N=169 n (%) | HPF Placebo N=91 n (%) | CAPS ACZ885 N=194 n (%) | Total N=454 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Deafness neurosensory (感音性難聴) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 5 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS ACZ885 N=43<br>n (%) | TRAPS Placebo N=24<br>n (%) | HIDS ACZ885 N=68<br>n (%) | HIDS Placebo N=35<br>n (%) | cr-FMF ACZ885 N=58<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害) | | | | | |
| Deafness unilateral (片耳難聴) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Tinnitus (耳鳴) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Vertigo (回転性めまい) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 2.9) | 1 ( 1.7) |
| Eye disorders (眼障害) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Blepharitis (眼瞼炎) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Chalazion (霰粒腫) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Conjunctivitis allergic (アレルギー性結膜炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Gastrointestinal disorders (胃腸障害) | 2 ( 4.7) | 1 ( 4.2) | 7 ( 10.3) | 2 ( 5.7) | 4 ( 6.9) |
| Abdominal pain (腹痛) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.9) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Abdominal pain upper (上腹部痛) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 4.4) | 1 ( 2.9) | 0 ( 0.0) |
| Aphthous ulcer (アフタ性潰瘍) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Chronic gastritis (慢性胃炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Constipation (便秘) | 0 ( 0.0) | 1 ( 4.2) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Diarrhoea (下痢) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.9) | 1 ( 2.9) | 2 ( 3.4) |
| Dyspepsia (消化不良) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Eructation (おくび) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Lip dry (口唇乾燥) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 6 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | cr-FMF<br>Placebo<br>N=32<br>n (%) | HPF<br>ACZ885<br>N=169<br>n (%) | HPF<br>Placebo<br>N=91<br>n (%) | CAPS<br>ACZ885<br>N=194<br>n (%) | Total<br>N=454<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害) | | | | | |
| Deafness unilateral (片耳難聴) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Tinnitus (耳鳴) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Vertigo (回転性めまい) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 1.1) | 6 ( 3.1) | 8 ( 1.8) |
| Eye disorders (眼障害) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.5) | 4 ( 0.9) |
| Blepharitis (眼瞼炎) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Chalazion (霰粒腫) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Conjunctivitis allergic (アレルギー性結膜炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 2 ( 0.4) |
| Gastrointestinal disorders (胃腸障害) | 0 ( 0.0) | 13 ( 7.7) | 3 ( 3.3) | 17 ( 8.8) | 31 ( 6.8) |
| Abdominal pain (腹痛) | 0 ( 0.0) | 4 ( 2.4) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 4 ( 0.9) |
| Abdominal pain upper (上腹部痛) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.8) | 1 ( 1.1) | 0 ( 0.0) | 4 ( 0.9) |
| Aphthous ulcer (アフタ性潰瘍) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 2 ( 0.4) |
| Chronic gastritis (慢性胃炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Constipation (便秘) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 1 ( 1.1) | 0 ( 0.0) | 3 ( 0.7) |
| Diarrhoea (下痢) | 0 ( 0.0) | 5 ( 3.0) | 1 ( 1.1) | 4 ( 2.1) | 10 ( 2.2) |
| Dyspepsia (消化不良) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Eructation (おくび) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Lip dry (口唇乾燥) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 4 ( 2.1) | 4 ( 0.9) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 7 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS ACZ885 N=43<br>n (%) | TRAPS Placebo N=24<br>n (%) | HIDS ACZ885 N=68<br>n (%) | HIDS Placebo N=35<br>n (%) | cr-FMF ACZ885 N=58<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Gastrointestinal disorders (胃腸障害) | | | | | |
| Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 1 ( 2.9) | 0 ( 0.0) |
| Nausea (悪心) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Stomatitis (口内炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Vomiting (嘔吐) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 1 ( 2.9) | 0 ( 0.0) |
| General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態) | 5 ( 11.6) | 0 ( 0.0) | 8 ( 11.8) | 1 ( 2.9) | 10 ( 17.2) |
| Asthenia (無力症) | 2 ( 4.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Chest discomfort (胸部不快感) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Chest pain (胸痛) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Chills (悪寒) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Condition aggravated (状態悪化) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Extravasation (溢出) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Fatigue (疲労) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Gait disturbance (歩行障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Influenza like illness (インフルエンザ様疾患) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Injection site erythema (注射部位紅斑) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Injection site haematoma (注射部位血腫) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Injection site pain (注射部位疼痛) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 8 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | cr-FMF<br>Placebo<br>N=32<br>n (%) | HPF<br>ACZ885<br>N=169<br>n (%) | HPF<br>Placebo<br>N=91<br>n (%) | CAPS<br>ACZ885<br>N=194<br>n (%) | Total<br>N=454<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Gastrointestinal disorders (胃腸障害) | | | | | |
| Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 1.1) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Nausea (悪心) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 4 ( 2.1) | 5 ( 1.1) |
| Stomatitis (口内炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.5) | 3 ( 0.7) |
| Vomiting (嘔吐) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 1 ( 1.1) | 2 ( 1.0) | 5 ( 1.1) |
| General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態) | 0 ( 0.0) | 23 ( 13.6) | 1 ( 1.1) | 14 ( 7.2) | 38 ( 8.4) |
| Asthenia (無力症) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.8) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 5 ( 1.1) |
| Chest discomfort (胸部不快感) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.4) |
| Chest pain (胸痛) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Chills (悪寒) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Condition aggravated (状態悪化) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Extravasation (溢出) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Fatigue (疲労) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.4) |
| Gait disturbance (歩行障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Influenza like illness (インフルエンザ様疾患) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.8) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 0.7) |
| Injection site erythema (注射部位紅斑) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Injection site haematoma (注射部位血腫) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Injection site pain (注射部位疼痛) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.4) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 9 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS ACZ885 N=43<br>n (%) | TRAPS Placebo N=24<br>n (%) | HIDS ACZ885 N=68<br>n (%) | HIDS Placebo N=35<br>n (%) | cr-FMF ACZ885 N=58<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態) | | | | | |
| Injection site pruritus (注射部位そう痒感) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Injection site reaction (注射部位反応) | 4 ( 9.3) | 0 ( 0.0) | 3 ( 4.4) | 1 ( 2.9) | 9 ( 15.5) |
| Injection site swelling (注射部位腫脹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Pyrexia (発熱) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 5 ( 7.4) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Granulomatous liver disease (肉芽腫性肝疾患) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Immune system disorders (免疫系障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Food allergy (食物アレルギー) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Hypersensitivity (過敏症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Seasonal allergy (季節性アレルギー) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Serum sickness-like reaction (血清病様反応) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | 6 ( 14.0) | 1 ( 4.2) | 12 ( 17.6) | 2 ( 5.7) | 10 ( 17.2) |
| Abdominal abscess (腹部膿瘍) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Appendicitis (虫垂炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Atypical pneumonia (異型肺炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 10 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | cr-FMF Placebo N=32 n (%) | HPF ACZ885 N=169 n (%) | HPF Placebo N=91 n (%) | CAPS ACZ885 N=194 n (%) | Total N=454 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態) | | | | | |
| Injection site pruritus (注射部位そう痒感) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Injection site reaction (注射部位反応) | 0 ( 0.0) | 16 ( 9.5) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.5) | 18 ( 4.0) |
| Injection site swelling (注射部位腫脹) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Pyrexia (発熱) | 0 ( 0.0) | 5 ( 3.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.5) | 8 ( 1.8) |
| Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Granulomatous liver disease (肉芽腫性肝疾患) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Immune system disorders (免疫系障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 4 ( 2.1) | 4 ( 0.9) |
| Food allergy (食物アレルギー) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Hypersensitivity (過敏症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Seasonal allergy (季節性アレルギー) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Serum sickness-like reaction (血清病様反応) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | 3 ( 9.4) | 28 ( 16.6) | 6 ( 6.6) | 42 ( 21.6) | 76 ( 16.7) |
| Abdominal abscess (腹部膿瘍) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Appendicitis (虫垂炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Atypical pneumonia (異型肺炎) | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 11 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS ACZ885 N=43<br>n (%) | TRAPS Placebo N=24<br>n (%) | HIDS ACZ885 N=68<br>n (%) | HIDS Placebo N=35<br>n (%) | cr-FMF ACZ885 N=58<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | | | | | |
| Bronchitis (気管支炎) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.9) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Bronchitis viral (ウイルス性気管支炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Conjunctivitis (結膜炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Cystitis (膀胱炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Diverticulitis (憩室炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Epstein-Barr virus infection (エプスタイン・バーウイルス感染) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Erysipelas (丹毒) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Furuncle (せつ) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Gastroenteritis (胃腸炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Herpes simplex (単純ヘルペス) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Herpes zoster (帯状疱疹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Hordeolum (麦粒腫) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Impetigo (膿痂疹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Influenza (インフルエンザ) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Labyrinthitis (迷路炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Laryngitis (喉頭炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Lower respiratory tract infection (下気道感染) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Mastitis (乳腺炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 12 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | cr-FMF Placebo N=32 n (%) | HPF ACZ885 N=169 n (%) | HPF Placebo N=91 n (%) | CAPS ACZ885 N=194 n (%) | Total N=454 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | | | | | |
| Bronchitis (気管支炎) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.8) | 0 ( 0.0) | 7 ( 3.6) | 10 ( 2.2) |
| Bronchitis viral (ウイルス性気管支炎) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Conjunctivitis (結膜炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Cystitis (膀胱炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Diverticulitis (憩室炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Epstein-Barr virus infection (エプスタイン・バーウイルス感染) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Erysipelas (丹毒) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Furuncle (せつ) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Gastroenteritis (胃腸炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 2 ( 0.4) |
| Herpes simplex (単純ヘルペス) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Herpes zoster (帯状疱疹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 2 ( 0.4) |
| Hordeolum (麦粒腫) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Impetigo (膿痂疹) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.4) |
| Influenza (インフルエンザ) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Labyrinthitis (迷路炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Laryngitis (喉頭炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Lower respiratory tract infection (下気道感染) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 3 ( 0.7) |
| Mastitis (乳腺炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 13 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS ACZ885 N=43<br>n (%) | TRAPS Placebo N=24<br>n (%) | HIDS ACZ885 N=68<br>n (%) | HIDS Placebo N=35<br>n (%) | cr-FMF ACZ885 N=58<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | | | | | |
| Meningitis mumps (ムンプス性髄膜炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Nasopharyngitis (鼻咽頭炎) | 3 ( 7.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Oral herpes (口腔ヘルペス) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 2 ( 3.4) |
| Otitis externa (外耳炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Otitis media (中耳炎) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.9) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Otitis media acute (急性中耳炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Parvovirus infection (パルボウイルス感染) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Pharyngitis (咽頭炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Pharyngotonsillitis (咽頭扁桃炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Pneumonia (肺炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Rash pustular (膿疱性皮疹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Respiratory tract infection (気道感染) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 2.9) | 0 ( 0.0) |
| Rhinitis (鼻炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Scarlet fever (猩紅熱) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Sepsis (敗血症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Sinusitis (副鼻腔炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Skin infection (皮膚感染) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Staphylococcal infection (ブドウ球菌感染) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Subcutaneous abscess (皮下組織膿瘍) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 14 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | cr-FMF<br>Placebo<br>N=32<br>n (%) | HPF<br>ACZ885<br>N=169<br>n (%) | HPF<br>Placebo<br>N=91<br>n (%) | CAPS<br>ACZ885<br>N=194<br>n (%) | Total<br>N=454<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | | | | | |
| Meningitis mumps (ムンプス性髄膜炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Nasopharyngitis (鼻咽頭炎) | 0 ( 0.0) | 4 ( 2.4) | 0 ( 0.0) | 8 ( 4.1) | 12 ( 2.6) |
| Oral herpes (口腔ヘルペス) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.8) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.5) | 6 ( 1.3) |
| Otitis externa (外耳炎) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Otitis media (中耳炎) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.8) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 5 ( 1.1) |
| Otitis media acute (急性中耳炎) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.4) |
| Parvovirus infection (パルボウイルス感染) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Pharyngitis (咽頭炎) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.4) |
| Pharyngotonsillitis (咽頭扁桃炎) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Pneumonia (肺炎) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 3 ( 0.7) |
| Rash pustular (膿疱性皮疹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Respiratory tract infection (気道感染) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 1.1) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.4) |
| Rhinitis (鼻炎) | 1 ( 3.1) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.1) | 3 ( 1.5) | 4 ( 0.9) |
| Scarlet fever (猩紅熱) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Sepsis (敗血症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Sinusitis (副鼻腔炎) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.4) |
| Skin infection (皮膚感染) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Staphylococcal infection (ブドウ球菌感染) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Subcutaneous abscess (皮下組織膿瘍) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 15 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS ACZ885 N=43<br>n (%) | TRAPS Placebo N=24<br>n (%) | HIDS ACZ885 N=68<br>n (%) | HIDS Placebo N=35<br>n (%) | cr-FMF ACZ885 N=58<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | | | | | |
| Tonsillitis (扁桃炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Tonsillitis streptococcal (レンサ球菌性扁桃炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Tooth abscess (歯膿瘍) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Upper respiratory tract infection (上気道感染) | 2 ( 4.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 1 ( 2.9) | 4 ( 6.9) |
| Urinary tract infection (尿路感染) | 0 ( 0.0) | 1 ( 4.2) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Vulvovaginal candidiasis (外陰部腟カンジダ症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 4 ( 5.9) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Vulvovaginal mycotic infection (外陰腟真菌感染) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Exposure during pregnancy (妊娠時曝露) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Exposure via father (父親経由の曝露) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Post procedural complication (処置後合併症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Investigations (臨床検査) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.9) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Blood cholesterol increased (血中コレステロール増加) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| C-reactive protein increased (Ｃ－反応性蛋白増加) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 16 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | cr-FMF<br>Placebo<br>N=32<br>n (%) | HPF<br>ACZ885<br>N=169<br>n (%) | HPF<br>Placebo<br>N=91<br>n (%) | CAPS<br>ACZ885<br>N=194<br>n (%) | Total<br>N=454<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | | | | | |
| Tonsillitis (扁桃炎) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.4) |
| Tonsillitis streptococcal (レンサ球菌性扁桃炎) | 1 ( 3.1) | 1 ( 0.6) | 1 ( 1.1) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.4) |
| Tooth abscess (歯膿瘍) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Upper respiratory tract infection (上気道感染) | 0 ( 0.0) | 7 ( 4.1) | 1 ( 1.1) | 7 ( 3.6) | 15 ( 3.3) |
| Urinary tract infection (尿路感染) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 1 ( 1.1) | 4 ( 2.1) | 7 ( 1.5) |
| Vulvovaginal candidiasis (外陰部腟カンジダ症) | 0 ( 0.0) | 4 ( 2.4) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 4 ( 0.9) |
| Vulvovaginal mycotic infection (外陰腟真菌感染) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 4 ( 2.1) | 5 ( 1.1) |
| Exposure during pregnancy (妊娠時曝露) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 2 ( 0.4) |
| Exposure via father (父親経由の曝露) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Post procedural complication (処置後合併症) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.4) |
| Investigations (臨床検査) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 0 ( 0.0) | 12 ( 6.2) | 14 ( 3.1) |
| Blood cholesterol increased (血中コレステロール増加) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| C-reactive protein increased (Ｃ－反応性蛋白増加) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 2 ( 0.4) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 17 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS ACZ885 N=43<br>n (%) | TRAPS Placebo N=24<br>n (%) | HIDS ACZ885 N=68<br>n (%) | HIDS Placebo N=35<br>n (%) | cr-FMF ACZ885 N=58<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Investigations (臨床検査) | | | | | |
| Electrocardiogram T wave amplitude decreased (心電図T波振幅減少) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Haematocrit decreased (ヘマトクリット減少) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Platelet count decreased (血小板数減少) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Red blood cell sedimentation rate increased (血沈亢進) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Transaminases increased (トランスアミナーゼ上昇) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Weight increased (体重増加) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Decreased appetite (食欲減退) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Dyslipidaemia (脂質異常症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Increased appetite (食欲亢進) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 3 ( 4.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 3.4) |
| Arthralgia (関節痛) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Muscle spasms (筋痙縮) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 18 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | cr-FMF Placebo N=32 n (%) | HPF ACZ885 N=169 n (%) | HPF Placebo N=91 n (%) | CAPS ACZ885 N=194 n (%) | Total N=454 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Investigations (臨床検査) | | | | | |
| Electrocardiogram T wave amplitude decreased (心電図T波振幅減少) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Haematocrit decreased (ヘマトクリット減少) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Platelet count decreased (血小板数減少) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Red blood cell sedimentation rate increased (血沈亢進) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Transaminases increased (トランスアミナーゼ上昇) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Weight increased (体重増加) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 7 ( 3.6) | 8 ( 1.8) |
| Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 4 ( 2.1) | 4 ( 0.9) |
| Decreased appetite (食欲減退) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Dyslipidaemia (脂質異常症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Increased appetite (食欲亢進) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 2 ( 0.4) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害) | 1 ( 3.1) | 6 ( 3.6) | 1 ( 1.1) | 2 ( 1.0) | 9 ( 2.0) |
| Arthralgia (関節痛) | 1 ( 3.1) | 2 ( 1.2) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.5) | 4 ( 0.9) |
| Muscle spasms (筋痙縮) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 19 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS ACZ885 N=43<br>n (%) | TRAPS Placebo N=24<br>n (%) | HIDS ACZ885 N=68<br>n (%) | HIDS Placebo N=35<br>n (%) | cr-FMF ACZ885 N=58<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害) | | | | | |
| Muscular weakness (筋力低下) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Myalgia (筋肉痛) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 4.4) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Pain in extremity (四肢痛) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Skin papilloma (皮膚乳頭腫) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Nervous system disorders (神経系障害) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 4 ( 5.9) | 0 ( 0.0) | 4 ( 6.9) |
| Balance disorder (平衡障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Demyelination (脱髄) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Disturbance in attention (注意力障害) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Dizziness (浮動性めまい) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Headache (頭痛) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 4 ( 5.9) | 0 ( 0.0) | 3 ( 5.2) |
| Hypoaesthesia (感覚鈍麻) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Hypotonia (筋緊張低下) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 20 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | cr-FMF Placebo N=32 n (%) | HPF ACZ885 N=169 n (%) | HPF Placebo N=91 n (%) | CAPS ACZ885 N=194 n (%) | Total N=454 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害) | | | | | |
| Muscular weakness (筋力低下) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Myalgia (筋肉痛) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.8) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 0.7) |
| Pain in extremity (四肢痛) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Skin papilloma (皮膚乳頭腫) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Nervous system disorders (神経系障害) | 0 ( 0.0) | 9 ( 5.3) | 0 ( 0.0) | 18 ( 9.3) | 27 ( 5.9) |
| Balance disorder (平衡障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 2 ( 0.4) |
| Demyelination (脱髄) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Disturbance in attention (注意力障害) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Dizziness (浮動性めまい) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 4 ( 2.1) | 4 ( 0.9) |
| Headache (頭痛) | 0 ( 0.0) | 8 ( 4.7) | 0 ( 0.0) | 8 ( 4.1) | 16 ( 3.5) |
| Hypoaesthesia (感覚鈍麻) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Hypotonia (筋緊張低下) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 21 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS ACZ885 N=43<br>n (%) | TRAPS Placebo N=24<br>n (%) | HIDS ACZ885 N=68<br>n (%) | HIDS Placebo N=35<br>n (%) | cr-FMF ACZ885 N=58<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Nervous system disorders (神経系障害) | | | | | |
| Memory impairment (記憶障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Migraine (片頭痛) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Multiple sclerosis (多発性硬化症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Paraesthesia (錯感覚) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Parosmia (嗅覚錯誤) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Peripheral sensory neuropathy (末梢性感覚ニューロパチー) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Psychomotor hyperactivity (精神運動亢進) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Tremor (振戦) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Psychiatric disorders (精神障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Abnormal dreams (異常な夢) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Insomnia (不眠症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Restlessness (落ち着きのなさ) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Sleep disorder (睡眠障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Renal and urinary disorders (腎および尿路障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Enuresis (遺尿) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 22 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | cr-FMF<br>Placebo<br>N=32<br>n (%) | HPF<br>ACZ885<br>N=169<br>n (%) | HPF<br>Placebo<br>N=91<br>n (%) | CAPS<br>ACZ885<br>N=194<br>n (%) | Total<br>N=454<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Nervous system disorders (神経系障害) | | | | | |
| Memory impairment (記憶障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Migraine (片頭痛) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 2 ( 0.4) |
| Multiple sclerosis (多発性硬化症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Paraesthesia (錯感覚) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Parosmia (嗅覚錯誤) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Peripheral sensory neuropathy (末梢性感覚ニューロパチー) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Psychomotor hyperactivity (精神運動亢進) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Tremor (振戦) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Psychiatric disorders (精神障害) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 5 ( 2.6) | 6 ( 1.3) |
| Abnormal dreams (異常な夢) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Insomnia (不眠症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 2 ( 0.4) |
| Restlessness (落ち着きのなさ) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Sleep disorder (睡眠障害) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 3 ( 0.7) |
| Renal and urinary disorders (腎および尿路障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Enuresis (遺尿) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 23 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS ACZ885 N=43<br>n (%) | TRAPS Placebo N=24<br>n (%) | HIDS ACZ885 N=68<br>n (%) | HIDS Placebo N=35<br>n (%) | cr-FMF ACZ885 N=58<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Balanoposthitis (亀頭包皮炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Breast swelling (乳房腫脹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Menstruation irregular (不規則月経) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.9) | 1 ( 2.9) | 0 ( 0.0) |
| Allergic cough (アレルギー性咳嗽) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Asthma (喘息) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Pharyngeal oedema (咽頭浮腫) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Pulmonary oedema (肺水腫) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Rhinorrhoea (鼻漏) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 1 ( 2.9) | 0 ( 0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害) | 2 ( 4.7) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.9) | 1 ( 2.9) | 3 ( 5.2) |
| Acne (ざ瘡) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 24 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | cr-FMF Placebo N=32 n (%) | HPF ACZ885 N=169 n (%) | HPF Placebo N=91 n (%) | CAPS ACZ885 N=194 n (%) | Total N=454 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 3 ( 0.7) |
| Balanoposthitis (亀頭包皮炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Breast swelling (乳房腫脹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Menstruation irregular (不規則月経) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.8) | 1 ( 1.1) | 5 ( 2.6) | 8 ( 1.8) |
| Allergic cough (アレルギー性咳嗽) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Asthma (喘息) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.4) |
| Pharyngeal oedema (咽頭浮腫) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Pulmonary oedema (肺水腫) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Rhinitis allergic (アレルギー性鼻炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Rhinorrhoea (鼻漏) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 1.1) | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.4) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害) | 0 ( 0.0) | 7 ( 4.1) | 1 ( 1.1) | 17 ( 8.8) | 25 ( 5.5) |
| Acne (ざ瘡) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.5) | 3 ( 0.7) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 25 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS ACZ885 N=43<br>n (%) | TRAPS Placebo N=24<br>n (%) | HIDS ACZ885 N=68<br>n (%) | HIDS Placebo N=35<br>n (%) | cr-FMF ACZ885 N=58<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害) | | | | | |
| Confluent and reticulate papillomatosis (融合性細網状乳頭腫症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Dry skin (皮膚乾燥) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Dyshidrotic eczema (異汗性湿疹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Eczema (湿疹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Erythema (紅斑) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Granulomatous rosacea (肉芽腫性酒さ) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Hidradenitis (汗腺炎) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Hyperhidrosis (多汗症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Night sweats (寝汗) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Pruritus (そう痒症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Pruritus generalised (全身性そう痒症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 2.9) | 1 ( 1.7) |
| Psoriasis (乾癬) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Rash (発疹) | 1 ( 2.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.7) |
| Rash pruritic (そう痒性皮疹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Urticaria (蕁麻疹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Social circumstances (社会環境) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 26 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | cr-FMF Placebo N=32 n (%) | HPF ACZ885 N=169 n (%) | HPF Placebo N=91 n (%) | CAPS ACZ885 N=194 n (%) | Total N=454 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害) | | | | | |
| Confluent and reticulate papillomatosis (融合性細網状乳頭腫症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Dry skin (皮膚乾燥) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.5) | 3 ( 0.7) |
| Dyshidrotic eczema (異汗性湿疹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Eczema (湿疹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 2 ( 0.4) |
| Erythema (紅斑) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Granulomatous rosacea (肉芽腫性酒さ) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Hidradenitis (汗腺炎) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.4) |
| Hyperhidrosis (多汗症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.5) | 3 ( 0.7) |
| Night sweats (寝汗) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 3 ( 0.7) |
| Pruritus (そう痒症) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.4) |
| Pruritus generalised (全身性そう痒症) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 1.1) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.4) |
| Psoriasis (乾癬) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.2) |
| Rash (発疹) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.5) | 5 ( 1.1) |
| Rash pruritic (そう痒性皮疹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Urticaria (蕁麻疹) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.5) | 3 ( 0.7) |
| Social circumstances (社会環境) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 27 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS ACZ885 N=43<br>n (%) | TRAPS Placebo N=24<br>n (%) | HIDS ACZ885 N=68<br>n (%) | HIDS Placebo N=35<br>n (%) | cr-FMF ACZ885 N=58<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Social circumstances (社会環境) | | | | | |
| Miscarriage of partner (パートナーの自然流産) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Vascular disorders (血管障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Flushing (潮紅) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Hot flush (ほてり) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Hypertension (高血圧) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.5) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 28 of 28)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF & CAPS pooled groups
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | cr-FMF<br>Placebo<br>N=32<br>n (%) | HPF<br>ACZ885<br>N=169<br>n (%) | HPF<br>Placebo<br>N=91<br>n (%) | CAPS<br>ACZ885<br>N=194<br>n (%) | Total<br>N=454<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Social circumstances (社会環境) | | | | | |
| Miscarriage of partner (パートナーの自然流産) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Vascular disorders (血管障害) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 4 ( 2.1) | 5 ( 1.1) |
| Flushing (潮紅) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Hot flush (ほてり) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.2) |
| Hypertension (高血圧) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 3 ( 0.7) |

HPF Study N2301 Week-16 IA, CAPS Studies A2102, D2304, D2306, D2201, D2308.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row. A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order.
- MedDRA Version 18.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Patients switching from Placebo to ACZ885 are counted in both treatment arms. AEs reported in patients switching from Placebo to ACZ885 are counted once. The onset start date of the AE is used to define if AE is counted under Placebo or ACZ885.

**Table 7-23 被験者の内訳（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 (%) |
|---|---|---|---|---|
| 完了 | 54 (88.5) | 66 (93.0) | 59 (96.7) | 179 (92.7) |
| 中止 | 7 (11.5) | 5 ( 7.0) | 2 ( 3.3) | 14 ( 7.3) |
| 主な中止理由 | | | | |
| 有害事象 | 2 ( 3.3) | 2 ( 2.8) | 0 ( 0.0) | 4 ( 2.1) |
| 効果不十分 | 3 ( 4.9) | 3 ( 4.2) | 0 ( 0.0) | 6 ( 3.1) |
| 治験担当医師の判断 | 1 ( 1.6) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 2 ( 1.0) |
| 同意撤回 | 1 ( 1.6) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 2 ( 1.0) |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 6.1-1.1
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。
n：被験者の内訳は投与中断・投与頻度低減期終了時の評価
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。

**Table 7-24 治験薬投与期間（HPF 併合：Week 40）**

| Duration of exposure | TRAPS ACZ885 N = 61 n (%) | HIDS ACZ885 N = 71 n (%) | crFMF ACZ885 N = 61 n (%) | HPF ACZ885 N = 193 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 総曝露期間（人年） | 39.19 | 51.03 | 45.59 | 135.81 |
| 投与期間 – n (%) | | | | |
| ≥ 1 day | 61 (100.0) | 71 (100.0) | 61 (100.0) | 193 (100.0) |
| ≥ 16 weeks (112 days) | 60 (98.4) | 67 (94.4) | 61 (100.0) | 188 (97.4) |
| ≥ 24 weeks (168 days) | 56 (91.8) | 66 (93.0) | 61 (100.0) | 183 (94.8) |
| ≥ 36 weeks (252 days) | 36 (59.0) | 61 (85.9) | 53 (86.9) | 150 (77.7) |
| ≥ 48 weeks (336 days) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| ≥ 96 weeks (672 days) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 投与期間（日） | | | | |
| n | 61 | 71 | 61 | 193 |
| Mean (SD) | 234.6 (53.74) | 262.5 (54.64) | 273.0 (25.60) | 257.0 (49.47) |
| Median | 267.0 | 278.0 | 278.0 | 275.0 |
| Min - Max | 72 - 295 | 45 - 391 | 197 - 332 | 45 - 391 |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 7.1-1.1
SD：標準偏差
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。
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。

**Table 7-25 主な人口統計学的特性（HPF 併合：Week 40）**

| 項目 | TRAPS ACZ885 N = 61 n (%) | HIDS ACZ885 N = 71 n (%) | crFMF ACZ885 N = 61 n (%) | HPF ACZ885 N = 193 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 - n (%) | | | | |
| < 2 | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.8) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) |
| ≥ 2 - < 4 | 3 ( 4.9) | 5 ( 7.0) | 1 ( 1.6) | 9 ( 4.7) |
| ≥ 4 - < 6 | 4 ( 6.6) | 11 (15.5) | 2 ( 3.3) | 17 ( 8.8) |
| ≥ 6 - < 12 | 9 (14.8) | 19 (26.8) | 9 (14.8) | 37 (19.2) |
| ≥ 12 - < 18 | 11 (18.0) | 16 (22.5) | 15 (24.6) | 42 (21.8) |
| ≥ 18 - < 65 | 32 (52.5) | 18 (25.4) | 33 (54.1) | 83 (43.0) |
| ≥ 65 | 2 ( 3.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 3 ( 1.6) |
| 年齢（歳） | | | | |
| n | 61 | 71 | 61 | 193 |
| Mean (SD) | 27.2 (19.95) | 13.2 (10.29) | 22.3 (14.18) | 20.5 (16.15) |
| Median | 21.0 | 11.0 | 18.0 | 17.0 |
| Min - Max | 2.0 - 81.0 | 1.0 - 47.0 | 2.0 - 69.0 | 1.0 - 81.0 |
| 性別 - n (%) | | | | |
| 男性 | 34 (55.7) | 31 (43.7) | 32 (52.5) | 97 (50.3) |
| 女性 | 27 (44.3) | 40 (56.3) | 29 (47.5) | 96 (49.7) |
| 人種 - n (%) | | | | |
| Caucasian | 51 (83.6) | 63 (88.7) | 50 (82.0) | 164 (85.0) |
| Black or African American | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Asian | 6 ( 9.8) | 2 ( 2.8) | 3 ( 4.9) | 11 ( 5.7) |
| Other | 4 ( 6.6) | 6 ( 8.5) | 8 (13.1) | 18 ( 9.3) |
| 体重 - n (%) | | | | |
| ≤ 40 kg | 18 (29.5) | 40 (56.3) | 14 (23.0) | 72 (37.3) |
| > 40 - < 75 kg | 27 (44.3) | 24 (33.8) | 35 (57.4) | 86 (44.6) |
| ≥ 75 kg | 16 (26.2) | 7 ( 9.9) | 12 (19.7) | 35 (18.1) |
| 体重（kg） | | | | |
| n | 61 | 71 | 61 | 193 |
| Mean (SD) | 56.6 (26.54) | 41.1 (24.80) | 55.3 (23.67) | 50.5 (25.91) |
| Median | 58.4 | 36.1 | 55.0 | 50.0 |
| Min - Max | 13.2 - 143.0 | 6.4 - 126.3 | 16.3 - 122.0 | 6.4 - 143.0 |
| 地域 | | | | |
| North America (US, Canada) | 4 ( 6.6) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 5 ( 2.6) |
| Japan | 6 ( 9.8) | 2 ( 2.8) | 3 ( 4.9) | 11 ( 5.7) |
| Other | 51 (83.6) | 68 (95.8) | 58 (95.1) | 177 (91.7) |
| 累積投与量(mg) | | | | |
| ≤ 1050 mg | 42 (68.9) | 22 (31.0) | 40 (65.6) | 104 (53.9) |
| > 1050 - < 1800 mg | 7 (11.5) | 23 (32.4) | 10 (16.4) | 40 (20.7) |
| ≥ 1800 mg | 12 (19.7) | 26 (36.6) | 11 (18.0) | 49 (25.4) |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 6.1-1.4
SD：標準偏差
累積投与量は，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。

**Table 7-26 SOC 別の有害事象発現率（HPF 併合：Week 40）**

| SOC | HPF ACZ885 N = 193 n | (%) |
|---|---|---|
| 合計 | 174 | (90.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 116 | (60.1) |
| 胃腸障害 | 81 | (42.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 81 | (42.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 61 | (31.6) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 50 | (25.9) |
| 神経系障害 | 48 | (24.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 43 | (22.3) |
| 先天性，家族性および遺伝性障害 | 31 | (16.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 23 | (11.9) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 17 | (8.8) |
| 臨床検査 | 17 | (8.8) |
| 眼障害 | 12 | (6.2) |
| 精神障害 | 11 | (5.7) |
| 耳および迷路障害 | 9 | (4.7) |
| 代謝および栄養障害 | 8 | (4.1) |
| 生殖系および乳房障害 | 8 | (4.1) |
| 免疫系障害 | 4 | (2.1) |
| 腎および尿路障害 | 4 | (2.1) |
| 心臓障害 | 3 | (1.6) |
| 肝胆道系障害 | 2 | (1.0) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 | (0.5) |
| 外科および内科処置 | 1 | (0.5) |
| 血管障害 | 1 | (0.5) |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1
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。
SOC は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。
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。

**Table 7-27 PT 別の有害事象発現率（発現率 3%以上）（HPF 併合：Week 40）**

| PT | HPF ACZ885 N = 193 n | (%) |
|---|---|---|
| 合計 | 174 | (90.2) |
| 発熱 | 45 | (23.3) |
| 頭痛 | 38 | (19.7) |
| 腹痛 | 30 | (15.5) |
| 下痢 | 27 | (14.0) |
| 鼻咽頭炎 | 26 | (13.5) |
| 関節痛 | 25 | (13.0) |
| 上気道感染 | 24 | (12.4) |
| 注射部位反応 | 22 | (11.4) |
| 咳嗽 | 19 | (9.8) |
| 口腔咽頭痛 | 19 | (9.8) |
| 嘔吐 | 17 | (8.8) |
| リンパ節症 | 16 | (8.3) |
| インフルエンザ | 16 | (8.3) |
| 鼻炎 | 16 | (8.3) |
| 家族性地中海熱 | 15 | (7.8) |
| 背部痛 | 15 | (7.8) |
| 上腹部痛 | 14 | (7.3) |
| 高 IgD 症候群 | 13 | (6.7) |
| 胃腸炎 | 13 | (6.7) |
| 四肢痛 | 13 | (6.7) |
| 筋肉痛 | 11 | (5.7) |
| アフタ性潰瘍 | 10 | (5.2) |
| 扁桃炎 | 10 | (5.2) |
| 発疹 | 10 | (5.2) |
| 無力症 | 8 | (4.1) |
| 疲労 | 8 | (4.1) |
| 非心臓性胸痛 | 8 | (4.1) |
| 結膜炎 | 8 | (4.1) |
| 気管支炎 | 7 | (3.6) |
| 中耳炎 | 7 | (3.6) |
| 肺炎 | 7 | (3.6) |
| 尿路感染 | 7 | (3.6) |
| 蕁麻疹 | 7 | (3.6) |
| 便秘 | 6 | (3.1) |
| 悪心 | 6 | (3.1) |
| 気道感染 | 6 | (3.1) |

| | HPF ACZ885 N = 193 | |
|---|---|---|
| PT | n | (%) |
| ウイルス感染 | 6 | (3.1) |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.1
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。
PT は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。
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。

**Table 7-28 PT 別の重篤な有害事象の発現率（HPF 併合カナキヌマブ投与で 1 名以上）（HPF 併合：Week 40）**

| | HPF ACZ885 N = 193 | |
|---|---|---|
| PT | n | (%) |
| 合計 | 23 | (11.9) |
| 家族性地中海熱 | 3 | (1.6) |
| 高 IgD 症候群 | 3 | (1.6) |
| 肺炎 | 3 | (1.6) |
| 臍ヘルニア | 2 | (1.0) |
| 汎血球減少症 | 1 | (0.5) |
| 心膜炎 | 1 | (0.5) |
| メバロン酸キナーゼ欠損症 | 1 | (0.5) |
| 腹水 | 1 | (0.5) |
| 嚥下障害 | 1 | (0.5) |
| 鼠径ヘルニア | 1 | (0.5) |
| 嘔吐 | 1 | (0.5) |
| 多発性漿膜炎 | 1 | (0.5) |
| 発熱 | 1 | (0.5) |
| 胆管結石 | 1 | (0.5) |
| 肉芽腫性肝疾患 | 1 | (0.5) |
| 肝硬変 | 1 | (0.5) |
| 肝不全 | 1 | (0.5) |
| 蜂巣炎 | 1 | (0.5) |
| 結膜炎 | 1 | (0.5) |
| ロタウイルス胃腸炎 | 1 | (0.5) |
| 喉頭炎 | 1 | (0.5) |
| 骨盤膿瘍 | 1 | (0.5) |
| 咽頭炎 | 1 | (0.5) |
| 咽頭扁桃炎 | 1 | (0.5) |
| 脱水 | 1 | (0.5) |
| 低カリウム血症 | 1 | (0.5) |
| 肥満 | 1 | (0.5) |
| 自傷行動 | 1 | (0.5) |
| 自殺企図 | 1 | (0.5) |
| 喉頭狭窄 | 1 | (0.5) |
| 口腔咽頭痛 | 1 | (0.5) |
| 肉芽腫性酒さ | 1 | (0.5) |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.4
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。
PT は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。
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。

**Table 7-29　投与中止に至った有害事象の発現率（HPF 併合：Week 40）**

| PT | HPF<br>ACZ885<br>N = 193<br>n (%) |
|---|---|
| 合計 | 5 (2.6) |
| 好中球減少症 | 1 (0.5) |
| 汎血球減少症 | 1 (0.5) |
| 心膜炎 | 1 (0.5) |
| 高 IgD 症候群 | 1 (0.5) |
| 肝不全 | 1 (0.5) |
| 糸球体濾過率減少 | 1 (0.5) |
| 低カルシウム血症 | 1 (0.5) |
| 低リン酸血症 | 1 (0.5) |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.6
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。
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。

**Table 7-30 「感染症」の発現状況（HPF 併合カナキヌマブ投与で 2 名以上に発現）（HPF 併合：Week 40）**

| PT | TRAPS ACZ885 N = 61 n (%) | HIDS ACZ885 N = 71 n (%) | crFMF ACZ885 N = 61 n (%) | HPF ACZ885 N = 193 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 感染症 | 27 (44.3) | 52 (73.2) | 37 (60.7) | 116 (60.1) |
| 鼻咽頭炎 | 8 (13.1) | 11 (15.5) | 7 (11.5) | 26 (13.5) |
| 上気道感染 | 6 (9.8) | 9 (12.7) | 9 (14.8) | 24 (12.4) |
| インフルエンザ | 5 (8.2) | 5 (7.0) | 6 (9.8) | 16 (8.3) |
| 鼻炎 | 4 (6.6) | 10 (14.1) | 2 (3.3) | 16 (8.3) |
| 胃腸炎 | 2 (3.3) | 6 (8.5) | 5 (8.2) | 13 (6.7) |
| 扁桃炎 | 2 (3.3) | 3 (4.2) | 5 (8.2) | 10 (5.2) |
| 結膜炎 | 2 (3.3) | 3 (4.2) | 3 (4.9) | 8 (4.1) |
| 気管支炎 | 1 (1.6) | 5 (7.0) | 1 (1.6) | 7 (3.6) |
| 中耳炎 | 2 (3.3) | 5 (7.0) | 0 (0.0) | 7 (3.6) |
| 肺炎 | 0 (0.0) | 6 (8.5) | 1 (1.6) | 7 (3.6) |
| 尿路感染 | 1 (1.6) | 2 (2.8) | 4 (6.6) | 7 (3.6) |
| 気道感染 | 2 (3.3) | 4 (5.6) | 0 (0.0) | 6 (3.1) |
| ウイルス感染 | 1 (1.6) | 2 (2.8) | 3 (4.9) | 6 (3.1) |
| 咽頭炎 | 1 (1.6) | 3 (4.2) | 1 (1.6) | 5 (2.6) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 0 (0.0) | 5 (7.0) | 0 (0.0) | 5 (2.6) |
| 口腔ヘルペス | 1 (1.6) | 1 (1.4) | 2 (3.3) | 4 (2.1) |
| 膀胱炎 | 1 (1.6) | 2 (2.8) | 0 (0.0) | 3 (1.6) |
| 皮膚真菌感染 | 1 (1.6) | 1 (1.4) | 1 (1.6) | 3 (1.6) |
| 外耳炎 | 0 (0.0) | 3 (4.2) | 0 (0.0) | 3 (1.6) |
| 咽頭扁桃炎 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 2 (3.3) | 3 (1.6) |
| 副鼻腔炎 | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 2 (3.3) | 3 (1.6) |
| ウイルス性気管支炎 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 1 (1.6) | 2 (1.0) |
| 耳感染 | 1 (1.6) | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 2 (1.0) |
| 眼感染 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 1 (1.6) | 2 (1.0) |
| 膿痂疹 | 0 (0.0) | 2 (2.8) | 0 (0.0) | 2 (1.0) |
| リンパ管炎 | 0 (0.0) | 2 (2.8) | 0 (0.0) | 2 (1.0) |
| 口腔カンジダ症 | 0 (0.0) | 2 (2.8) | 0 (0.0) | 2 (1.0) |
| ウイルス性気道感染 | 0 (0.0) | 2 (2.8) | 0 (0.0) | 2 (1.0) |
| 皮膚感染 | 0 (0.0) | 2 (2.8) | 0 (0.0) | 2 (1.0) |
| 水痘 | 0 (0.0) | 2 (2.8) | 0 (0.0) | 2 (1.0) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 (0.0) | 2 (2.8) | 0 (0.0) | 2 (1.0) |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.1
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。
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。

**Table 7-31 「自己免疫反応」の発現状況（HPF 併合：Week 40）**

| PT | TRAPS ACZ885 N = 61 n (%) | HIDS ACZ885 N = 71 n (%) | crFMF ACZ885 N = 61 n (%) | HPF ACZ885 N = 193 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 自己免疫反応 | 3 (4.9) | 15 (21.1) | 17 (27.9) | 35 (18.1) |
| 家族性地中海熱 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 14 (23.0) | 15 (7.8) |
| 高 IgD 症候群 | 0 (0.0) | 13 (18.3) | 0 (0.0) | 13 (6.7) |
| 腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群 | 3 (4.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (1.6) |
| 乾癬 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.3) | 2 (1.0) |
| メバロン酸キナーゼ欠損症 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |
| 強膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (0.5) |
| ワクチン接種合併症 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) | 1 (0.5) |

Source：5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 9.1-1.2
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。
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。

**Table 7-32　　副作用発現率（HPF 併合：Week 40）**

5.3.5.3-3-SCS-Appendix 1-Table 10.1-1.7

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 1 of 7)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment
by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF pooled group
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS<br>ACZ885<br>N=61<br>n (%) | HIDS<br>ACZ885<br>N=71<br>n (%) | cr-FMF<br>ACZ885<br>N=61<br>n (%) | HPF<br>ACZ885<br>N=193<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| -Number of subjects with at least one AE | 16 ( 26.2) | 27 ( 38.0) | 23 ( 37.7) | 66 ( 34.2) |
| Blood and lymphatic system disorders<br>(血液およびリンパ系障害) | 2 ( 3.3) | 3 ( 4.2) | 0 ( 0.0) | 5 ( 2.6) |
| Lymphadenopathy (リンパ節症) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Neutropenia (好中球減少症) | 2 ( 3.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) |
| Pancytopenia (汎血球減少症) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Thrombocytopenia (血小板減少症) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Cardiac disorders (心臓障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Pericarditis (心膜炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Congenital, familial and genetic disorders<br>(先天性、家族性および遺伝性障害) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.8) | 2 ( 3.3) | 4 ( 2.1) |
| Familial mediterranean fever (家族性地中海熱) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 3.3) | 2 ( 1.0) |
| Hyper IgD syndrome (高ＩｇＤ症候群) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.8) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) |
| Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.6) | 2 ( 1.0) |
| Ear pain (耳痛) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Vertigo (回転性めまい) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |

HPF Study N2301 Week-40 IA.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order
- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of adverse events.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 2 of 7)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment
by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF pooled group
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS<br>ACZ885<br>N=61<br>n (%) | HIDS<br>ACZ885<br>N=71<br>n (%) | cr-FMF<br>ACZ885<br>N=61<br>n (%) | HPF<br>ACZ885<br>N=193<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Eye disorders (眼障害) | 1 ( 1.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Blepharitis (眼瞼炎) | 1 ( 1.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Gastrointestinal disorders (胃腸障害) | 2 ( 3.3) | 8 ( 11.3) | 3 ( 4.9) | 13 ( 6.7) |
| Abdominal pain (腹痛) | 1 ( 1.6) | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.6) | 5 ( 2.6) |
| Abdominal pain upper (上腹部痛) | 0 ( 0.0) | 3 ( 4.2) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.6) |
| Aphthous ulcer (アフタ性潰瘍) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Constipation (便秘) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.6) | 2 ( 1.0) |
| Diarrhoea (下痢) | 1 ( 1.6) | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.6) | 4 ( 2.1) |
| Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.8) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) |
| Nausea (悪心) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Vomiting (嘔吐) | 1 ( 1.6) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) |
| General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態) | 5 ( 8.2) | 9 ( 12.7) | 10 ( 16.4) | 24 ( 12.4) |
| Asthenia (無力症) | 2 ( 3.3) | 2 ( 2.8) | 0 ( 0.0) | 4 ( 2.1) |
| Chest discomfort (胸部不快感) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Fatigue (疲労) | 1 ( 1.6) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) |
| Injection site erythema (注射部位紅斑) | 1 ( 1.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Injection site pain (注射部位疼痛) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Injection site pruritus (注射部位そう痒感) | 1 ( 1.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |

HPF Study N2301 Week-40 IA.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order
- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of adverse events.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 3 of 7)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment
by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF pooled group
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS<br>ACZ885<br>N=61<br>n (%) | HIDS<br>ACZ885<br>N=71<br>n (%) | cr-FMF<br>ACZ885<br>N=61<br>n (%) | HPF<br>ACZ885<br>N=193<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態) | | | | |
| Injection site reaction (注射部位反応) | 4 ( 6.6) | 4 ( 5.6) | 9 ( 14.8) | 17 ( 8.8) |
| Injection site swelling (注射部位腫脹) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Malaise (倦怠感) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.6) | 2 ( 1.0) |
| Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛) | 1 ( 1.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Pyrexia (発熱) | 0 ( 0.0) | 3 ( 4.2) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.6) |
| Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.6) | 2 ( 1.0) |
| Granulomatous liver disease (肉芽腫性肝疾患) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Hepatic failure (肝不全) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | 8 ( 13.1) | 13 ( 18.3) | 11 ( 18.0) | 32 ( 16.6) |
| Bronchitis (気管支炎) | 1 ( 1.6) | 2 ( 2.8) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.6) |
| Bronchitis viral (ウイルス性気管支炎) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.6) | 2 ( 1.0) |
| Fungal skin infection (皮膚真菌感染) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Furuncle (せつ) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Gastroenteritis (胃腸炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Impetigo (膿痂疹) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Influenza (インフルエンザ) | 1 ( 1.6) | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.6) | 4 ( 2.1) |
| Lower respiratory tract infection (下気道感染) | 1 ( 1.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |

HPF Study N2301 Week-40 IA.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order
- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of adverse events.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 4 of 7)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment
by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF pooled group
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS<br>ACZ885<br>N=61<br>n (%) | HIDS<br>ACZ885<br>N=71<br>n (%) | cr-FMF<br>ACZ885<br>N=61<br>n (%) | HPF<br>ACZ885<br>N=193<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Infections and infestations (感染症および寄生虫症) | | | | |
| Nasopharyngitis (鼻咽頭炎) | 3 ( 4.9) | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.6) | 7 ( 3.6) |
| Oral herpes (口腔ヘルペス) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 2 ( 3.3) | 3 ( 1.6) |
| Otitis externa (外耳炎) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Otitis media (中耳炎) | 1 ( 1.6) | 2 ( 2.8) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.6) |
| Otitis media acute (急性中耳炎) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Pharyngotonsillitis (咽頭扁桃炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Pneumonia (肺炎) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.8) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) |
| Respiratory tract infection (気道感染) | 2 ( 3.3) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) |
| Rhinitis (鼻炎) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.8) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) |
| Scarlet fever (猩紅熱) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Sinusitis (副鼻腔炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Skin infection (皮膚感染) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Tonsillitis (扁桃炎) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.8) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) |
| Tonsillitis streptococcal (レンサ球菌性扁桃炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Upper respiratory tract infection (上気道感染) | 2 ( 3.3) | 1 ( 1.4) | 5 ( 8.2) | 8 ( 4.1) |
| Urinary tract infection (尿路感染) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.6) | 2 ( 1.0) |
| Vulvovaginal candidiasis (外陰部腟カンジダ症) | 0 ( 0.0) | 4 ( 5.6) | 0 ( 0.0) | 4 ( 2.1) |
| Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |

HPF Study N2301 Week-40 IA.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order
- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of adverse events.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 5 of 7)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment
by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF pooled group
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS<br>ACZ885<br>N=61<br>n (%) | HIDS<br>ACZ885<br>N=71<br>n (%) | cr-FMF<br>ACZ885<br>N=61<br>n (%) | HPF<br>ACZ885<br>N=193<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症) | | | | |
| Arthropod bite (節足動物咬傷) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Investigations (臨床検査) | 0 ( 0.0) | 2 ( 2.8) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) |
| Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Weight increased (体重増加) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Hypophosphataemia (低リン酸血症) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害) | 1 ( 1.6) | 4 ( 5.6) | 4 ( 6.6) | 9 ( 4.7) |
| Arthralgia (関節痛) | 0 ( 0.0) | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.6) | 4 ( 2.1) |
| Back pain (背部痛) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Muscular weakness (筋力低下) | 1 ( 1.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Musculoskeletal pain (筋骨格痛) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Myalgia (筋肉痛) | 0 ( 0.0) | 3 ( 4.2) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.6) |
| Pain in extremity (四肢痛) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.6) | 2 ( 1.0) |
| Polyarthritis (多発性関節炎) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |

HPF Study N2301 Week-40 IA.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order
- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of adverse events.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 6 of 7)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment
by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF pooled group
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS<br>ACZ885<br>N=61<br>n (%) | HIDS<br>ACZ885<br>N=71<br>n (%) | cr-FMF<br>ACZ885<br>N=61<br>n (%) | HPF<br>ACZ885<br>N=193<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Nervous system disorders (神経系障害) | 3 ( 4.9) | 4 ( 5.6) | 5 ( 8.2) | 12 ( 6.2) |
| Disturbance in attention (注意力障害) | 1 ( 1.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Headache (頭痛) | 3 ( 4.9) | 4 ( 5.6) | 4 ( 6.6) | 11 ( 5.7) |
| Parosmia (嗅覚錯誤) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Psychiatric disorders (精神障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Sleep disorder (睡眠障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Menstruation irregular (不規則月経) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害) | 1 ( 1.6) | 2 ( 2.8) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.6) |
| Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛) | 1 ( 1.6) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) |
| Rhinorrhoea (鼻漏) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害) | 3 ( 4.9) | 5 ( 7.0) | 4 ( 6.6) | 12 ( 6.2) |
| Eczema (湿疹) | 1 ( 1.6) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Erythema (紅斑) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |

HPF Study N2301 Week-40 IA.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order
- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of adverse events.

CACZ885N SCS

Table 10.1-1.7 (Page 7 of 7)
Absolute and relative frequencies of adverse events possibly related to study treatment
by primary system organ class, preferred term and treatment in the HPF pooled group
Safety Set

| Primary system organ class<br>Preferred term | TRAPS<br>ACZ885<br>N=61<br>n (%) | HIDS<br>ACZ885<br>N=71<br>n (%) | cr-FMF<br>ACZ885<br>N=61<br>n (%) | HPF<br>ACZ885<br>N=193<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害) | | | | |
| Granulomatous rosacea (肉芽腫性酒さ) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Hidradenitis (汗腺炎) | 1 ( 1.6) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) |
| Night sweats (寝汗) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Pruritus (そう痒症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Pruritus generalised (全身性そう痒症) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Psoriasis (乾癬) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.6) | 1 ( 0.5) |
| Rash (発疹) | 1 ( 1.6) | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.6) | 3 ( 1.6) |
| Rash pruritic (そう痒性皮疹) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.6) | 2 ( 1.0) |
| Skin fissures (皮膚亀裂) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Vascular disorders (血管障害) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| Hypertension (高血圧) | 0 ( 0.0) | 1 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |

HPF Study N2301 Week-40 IA.
- A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in alphabetical order
- MedDRA Version 19.0 has been used for the reporting of adverse events.

## 2.7.5 参考文献

# 目　次

目　次 ..... 2
1　2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 ..... 3
2　2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 ..... 3
3　2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 ..... 3
4　2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 ..... 3

# 1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

# 2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

# 3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[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.

Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, et al. (2014) Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. Ann Rheum Dis; 73:2168-73. (available upon request)

# 4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし