

審議結果報告書

平成 23 年 8 月 30 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イラリス皮下注用 150mg
[一 般 名] カナキヌマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成23年1月27日

[審議結果]

平成 23 年 8 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

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

審査報告書

平成 23 年 8 月 9 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	イラリス皮下注用 150 mg
[一 般 名]	カナキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 23 年 1 月 27 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にカナキヌマブ（遺伝子組換え）180 mg を含有する凍結乾燥注射剤 ¹
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	下記、図 1 及び図 2 参照
分子式：	重鎖（H鎖） C ₂₁₉₆ H ₃₃₈₇ N ₅₈₇ O ₆₆₉ S ₁₆
	軽鎖（L鎖） C ₁₀₃₀ H ₁₅₉₆ N ₂₇₄ O ₃₃₆ S ₅
分子量：	約 148,000
化学名：	
(日 本 名)	カナキヌマブは、ヒトインターロイキン-1βに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。 カナキヌマブは、マウスハイブリドーマ細胞 Sp2/0-Ag14 で産生される。 カナキヌマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H鎖（γ1鎖）2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L鎖（κ鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。
(英 名)	Canakinumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human interleukin-1β. Canakinumab is produced in mouse hybridoma Sp2/0-Ag14 cells. Canakinumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) consisting of two molecules of H-chain (γ1-chain) containing 448 amino acid residues and two

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

molecules of L-chain (κ -chain) containing 214 amino acid residues.

[特記事項] 希少疾病用医薬品（薬食審査発第0811第3号、平成22年8月11日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

[審査担当部] 新薬審査第四部

L鎖

50

EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASQSIG SSLHWYQQKP DQSPKLLIKY

100

ASQSFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTINSLEA EDAAAYYCHQ SSSLPFTFGP

150

GTKVDIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNHY PREAKVQWKV

200

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGECL

H鎖

50

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS VYGMNWVRQA PGKGLEWVAI

100

IWYDGDNQYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNGLRAED TAVYYCARDL

150

RTGFFDYWGQ GTLTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY

200

FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI

250

CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD

300

TLMISRTPEV TCVVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST

350

YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY

400

TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQOPEN NYKTTPPVLD

440

SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

図 1. カナキヌマブの L鎖及び H鎖

カナキヌマブの L鎖及び H鎖のアミノ酸配列を 1文字表記で表した。実線はジスルフィド結合を示した。
H鎖 Q1 : ビログルタミン酸、H鎖 K449 : 部分プロセシング、N298 : 糖鎖結合部位

主糖鎖構造

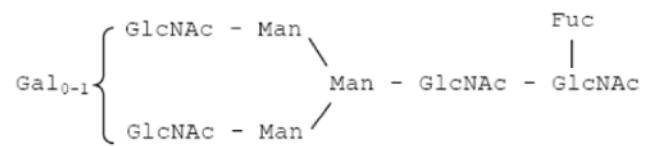


図 2. 糖鎖構造

審査結果

平成 23 年 8 月 9 日

[販 売 名]	イラリス皮下注用 150 mg
[一 般 名]	カナキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 1 月 27 日
[審 査 結 果]	

提出された資料から、クリオピリン関連周期性症候群に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

なお、本剤では感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤の投与に際しては、患者の症状等を十分に観察した上で、リスク・ベネフィットを慎重に判断すること、患者に対しても本剤のリスクを十分に説明することが必要であり、投与後も患者の経過を注意深く観察する必要があると考える。また、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後には、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、全投与症例を対象に安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施する必要があると考える。また、その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]	以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患
[用法・用量]	通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を 8 週毎に皮下投与する。 十分な臨床的効果（皮疹及び炎症症状の寛解）がみられない場合には適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 8 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 600 mg とする。 最高用量まで增量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を 4 週間まで短縮できる。 なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討すること。

[承認条件]

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

審査報告（1）

平成 23 年 7 月 8 日

I. 申請品目

[販売名]	イラリス皮下注用 180 mg (申請時)
[一般名]	カナキヌマブ (遺伝子組換え)
[申請者名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 1 月 27 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にカナキヌマブ (遺伝子組換え) 180 mg を含有する 凍結乾燥注射剤 ²
[申請時効能・効果]	以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患
[申請時用法・用量]	通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ (遺伝子組換え) として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を 8 週毎に皮下投与する。 十分な臨床的効果 (皮疹及び炎症症状の寛解) がみられない場合には適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 8 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 600 mg とする。 最高用量まで增量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を 4 週間まで短縮できる。 なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討すること。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるカナキヌマブ (遺伝子組換え)（以下、「本薬」）は、スイス ノバルティス社において、ヒト免疫グロブリン・レパートリーの一部を有する遺伝子改変マウスによって創製されたヒトイントロイキン (interleukin、以下、「IL」) -1β と結合する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G (immunoglobulin G、以下、「IgG」) 1 モノクローナル抗体である。

申請時効能に掲げられているクリオピリン関連周期性症候群 (cryopyrin-associated periodic

² 日局注射用水 1.0 mL で用時溶解して注射液を調製した際に、カナキヌマブ (遺伝子組換え) 150 mg を含む注射液 1.0 mL を採取できるよう設計されており、調製時の損失を見込んで 20%過量充填されている。以下、この報告書において、本剤の量は、その注射液に含まれるカナキヌマブ (遺伝子組換え) の量により表記する。

syndrome、以下、「CAPS」) は、その臨床症状から、家族性寒冷自己炎症症候群(別名、家族性寒冷尋麻疹症。familial cold autoinflammatory syndrome、以下、「FCAS」)、マックル・ウェルズ症候群(Muckle-Wells syndrome、以下、「MWS」)及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患(別名、慢性乳児期発症神經皮膚関節症候群。neonatal onset multi-system inflammatory disease、以下、「NOMID」)の3つのフェノタイプに分類されている。CAPSの各フェノタイプに関する統一的な診断基準は無いが、一般に FCAS、MWS、NOMID の順に重症とされ、FCAS では寒冷暴露によって発疹、発熱、関節痛などの炎症発作を繰り返し生じ、MWS では寒冷又はストレス刺激などにより数日間持続する尋麻疹様発疹、結膜炎、関節痛、頭痛などの炎症症状を繰り返し、小児 MWS 患者では診断未確定のまま適切な治療が行われない場合、アミロイドーシスから腎不全を来すとされ、NOMID では生後間もなくから発熱、尋麻疹様発疹、無菌性髄膜炎等の様々な炎症症状が持続的にかつ繰り返し発現するとされている。これらのフェノタイプの病態生理は、主として NALP3 遺伝子の変異により、炎症性サイトカインの一つである IL-1 β が過剰産生されることで慢性的な炎症反応や進行性の組織障害が引き起こされることによると考えられている。国内外で CAPS 患者数の統計調査は行われていないが、一般に 100 万人に 1 人の頻度で発症するとされており、文献では、国内で確定診断されている患者数は 30 例弱と報告されている(上松. 日本臨床免疫学会会誌. 30: 63-67, 2007、狩野. 小児内科. 39: 803-812, 2007)。

これまでに CAPS に対する薬物療法として本邦で承認されたものではなく、臨床現場では副腎皮質ステロイド、抗リウマチ薬等が用いられているが、いずれも十分な効果は期待できないとされている。また、近年、海外では IL-1 β の機能阻害作用を有する生物製剤として、IL-1 受容体アンタゴニストである anakinra³と可溶性 IL-1 受容体製剤である rilonacept⁴が開発されているが、本邦では未開発であり、医療上のニーズは満たされていないのが現状である。

本薬は、ヒト IL-1 β に親和性を有し、IL-1 β に結合してその受容体との結合を阻害することにより、IL-1 β の生物活性を中和する作用を有することから、CAPS を対象として開発が進められた。

海外においては、本剤の CAPS を対象とした臨床開発は 2005 年より開始され、2011 年 2 月現在、本剤は世界 45 カ国で承認されており、米国では CAPS のうち FCAS 及び MWS の効能が、スイス及び欧州では、CAPS の 3 つのフェノタイプすべての効能が承認されている。

本邦においては、本剤の CAPS に対する臨床開発は 2009 年 10 月より開始され、今般、国内臨床試験成績等から有効性及び安全性が確認されたとして、CAPS を効能・効果とする製造販売承認申請が行われた。

申請に先立ち、本剤(対象疾病: CAPS の中の、FCAS 及び MWS の炎症症状の軽減)は、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において「医療上の

³ 海外において、関節リウマチ(RA)の適応が承認されているが、CAPS の適応は承認されていない。

⁴ 欧米において、12 歳以上の FCAS 及び MWS の適応が承認されている。

必要性が高い」と評価され、2010年5月に、厚生労働省から申請者に対し開発要請がなされた。また、2010年8月に「2歳以上の次のクリオピリン関連周期性症候群 家族性寒冷自己炎症症候群、マックル・ウェルズ症候群、新生児期発症多臓器系炎症性疾患」を対象として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(22薬)第231号<平成22年8月11日付け薬食審査発0811第3号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知>）。

なお、本剤の販売名については、医療過誤防止等の観点から、申請時の「イラリス皮下注用180mg」から「イラリス皮下注用150mg」に変更される予定である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、マウスハイブリドーマSp2/0-Ag14細胞（以下、「Sp2/0細胞」）により產生される、448個のアミノ酸残基からなる重鎖（ $C_{2196}H_{3387}N_{587}O_{669}S_{16}$ 、分子量：49,227.96）2分子及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖（ $C_{1030}H_{1596}N_{274}O_{336}S_5$ 、分子量：23,353.65）2分子で構成される糖たん白質（分子量：約148,000）である。

(1) 原薬の製造方法

1) 遺伝子発現構成体の構築及びセルバンクの調製

マウス免疫グロブリンの重鎖及びκ軽鎖の遺伝子座を不活性化させ、ヒト免疫グロブリンの重鎖及びκ軽鎖の遺伝子座を導入したトランスジェニックマウスをヒトIL-1βで免疫し、その脾細胞をマウスミエローマ細胞と融合させることによりハイブリドーマが作製された。最も親和性の高い抗ヒトIL-1β抗体を発現するクローンが選択され、選択クローンより抽出したRNAから作製した■鎖の■■■をコードするcDNAを挿入した■■■ベクター及び■■■由来の■■■を含む■■■ベクターから、■■■ベクターが構築された。また、選択クローンより抽出したRNAから作製した■鎖の■■■をコードするcDNAを挿入した■■■ベクター及び■■■由来の■■■を含む■■■ベクターから、■■■ベクターが構築された。■■■ベクターを線状化した後、■■■によりSp2/0細胞に導入し、■■■により形質転換体を選択した後、メトトレキサート（以下、「MTX」）存在下で培養し、得られた細胞の中から抗体産生能を指標に、プライマリーシードロットが調製された。プライマリーシードロットからマスターセルバンク（以下、「MCB」）が調製され、MCBからワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。なお、MCB及びWCB調製時の培地には、オランダ産ヒト血清アルブミン及び米国産ヒト血清トランスフェリンが使用されている。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB及びWCB融解から■■■日まで培養した細胞（End of production cells、以下、

「EPC」)について、表1に示す特性解析試験が実施され、WCB融解から[]日までの遺伝的安定性が確認された。

表1 セルバンク等における特性解析試験結果

試験項目	MCB	WCB	EPC
アイソザイム分析	マウス由来	NT	マウス由来 ¹⁾
融解後の細胞生存率	[]%	[]%	NT
倍加時間	[]時間	[]時間	NT
ノーザンプロット分析 (重鎖、軽鎖)	予測されるサイズだった	予測されるサイズだった	予測されるサイズだった
塩基配列解析 (重鎖、軽鎖)	予測される配列だった	予測される配列だった	予測される配列だった
サザンプロット分析 (重鎖、軽鎖)	予測される 制限酵素切断パターンだった	予測される 制限酵素切断パターンだった	予測される 制限酵素切断パターンだった
コピー数 (重鎖、軽鎖)	重鎖：約[]～[] 軽鎖：約[]	重鎖：約[]～[] 軽鎖：約[]	重鎖：約[]～[] 軽鎖：約[]

NT : 未実施。1) WCB融解から[]日まで培養した細胞の結果。

また、表2に示す純度試験が実施され、MCB、WCB及びEPCには、げっ歯類由來の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質が存在しないことが示された。

表2 セルバンク等における純度試験結果

試験項目	MCB	WCB	EPC
無菌試験	陰性	陰性	陰性
マイコプラズマ否定試験 (培養法及び指標細胞を用いたDNA染色法)	陰性	陰性	陰性
拡張S'L'アッセイ (S'L'ミンク細胞)	陰性	陰性	陰性
拡張XCブラークアッセイ (SC-I細胞)	陰性	陰性	陰性
電子顕微鏡観察	A型及びC型レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス、ウイルス様粒子、マイコプラズマ、真菌、酵母及び細菌は検出されなかった	NT	A型及びC型レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス、ウイルス様粒子、マイコプラズマ、真菌、酵母及び細菌は検出されなかった
in vitro 試験 (MRC-5細胞、Vero細胞、Sp2/0細胞及び324K細胞)	陰性	陰性	陰性
in vivo 試験 (乳飲みマウス、成熟マウス、モルモット及び発育鶏卵)	陰性	NT	陰性
マウス抗体产生試験 ¹⁾	陰性	NT	NT
拡張ウシウイルス否定試験 (ウシ[]細胞及びアカゲザル[]由来<[]>細胞)	陰性	NT	NT
ウシボリオーマウイルス否定試験 (リアルタイムPCR法)	陰性	NT	NT
ブタウイルス否定試験 (ブタ[]細胞)	陰性	NT	NT

NT : 未実施。1) リンパ球性脈絡膜炎ウイルス、エクトロメリアウイルス、ハンタンウイルス、Kウイルス、乳酸脱水素酵素ウイルス、マウスマイニュートウイルス、マウスアデノウイルス、マウスサイトメガロウイルス、マウス脳脊髄炎ウイルス、マウス肝炎ウイルス、マウスロタウイルス、マウス肺炎ウイルス、ポリオーマウイルス、レオウイルス3型、センダイウイルス及び胸腺ウイルス

MCB 及び WCB は、液体窒素の気相中で保存される。MCB は複数の施設で保存される。MCB の保存中の安定性は、新たな WCB の調製時に MCB を融解するとき、又は MCB の作製から [] 年後、その後は [] 年ごとに、融解後の細胞生存率及び [] により確認される。現時点で MCB の更新は予定されていない。

WCB の保存中の安定性は、原薬の製造時、又は WCB の作製から [] 年後、その後は [] 年ごとに、融解後の細胞生存率及び [] により確認される。WCB の更新時には、現行 WCB と同様の方法で新たなセルバンクを調製し、特性解析試験（融解後の細胞生存率、[]、並びに軽鎖及び重鎖の [] 分析、[] 解析、[] 分析及び []）及び純度試験（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、[]、[] 及び [] 試験）により WCB としての適格性が確認される。

3) 製造工程

原薬の製造工程は、以下のとおりである。

製造工程		工程内管理
Stage 1	WCB の融解 培養 装置 : [] 及び []	WCB 融解後の細胞生存率
Stage 2	培養 装置 : [] [] [] 及び [] L バイオリアクター	
Stage 3	生産培養 装置 : [] L バイオリアクター	バイオバーデン、マイコプラズマ、外 来性ウイルス
Stage 4	ハーベスト	バイオバーデン
Stage 5	[] クロマトグラフィー 担体 : []	
Stage 6	ウイルス不活化 不活化条件 : pH [] ~ [] 時間以上	バイオバーデン
Stage 7	[] クロマトグラフィー 担体 : []	バイオバーデン
Stage 8	ナノフィルトレーション フィルター : []	フィルター完全性試験（ろ過前後）
Stage 9	[] クロマトグラフィー 担体 : []	バイオバーデン、エンドトキシン
Stage 10	濃縮/ダイアフィルトレーション [] : pH、[] エンドトキシン [] : []	
原薬 保存温度 : -60°C 以下		

囲い文字 : 重要工程。

原薬の製造工程について、実生産スケールで 3 ロットを用いたプロセスバリデーションが実施され、各工程は恒常的に製造できるよう適切に管理されていることが示された。

小規模スケール又は実生産スケールで WCB 融解後 [] 日以上培養した細胞、及び当該細胞から製造された本薬の評価結果より、本薬製造のための *in vitro* 細胞齢の上限が WCB 融解後 [] 日間に設定された。

実生産スケールで精製工程の不純物除去能が検討され、宿主細胞由来不純物（宿主細胞由來たん白質（以下、「HCP」）及び宿主細胞由来 DNA）、培養工程由来不純物（[]、MTX 及び []）及び精製工程由来不純物（プロテイン A 及び []）が、恒常的に十分除去されることが確認された。なお、宿主細胞由来 DNA 及び MTX に関しては、[] クロマトグラフィー工程について小規模スケールでスパイク試験が実施され、十分な除去能を有することが確認されている。

小規模及び実生産スケールでの評価結果を踏まえ、Stage 5、7 及び 9 で用いるカラム樹脂の使用回数が設定された。

各精製工程プールの安定性評価が実施され、保存条件及び保存期間が設定された。

4) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である Sp2/0 細胞以外の動物由来原材料は使用されていないが、MCB 及び現行 WCB の調製時の培地には、オランダ産ヒト血清アルブミン及び米国産ヒト血清トランスフェリンが使用されている。いずれの原材料も生物由来原料基準に適合していないが、供給元及び製造元においてウイルス感染性物質の混入の可能性が低いことが確認されている。また、「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」（平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 0801001 号及び薬食安発第 0801001 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び安全対策課長連名通知）に従い、安全性を確保する目安を満たすことが確認されている。MCB で用いられた原材料については併せて「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスター・シードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）の条件を満たしていることが確認されている。なお、WCB については次回更新時に生物由来原料基準に適合するものに切り替えられる予定であり、切替えまでの当面の間、添付文書において適切に情報提供がなされる。

MCB、WCB 及び EPC について純度試験が実施されている（「(1) 2) セルバンクの性質及び管理」の項参照）。また、工程内管理試験により、生産培養終了後の培養液がマイコプラズマ及び外来性ウイルスに汚染されていないことが確認される。

精製工程におけるウイルスクリアランス能を評価するため、表 3 に示す特異的モデルウイルス及び非特異的モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、いずれのウイルスも精製工程で十分除去されることが示された。

表3 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指數 (TCIDlog ₁₀)			
	マウス白血病 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオ ウイルス 3型	ブタパルボ ウイルス
Stage 5 : [REDACTED] クロマトグラフィー	[REDACTED] 2), 3)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stage 6 : ウイルス不活化 ¹⁾	[REDACTED] 4)	[REDACTED] 4)	[REDACTED]	[REDACTED]
Stage 7 : [REDACTED] クロマトグラフィー	[REDACTED] 3)	[REDACTED] 3)	[REDACTED] 3)	[REDACTED] 3)
Stage 8 : ナノフィルトレーション	[REDACTED] 4)	[REDACTED] 4)	[REDACTED] 4)	[REDACTED] 4)
総ウイルスクリアランス指數	≥17.47	≥16.36	≥13.94	11.17

NT : 未実施。1) 製造工程のウイルス不活化条件は、pH [REDACTED] ~ [REDACTED]、時間以上であるが、ウイルスクリアランス試験では、pH [REDACTED]、[REDACTED] 分間の条件で実施された。2) 定量的 PCR の結果(単位は log₁₀)。

3) 未使用カラムを用いた 2 試験及び再使用カラムを用いた 2 試験の結果のうち、最低値を示した。

4) 2 試験のうち、最低値を示した。

5) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点を表4に示す。

表4 製造方法の主な変更点

	製法 A から製法 B への変更	製法 B から製法 C への変更	製法 C から製法 D (申請製法) への変更
細胞培養工程	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製造所の変更 ・ 宿主細胞の変更 ([REDACTED] 細胞から Sp2/0 細胞に変更) ・ 種培養のステップ数の追加 ・ 生産培養の培地の変更 ・ 生産培養のスケールアップ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ WCB の樹立 ・ 予備培養、種培養及び生産培養の培地の変更 ([REDACTED] 及び [REDACTED] を含まない培地に変更) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製造所の変更 ・ 種培養及び生産培養のスケールアップ
精製工程	<ul style="list-style-type: none"> ・ 各クロマトグラフィー工程で用いる [REDACTED] の [REDACTED] の変更 ・ 濃縮/ダイアフィルトレーション工程における [REDACTED] の変更 ・ 原薬中の [REDACTED] の変更 	<ul style="list-style-type: none"> ・ [REDACTED] クロマトグラフィー工程及び [REDACTED] クロマトグラフィー工程における [REDACTED] の変更 ・ ナノフィルトレーション工程における [REDACTED] の変更 ・ 濃縮/ダイアフィルトレーション工程における限外ろ過膜、緩衝液及び [REDACTED] の変更 ・ 原薬の [REDACTED] の変更 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 各クロマトグラフィー工程で用いる [REDACTED] の [REDACTED] の変更 ・ ナノフィルトレーション工程における [REDACTED] の変更 ・ 濃縮/ダイアフィルトレーション工程における [REDACTED] の変更

製法変更に伴い、表5に示す同等性/同質性評価が実施された。また、以下の非臨床及び臨床における評価結果も踏まえ、製法変更前後の原薬は同等/同質であることが確認された。

- ・ 製法 A、B 及び C 原薬を用いて製造された製剤のヒト及びマーモセット正常組織における組織交差反応性に違いが認められなかったこと（「3. (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照）。
- ・ 臨床試験で得られた血清中本薬濃度及び総 IL-1 β 濃度のデータを併合して、母集団薬物動態（以下、「PK」）－薬力学（以下、「PD」）解析を実施したところ、各製法原薬を用いて製造された製剤間で大きな違いは認められなかったこと（「4. (i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

表5 原薬製造工程の開発における同等性/同質性評価項目

	製法 A から製法 B への変更	製法 B から製法 C への変更	製法 C から製法 D への変更
品質	<p>【ロット分析】 性状、pH、確認試験 (SDS-PAGE¹⁾、<還元>)、純度試験 (SEC²⁾、SDS-PAGE<還元>)、HCP、宿主細胞由来 DNA、プロテイン A、エンドトキシン、微生物限度、生物活性 (レポーター・アッセイ)、含量</p> <p>【特性解析】 分子量 (LC-MS³⁾、Q-TOF MS⁴⁾)、N 末端配列、ペプチドマップ (Lys-C⁵⁾ 消化、Asp-N⁶⁾ 消化)、cDNA 配列分析、円偏光二色性スペクトル、[REDACTED] 細胞を用いた IL-1β 分泌阻害アッセイ、ヒト IL-1β 結合、糖鎖分析、主糖鎖分析、SDS-PAGE (銀染色) (非還元、還元)、[REDACTED] 電気泳動 (非還元、還元)、CEX⁷⁾、SEC、逆相クロマトグラフィー、等電点電気泳動</p> <p>【安定性】 長期保存試験 (-60°C、[REDACTED] 週)、苛酷試験 ([REDACTED] °C/[REDACTED] %RH、[REDACTED] カ月)、苛酷試験 ([REDACTED] °C/[REDACTED] %RH、[REDACTED] カ月)</p>	<p>【ロット分析】 性状、pH、確認試験 (CEX、生物活性)、純度試験 (SEC、SDS-PAGE<還元>)、HCP、宿主細胞由来 DNA、プロテイン A、エンドトキシン、微生物限度、生物活性 (レポーター・アッセイ)、含量</p> <p>【特性解析】 分子量 (LC-MS、Q-TOF MS)、ペプチドマップ (Lys-C 消化)、円偏光二色性スペクトル、ヒト IL-1β 結合、糖鎖分析、SDS-PAGE (銀染色) (非還元、還元)、[REDACTED] 電気泳動 (非還元、還元)、CEX、SEC、等電点電気泳動</p> <p>【安定性】 長期保存試験 (-60°C、[REDACTED] カ月)、苛酷試験 ([REDACTED] °C/[REDACTED] %RH、[REDACTED] カ月)、苛酷試験 ([REDACTED] °C/[REDACTED] %RH、[REDACTED] カ月)</p>	<p>【ロット分析】 性状、pH、確認試験 (CEX、生物活性)、純度試験 (CEX、SEC、SDS-PAGE<還元>)、HCP、宿主細胞由来 DNA、プロテイン A、エンドトキシン、微生物限度、生物活性 (レポーター・アッセイ)、含量</p> <p>【特性解析】 分子量 (LC-MS、Q-TOF MS)、ペプチドマップ (Lys-C 消化)、円偏光二色性スペクトル、遊離システィン残基 (エルマン法)、ヒト IL-1β 結合、糖鎖分析、SDS-PAGE (銀染色) (非還元、還元)、[REDACTED] 電気泳動 (非還元、還元)、CEX、SEC、等電点電気泳動、凝集体 ([REDACTED])</p> <p>【安定性】 長期保存試験 (-60°C、[REDACTED] カ月)、苛酷試験 ([REDACTED] °C/[REDACTED] %RH、[REDACTED] カ月)、苛酷試験 ([REDACTED] °C/[REDACTED] %RH、[REDACTED] カ月)</p>
非臨床	・マーモセットを用いた薬物動態試験 (製法 A 及び B 原薬を用いて製造された製剤を使用)	・マーモセットを用いた薬物動態試験 (製法 B 及び C 原薬を用いて製造された製剤を使用)	

1) SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動、2) サイズ排除クロマトグラフィー、3) 液体クロマトグラフィー/質量分析法、4) 四重極飛行時間型質量分析法、5) リジルエンドペプチダーゼ、6) ペプチジル-Asp メタロエンドペプチダーゼ、7) 陽イオン交換クロマトグラフィー

(2) 原薬

1) 構造・組成

原薬の特性解析として、以下の試験が実施された。

① 一次構造

- 還元処理及びアルキル化後のリジルエンドペプチダーゼ及びペプチジル-Asp メタロエンドペプチダーゼ消化ペプチドマップ分析により得られたアミノ酸配列は、理論配列と一致することが確認された。
- 本薬、糖鎖を除去した試料、並びに糖鎖及び重鎖 C 末端のリシン残基を除去し、還元処理及びアルキル化した試料の分子量を、液体クロマトグラフィー-質量分析法（以下、「LC-MS」）により測定したところ、理論分子量と一致した。

② 高次構造

- 非還元及び還元条件下でのペプチドマップ分析により、軽鎖内及び重鎖内ジスルフィド結合がそれぞれ 2 及び 4 箇所、重鎖間及び重鎖-軽鎖間ジスルフィド結合がそれぞれ 2 及び 1 箇所存在することが確認された。また、エルマン法により、本薬 1 mol 当た

り約 [REDACTED] mol の遊離チオール基が存在することが確認された。

- ・ 遠紫外円偏光二色性分光法により、[REDACTED] の二次構造であることが確認された。
- ・ 近紫外円偏光二色性分光法により [REDACTED] nm、[REDACTED] nm 及び [REDACTED] nm 付近に正の極大、[REDACTED] nm 及び [REDACTED] nm 付近に負の極大が認められた。
- ・ 示差走査熱量測定の結果、約 [REDACTED] °C、約 [REDACTED] °C 及び約 [REDACTED] °C でそれぞれ [REDACTED] ドメイン、[REDACTED] ドメイン及び [REDACTED] ドメインのアンフォールディングが確認された。

③ 糖鎖構造

- ・ ペプチドマップ分析より、重鎖 298 番目のアスパラギン残基に糖鎖が結合していることが確認された。
- ・ SDS キャピラリー電気泳動分析による糖鎖結合量の測定の結果、[REDACTED] %以上は糖鎖が結合していることが確認された。
- ・ ペプチド-N-グリコシダーゼ F (以下、「PNGase F」) 処理により単離した糖鎖を 2-アミノベンズアミドで標識し、LC-MS により糖鎖構造を解析したところ、末端のガラクトースが 0 個、1 個、及び 2 個付加したバイアンテナリー型糖鎖の全糖鎖構造に対する割合は、それぞれ約 [REDACTED] %、約 [REDACTED] % 及び約 [REDACTED] % であった。また、[REDACTED] 糖鎖及び [REDACTED] 糖鎖の割合は、それぞれ約 [REDACTED] % 及び約 [REDACTED] % だった。なお、N-グリコリルノイタミン酸が付加した糖鎖及び α -1,3-ガラクトースが付加した糖鎖は確認されなかった。

④ アイソフォーム

- ・ サイズ排除クロマトグラフィー (以下、「SEC」) の結果、主ピークの他に、二量体を示すピークが確認された。
- ・ [REDACTED] 処理後の陽イオン交換クロマトグラフィー (以下、「CEX」) の結果、主ピークの他に、酸性側に [REDACTED] つ、塩基性側に [REDACTED] つのピークが確認された。
- ・ SDS 処理及びアルキル化後のキャピラリー電気泳動の結果、主ピークの他に、[REDACTED] が [REDACTED] 異性体、[REDACTED] 鎮 [REDACTED] つと [REDACTED] 鎮 [REDACTED] つの分子種及び高分子種が確認された。また、重鎖の断片体、軽鎖の断片体、[REDACTED] 鎮と [REDACTED] 鎮が [REDACTED] つずつの分子種及び構造が未知の分子種も確認されたが、いずれも定量限界未満だった。
- ・ 非還元条件下の SDS-ポリアクリラミドゲル電気泳動 (以下、「SDS-PAGE」) (銀染色) の結果、約 [REDACTED] kDa の主バンドの他に、二量体のバンド及び断片体のバンドが確認された。
- ・ 還元条件下の SDS-PAGE (銀染色) の結果、重鎖及び軽鎖のバンドの他に、約 [REDACTED] kDa に [REDACTED] 鎮 [REDACTED] 番目の [REDACTED] 残基と [REDACTED] 鎮 [REDACTED] 番目の [REDACTED] 残基が [REDACTED] 結合した類縁物質のバンドが、約 [REDACTED] kDa に [REDACTED] 鎮 [REDACTED] 分子が結合した類縁物質のバンドがそれぞれ認められた。

- 等電点電気泳動の結果、等電点 [] ~ [] の範囲に [] 本のバンドが確認された。
- 本薬の重鎖 C 末端のリシン残基のアイソフォームの割合を CEX により測定したところ、両重鎖のリシン残基が欠損したアイソフォーム、片方の重鎖のリシン残基が欠損したアイソフォーム及び両重鎖にリシン残基を有するアイソフォームの含量は、それぞれ約 [] %、約 [] % 及び約 [] % であった。
- []、[] 及び [] 处理後の LC-MS の結果、N 末端グルタミン酸がピログルタミル化した軽鎖及び重鎖の断片体が検出された。
- ボロン酸アフィニティクロマトグラフィーの結果、リシン残基の糖化体が約 [] % 含まれることが確認された。

⑤ 生物学的性質

- [] 細胞を用いたレポーターассеイ、[] 細胞を用いたヒト IL-[] 分泌阻害アッセイ及び [] インターロイキン-1受容体へのヒト IL-1 β 結合の阻害アッセイによる 50% 阻害濃度は、それぞれ [] ~ [] ng/mL、[] ~ [] ng/mL 及び [] ~ [] ng/mL であった。
- 表面プラズモン共鳴法（以下、「SPR 法」）により、ヒト IL-1 β に対する親和性が確認された（「3. (i) 薬理試験成績の概要」の項参照）。
- SPR 法により、Fc γ 受容体（Fc γ RIa、並びに Fc γ RII 及び Fc γ RIII ファミリー）に対する親和性が確認された。また、IL-1 β の存在による本薬の各受容体に対する親和性への顕著な影響は認められなかった（「3. (i) 薬理試験成績の概要」の項参照）。
- SPR 法により、新生児 Fc 受容体に対する親和性が確認された。
- 本薬は IL-1 β を産生するヒト単核球細胞表面に結合しないことが確認された（「3. (i) 薬理試験成績の概要」の項参照）。
- 本薬存在下、補体経路第 1 成分（以下、「C1q」）は IL-1 β を産生するヒト単核球細胞に対して結合しないことが確認された（「3. (i) 薬理試験成績の概要」の項参照）。

⑥ 目的物質関連物質

[] 鎮 [] 番目のアスパラギン残基の脱アミド体が目的物質関連物質とされた。

2) 不純物

① 製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物（HCP 及び宿主細胞由来 DNA）、培養工程由来不純物（[]、[]、MTX、[]）及び精製工程由来不純物（プロテイン A 及び []）が製造工程由来不純物とされた。なお、いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で恒常に十分除去されることが確認されている（「(1) 3) 製造工程」の項参照）。また、HCP 含量については、原薬の規格及び試験方法により管理される。

② 目的物質由来不純物

凝集体が目的物質由来不純物とされ、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

3) 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、pH、確認試験（ペプチドマップ）、純度試験（CEX、SEC 及び SDS-PAGE<還元>）、HCP、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（レポーター・アッセイ）及び含量が設定されている。

4) 原薬の安定性

製法 C 原薬及び製法 D 原薬（実生産スケールで製造された原薬）をプラスチックバッグ（[REDACTED]）で保存し、表 6 に示す安定性試験が実施された。

表 6 原薬の安定性試験の概略

	製造方法	保存条件	試験項目
長期保存試験	製法 C	−60°C以下 [REDACTED] カ月、3 ロット)	性状、pH、確認試験（CEX、生物活性） ²⁾ 、純度試験（CEX、SEC、SDS-PAGE<非還元 ³⁾ 、還元>）、生物活性及び含量
	製法 D	−60°C以下 ([REDACTED] カ月、3 ロット) ¹⁾	
加速試験	製法 C	[REDACTED] °C ([REDACTED] カ月、3 ロット)	性状、pH、確認試験（CEX、生物活性） ²⁾ 、純度試験（CEX、SEC、SDS-PAGE<非還元 ³⁾ 、還元>）、生物活性及び含量
	製法 D	[REDACTED] °C ([REDACTED] カ月、3 ロット)	
苛酷試験	製法 C	[REDACTED] °C/[REDACTED] %RH ([REDACTED] カ月、3 ロット)	

1) [REDACTED] カ月まで長期保存試験を実施中。2) 製法 [REDACTED] 原薬の安定性試験でのみ実施。3) 製法 [REDACTED] 原薬の長期保存試験でのみ実施。

長期保存試験では、いずれの試験項目についても試験期間を通じて明確な変化は認められず、安定であることが示された。

加速試験でも、いずれの試験項目についても試験期間を通じて明確な変化は認められず、安定であることが示されたが、苛酷試験では、純度試験（CEX、SEC 及び SDS-PAGE<還元>）で認められる類縁物質の含量が増加した。

上記の安定性試験成績に基づき、原薬を−60°C以下で保存するとき、有効期間は 36 カ月とされた。

(3) 製剤

1) 製剤設計

本剤は、1 バイアル当たり、本薬を 180.0 mg、[REDACTED] として精製白糖を 110.8 mg、[REDACTED] として L-ヒスチジンを 3.361 mg 及び L-塩酸ヒスチジンを 2.008 mg、[REDACTED] としてポリソルベート 80 を 0.720 mg 含有する凍結乾燥製剤である。本剤は、無色ガラスバイアルに充てんされ、[REDACTED] ゴム栓で施栓されている。なお、注射用水 1.0 mL で再調製したときに本薬 150 mg を含む注射液 1 mL を採取できるよう、表示量に対して 20%過量充てんされる。

んされている。

2) 製剤化工程

製剤の製造方法は、以下のとおりである。

	製造工程	工程内管理
第1工程	添加剤溶液調製	pH
第2工程	原葉解凍	
第3工程	バルク溶液調製	pH
第4工程	■ろ過	フィルター完全性試験（ろ過後）
第5工程	■無菌ろ過 フィルター：孔径 ■μm のフィルター	バイオバーデン、フィルター完全性試験（ろ過前後）
第6工程	無菌充てん	充てん質量
第7工程	凍結乾燥、打栓	
第8工程	巻締め	
第9工程	二次包装	
第10工程	保管、試験	
	製剤	

囲い文字：重要工程。

製剤化工程について、実生産スケールで ■ロットを用いたプロセスバリデーションが実施され、各製造工程は、恒常的に製造できるよう適切に管理されていることが示された。

3) 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、浸透圧、pH、確認試験（CEX）、純度試験（CEX、SEC、SDS-PAGE<還元>）、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（レポーターアッセイ）及び含量が設定されている。

4) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された製剤（6 mL 容量、無色ガラスバイアル）を用いて、表 7 に示す安定性試験が実施された。

表7 製剤の安定性試験項目

	原薬の 製造方法	使用ロット数 (製造所 ¹⁾)	保存条件	試験項目
長期保存試験	製法 B	2 (Basel)	2~8°C、36 カ月	性状（再調製前 ³⁾ 及び再調製後）、pH、純度試験（CEX、SEC、SDS-PAGE<還元>）、水分 ³⁾ 、エンドトキシン ⁴⁾ 、不溶性微粒子 ⁵⁾ 、無菌 ⁵⁾ 、生物活性、含量、再調製時間 ³⁾
	製法 C	2 (Stein)	2~8°C、36 カ月 ²⁾	
	製法 D	3 (Stein)	2~8°C、24 カ月 ²⁾	
加速試験	製法 B	2 (Basel)	25°C/60%RH、■カ月	性状（再調製前 ³⁾ 及び再調製後）、pH、純度試験（CEX、SEC、SDS-PAGE<還元>）、水分 ³⁾ 、エンドトキシン ⁴⁾ 、不溶性微粒子 ⁵⁾ 、無菌 ⁵⁾ 、生物活性、含量、再調製時間 ³⁾
	製法 C	2 (Stein)		
	製法 D	3 (Stein)		
苛酷試験		3 (Stein)	■°C ■%RH、■カ月	
光安定性試験	製法 D	1 (Stein)	室温、積算照度 120 万 lux·hr 及び総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ²	
再調製後の安 定性試験 ⁶⁾		3 (Stein)	2~8°C、■日	

1) 開発段階において、製造所が Basel から Stein に移管された。2) 長期保存試験は ■ カ月まで継続中である。3) 再調製後の安定性試験では未実施。4) 製法 ■ 及び ■ 原薬を用いて製造した製剤の長期保存試験でのみ実施。5) 製法 ■ (ロット)、■ 及び ■ 原薬を用いて製造した製剤の長期保存試験でのみ実施。6) ■ °Cで ■ カ月保存後の本剤を注射用水 1.0 mL に再調製し、2~8°Cで保存した際の溶液の安定性を評価した。

長期保存試験では、いずれの試験項目についても試験期間を通じて明確な変化は認められず、安定であることが示された。

加速試験及び苛酷試験では、純度試験（CEX、SEC 及び SDS-PAGE<還元>）で認められる類縁物質の含量がわずかに増加したもの、いずれの試験項目についても試験期間を通じて明確な変化は認められなかった。光安定性試験では、純度試験（CEX）で認められる類縁物質の含量が増加した。

再調製後の安定性試験では、いずれの試験項目についても試験期間を通じて明確な変化は認められなかった。

上記の安定性試験成績に基づき、本剤を遮光下、2~8°Cで保存するとき、有効期間は 36 カ月とされた。また、再調製後の溶液は、使用時の無菌性を担保することも考慮し、2~8°C で保存し、24 時間以内に使用することとされた。

(4) 標準物質

現行の標準物質は、製法 D 原薬を ■ mmol/L ■ 緩衝液で、たん白質濃度が ■ mg/mL となるように調製し、■ °Cで保存されている。標準物質の規格及び試験方法として、確認試験（ペプチドマップ、CEX、生物活性<レポーター・アッセイ⁵⁾）、pH、純度試験（CEX、SEC 及び SDS-PAGE<還元>）、生物活性（レポーター・アッセイ）及び含量が設定されている。標準物質の更新の際には、規格及び試験方法に加え、特性解析として ■ 、■ 、■ 、IL-1β への親和性、■ 、純度試験（SDS-PAGE<非還元及び還元⁶⁾、■ による凝集体の定量）、■ 及び ■ について現行標準物質と比較が行われ、標準物質の適格性が確認される。標準物質の保存中の安定性は ■ カ月ごとに、確認試験（生物活性<レポーター・ア

⁵ 用量依存的な生物活性を確認するために設定されている。

⁶ 規格及び試験方法における純度試験（SDS-PAGE<還元>）と染色法が異なる。

ッセイ)、純度試験(CEX、SEC 及び SDS-PAGE<還元>)、生物活性(レポーター アッセイ)及び含量により確認される。

<審査の概略>

機構は、提出された資料に対して、以下の主要な検討を含む審査を行い、本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 糖化体の管理について

特性解析の結果、本薬に糖化体が約 [] %含まれていることが確認されている。

機構は、糖化体の含量を管理する必要がないか説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

臨床試験で使用した製剤の製造に用いた原薬(製法 A、B 及び D 原薬)の [] ロットについて、糖化体の割合は [] ~ [] %であったが、臨床試験結果より糖化が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は確認されていない。また、製法 D 原薬における糖化体の割合は、[] ロットの試験結果しか得られていないものの、[] %未満で恒常的であると考えており、ボロン酸アフィニティクロマトグラフィーにより分離した糖化体及び非糖化体の生物活性をレポーター アッセイにより測定したところ、両者は同等であることが確認されている。さらに、糖化体は、純度試験([]) の [] の [] の一部として検出され、[] のピークは合計値として管理されていることから、糖化体の含量を個別に管理する必要はないと考える。

機構は、純度試験(CEX)の規格の妥当性も検討した上で(「<審査の概略> (2) 純度試験(CEX)の規格について」の項参照)、回答を了承した。

(2) 純度試験(CEX)の規格について

CEXの結果、主ピークの他に、酸性側に [] つ、塩基性側に [] つのピークが確認されているが、原薬及び製剤の純度試験(CEX)では、各ピーク含量を「酸性部ピークの合計」及び「塩基性部ピークの合計」として管理することとされている。

機構は、各ピーク含量を「酸性部ピークの合計」及び「塩基性部ピークの合計」として管理することが妥当であるか、各ピークの帰属を含めて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

個々のピークをベースラインで分離することができないため、各ピークには電荷の異なる類縁物質が混在している。酸性側のピークには、[] 鎮 [] 番目のアスパラギン残基の脱アミド体、[] 鎮 [] 番目及び[] 鎮 [] 番目のアスパラギン残基の脱アミド体、糖化体、並びに[] 鎮 [] 分子の [] 末端側 ([] 番目の [] 残基まで) と [] 鎮 [] 分子が欠損した断片体が含まれている。また、塩基性側のピークには、二量体、[] 鎮の [] 末端が []

[REDACTED] 分子種、[REDACTED]鎖が [REDACTED] 分子種、[REDACTED]鎖 [REDACTED] 分子の [REDACTED] 末端側 ([REDACTED] 番目の [REDACTED] 残基まで) が欠損した断片体、[REDACTED]鎖 [REDACTED] 番目及び [REDACTED] 番目の [REDACTED] 残基の異性化体、[REDACTED]鎖 [REDACTED] 番目の [REDACTED] 残基の異性化体、[REDACTED]鎖 [REDACTED] 番目の [REDACTED] 残基の異性化体、[REDACTED]鎖 [REDACTED] 又は [REDACTED] 分子の [REDACTED] 末端側 ([REDACTED] 番目の [REDACTED] 残基まで) が欠損した断片体、並びにジスルフィド結合が [REDACTED] つ切断された分子種が含まれている。個々の類縁物質の生物活性を確認することは不可能であったことから、各ピークを目的物質関連物質又は目的物質由来不純物に分類していない。

ただし、原薬 [REDACTED] ロットの純度試験 (CEX) の結果やプロセスバリデーションに用いた原薬及び当該原薬から製造した製剤の陽イオン交換クロマトグラムより、原薬及び製剤における類縁物質のプロファイルに恒常性が認められること、並びに製剤の保存中に類縁物質のプロファイルに変化が認められないことから、「酸性部ピークの合計」及び「塩基性部ピークの合計」として規定することで、電荷が異なる類縁物質を適切に管理できると考える。

機構は、回答を了承した。

(3) 新添加物について

本剤には、皮下注射剤における使用前例量を超える新添加剤である L-塩酸ヒスチジン及び L-ヒスチジンが緩衝剤の目的で、精製白糖が等張化剤の目的で含有されている。

機構は、L-塩酸ヒスチジン及び L-ヒスチジンは局外規適合品（申請時）であり、精製白糖は日局適合品であることから、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないものと判断した。

安全性については、既に静脈内投与において十分な高用量の投与実績があることより、全身毒性に関する問題はないものと判断した。また、投与局所における安全性についても、提出された資料から、これら添加剤に起因する問題が生じる可能性は極めて低いものと判断した（「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (8) 新添加物の安全性評価」の項を参照）。

以上より、機構は本剤における本添加剤の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、IL-1 β に対する結合、IL-1 β の受容体への結合阻害、IL-1 β の生理活性に対する中和作用及び *in vivo* における薬理活性が検討された。副次的薬理試験として、本薬の抗体依存性細胞傷害（以下、「ADCC」）活性及び補体依存性細胞傷害（以下、「CDC」）活性並びに直接的免疫抑制作用が検討された。安全性薬理試験は実施されていない

いが、マーモセットを用いた毒性試験成績に基づいて、安全性薬理コアパッテリー項目が検討された。なお、薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* における活性及び選択性

①ヒト IL-1 β に対する親和性（4.2.1.1-1～2）

SPR 法を用いて、ヒト IL-1 β に対する本薬の解離定数（以下、「Kd」）が検討された。製造方法の異なるバッチ（ハイブリドーマ由来、プロセス A 及びプロセス B）から得られた本薬のヒト IL-1 β に対する Kd 値（平均値±標準誤差）は $26.5\pm6.4\sim60.3\pm3.5$ pM であり、本薬はバッチによらず同程度の Kd 値を示した。

②非ヒト靈長類、げっ歯類及びウサギ由来 IL-1 β に対する選択性（4.2.1.1-1、4.2.1.1-3～5）

SPR 法を用いて、異なる種に由来する IL-1 β に対する本薬の交差反応性が検討された。本薬は、マウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルの IL-1 β と交差反応性を示さなかつたが、ヒト及びマーモセット IL-1 β に対する本薬の Kd 値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 30.5 ± 2.6 及び 22.8 ± 2.5 pM であり、同程度の親和性を示した。

③ヒト IL-1 ファミリーに対する選択性（4.2.1.1-6）

酵素結合免疫吸着検定法（以下、「ELISA」）によりヒト IL-1 ファミリーに対する本薬の親和性が検討された。IL-1 α (IL-1F1)、IL-1Ra (IL-1F3)、IL-18 (IL-1F4)、IL-1F5、IL-1F6、IL-1F7、IL-1F8、IL-1F9 及び IL-33 (IL-1F11) には本薬は結合しなかつた。また、その他のサイトカインである IL-6 及び腫瘍壊死因子 (TNF) α にも結合しなかつた。

④ヒト IL-1 β と本薬との結合における I 型 IL-1 受容体又は II 型 IL-1 受容体との競合作用（4.2.1.1-1、4.2.1.1-4）

SPR 法により、ヒト IL-1 β の受容体であるヒト可溶性 I 型 IL-1 受容体 (sIL-1RI) 及び可溶性 II 型 IL-1 受容体 (sIL-1RII) を用いて、IL-1 β と本薬の結合に対する sIL-1RI 及び sIL-1RII の阻害作用が検討された。本薬の IL-1 β への結合に対する sIL-1RI 及び sIL-1RII の IC50（平均値±標準誤差）はそれぞれ 0.68 ± 0.03 及び 0.77 ± 0.05 nM であった。また、X 線構造解析よりヒト IL-1 β の本薬との結合部位は、ヒト IL-1 β と IL-1RI との結合部位と一部重複することが示されていることから、ヒト IL-1 β は本薬と IL-1RI 又は IL-1RII に同時には結合せず、結合様式は競合的であることが示唆された。

2) *In vitro* における活性

①ヒト IL-1 β により誘導された IL-6 産生に対する本薬の阻害作用（4.2.1.1-2、4.2.1.1-7～8）

IL-1 β で刺激した初代培養ヒト皮膚線維芽細胞からの IL-6 産生に対する本薬の阻害作用が

検討された。製造方法の異なるバッチ（ハイブリドーマ由来、プロセス A、プロセス B 及びプロセス D）から得られた本薬の IC₅₀（平均値±標準誤差）は 30.7±6.3～63.0±2.8 pM であり、本薬はバッチによらず同程度の IL-1 β 活性阻害作用を有することが示された。

②ヒト及びマーモセットの IL-1 β 生理活性に対する本薬の阻害作用（4.2.1.1-9）

*In vitro*において本薬との結合が示されたマーモセット IL-1 β の生理活性に対する本薬の阻害作用が検討された。マーモセット末梢血由来单核球細胞をリポ多糖（以下、「LPS」）で刺激して得られたマーモセット IL-1 β を含むと考えられる培養上清及び遺伝子組換えヒト IL-1 β をそれぞれヒト皮膚線維芽細胞に添加して誘導された IL-6 産生に対する本薬の抑制作用を検討したところ、IC₅₀（平均値±標準誤差）はそれぞれ 40.8±5.6 及び 43.6±5.5 pM であり、同程度の活性阻害作用が示された。

③ヒト G361 細胞におけるヒト及びマーモセット IL-1 β により誘導された IL-8 遺伝子発現に対する本薬の阻害作用（4.2.1.1-5）

IL-1 β は IL-8 などの遺伝子発現を誘導することから、本薬のヒト及びマーモセット IL-1 β に対する抑制作用がヒト IL-8 のプロモーター活性を指標として検討された。ヒト IL-8 のプロモーターの下流に蛍光酵素であるルシフェラーゼをコードする遺伝子を導入したヒト黒色腫 G361 細胞を用い、ヒト及びマーモセット IL-1 β により誘導される蛍光強度に対する本薬の抑制作用を検討したところ、IC₅₀（平均値±標準偏差）はそれぞれ 35±13 及び 95±14 pM であり、本薬はヒト及びマーモセットの IL-1 β の生理活性を阻害することが示された。

3) 疾患動物モデルにおける薬理活性

①ヒト IL-1 β 產生細胞で誘発したマウス関節炎に対する本薬の抑制作用（4.2.1.1-10）

ヒト IL-1 β を発現・分泌するマウス 3T3NIH 細胞をマウス膝関節に注射することで作製したマウス関節炎モデルを用い、局所血流量増加及び組織腫脹を反映する [^{99m}Tc] の取り込み量を指標として、関節における本薬の抗炎症作用が検討された⁷。本薬の投与により関節腫脹は用量依存的に抑制され、ED₅₀（平均値±標準誤差）は 0.056±0.12 mg/kg であった。なお、本薬 2.8 mg/kg 以上の用量で関節腫脹はほぼ完全に抑制された。

また、このマウス関節炎モデルを用いて、ヒト IL-1 β による関節軟骨におけるプロテオグリカン（以下、「PG」）の合成抑制に対する本薬の阻害作用が、膝関節から摘出された軟骨切片の [³⁵S] 硫酸塩の取り込み量を指標に評価された⁸。対照抗体⁹が投与されたマウスの膝関節から摘出された軟骨片では [³⁵S] 硫酸塩の取り込み量が少なく、PG の産生が抑制されてい

⁷ 本薬をマウスに腹腔内投与した後、ヒト IL-1 β 発現 3T3NIH 細胞を右後肢の膝関節に注射した。細胞注射 3 日後に腫脹を [^{99m}Tc] の取り込みを指標に測定し、右の処置関節と左の無処置関節の比を検討した。

⁸ 本薬をマウスに腹腔内投与した後、ヒト IL-1 β 発現 3T3NIH 細胞を右後肢の膝関節に注射した。細胞注射 3 日目に摘出した膝関節の軟骨における PG 合成の指標として、 [³⁵S] 硫酸塩の取り込みを測定し、右の処置関節と左の無処置関節の比を検討した。

⁹ 本薬と同じ IgG1 アイソタイプである CHI621 抗体

た。一方、本薬が投与されたマウスの軟骨片では本薬の用量依存的に^{[35]S}硫酸塩の取り込み量の増加が認められ、ヒト IL-1 β による PG 合成抑制作用が解除された。^{[35]S}硫酸塩取り込み抑制に対する本薬の解除効果の ED50 (平均値±標準誤差) は 0.53 ± 0.27 mg/kg であった。なお、本薬 2.8 mg/kg 以上の用量では、^{[35]S}硫酸塩の取り込み抑制はほぼ完全に解除された。

②ヒト IL-1 β 產生細胞によるマウスの好中球浸潤に対する本薬の抑制作用 (4.2.1.1-11)

IL-1 β で誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤に対する本薬の作用が検討された。背部に空気嚢を作成したマウスに本薬又は対照抗体が腹腔内投与された。薬剤投与 24 時間後、マウス背部空気嚢にヒト IL-1 β を產生するマウス 3T3 細胞を注入し、更に 24 時間後の空気嚢中の好中球数を計測したところ、対照抗体が投与されたマウスでは、薬剤が投与されなかったマウスと同じく好中球浸潤が顕著であったが、本薬が投与されたマウスでは本薬の用量依存的に好中球浸潤が阻害された (ED50 : 0.99 mg/kg)。

③ヒト IL-1 β で誘発したラットの発熱に対する本薬の抑制作用 (4.2.1.1-12)

ラットにヒト IL-1 β を静脈内投与することで誘発された発熱反応に対する本薬の作用が検討された。あらかじめ本薬又は対照抗体が静脈内投与されたラットに、ヒト IL-1 β を静脈内投与し、IL-1 β 投与から 2 時間後及び 4 時間後に直腸温が測定された。対照抗体が投与されたラットで認められた発熱反応は、本薬が投与されたラットでは本薬の用量依存的に抑制され ED50 は 2 時間後で 0.77 μ g/kg、4 時間後では 0.71 μ g/kg であった。

④マウス血清移入関節炎 (KRN) モデル及びコラーゲン誘発関節炎マウスに対するマウス相同抗体の関節腫脹抑制作用 (4.2.1.1-14)

本薬はマウス IL-1 β と交差反応性を示さないことから、マウス抗マウス IL-1 β IgG1 モノクローナル抗体 (1400-24-17) が作成され、KRN モデルにおける関節腫脹に対する抑制作用が検討された。また、1400-24-17 はマウス IgG1 アイソタイプであるが、ヒト IgG1 アイソタイプと異なり Fc γ 受容体と相互作用しないため、1400-24-17 を Fc γ 受容体と結合できるマウス IgG2a/ κ アイソタイプに変換したモノクローナル抗体 (01BSUR) を作成し、コラーゲン誘発関節炎マウスを用いて、01BSUR の関節腫脹に対する抑制作用が検討された。1400-24-17 及び 01BSUR のマウス IL-1 β に対する Kd 値はそれぞれ 284 ± 23 及び 302 ± 35 pM (平均値±標準偏差) であり、同程度の親和性を示した。1400-24-17 の 2~10 mg/kg 週 2 回腹腔内投与により、KRN モデルマウスの足の腫脹が有意に抑制された。KRN モデルにおいて 1400-24-17 の約 7.5 mg/kg の週 2 回投与が最大有効量と推定されたことから、コラーゲン誘発関節炎マウスに対して、01BSUR を 7.5 mg/kg を週 2 回腹腔内投与したところ、陽性対照薬であるデキサメタゾン 0.3 mg/kg 連日経口投与と同様に関節腫脹の有意な抑制が認められた。

(2) 副次的薬理試験

1) ヒト混合リンパ球反応に対する本薬の作用 (4.2.1.2-1)

IL-1 β は 2 型ヘルパー T 細胞サブセットを増殖させるという *in vitro* の報告があることから (Kurt-Jones et al. *J Exp Med.* 166: 1774-1787, 1987; Lichtman et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 85: 9699-9703, 1988)、T 細胞増殖に対する抑制作用を指標として、本薬の免疫抑制特性が検討された。ヒト混合リンパ球反応において認められる IL-2 を介した T 細胞増殖は、IL-2 受容体に対する抗体であるバシリキシマブ¹⁰の存在によって阻害されたが、本薬は IL-6 産生阻害作用における IC₅₀ より 1000 倍高い濃度においても細胞増殖を抑制しなかったことから (IC₅₀ : >66.7 nM)、*in vivo* で本薬の T 細胞機能に対する直接的免疫抑制の懸念は少ないと考察されている。

2) ヒト Fc γ 受容体への本薬の結合作用 (4.2.1.2-2~3)

本薬は、ヒト IgG1 抗体であり、Fc γ 受容体と相互作用する可能性が考えられることから、蛍光標識した本薬を用いて SPR 法により、ヒト Fc γ 受容体との相互作用が検討された。本薬は Fc γ RIIa 及び Fc γ RIIIa に対しては低い親和性で、Fc γ RIa に対して高い親和性で結合し (Kd 値<平均値±標準偏差> : 0.0177±0.0007 μM)、ヒト IL-1 β の存在により、親和性に有意な差異はみられなかった。また、Fc γ 受容体を発現しているヒト単核球細胞 THP-1 (Tridandapani et al. *J Biol Chem.* 277: 5082-5089, 2002; Sanchez-Mejorada and Rosales. *J Biol Chem.* 273: 27610-27619, 1998) を用いて、生理的条件のヒト IgG 抗体存在下においても、本薬がヒト単核球細胞と結合するかが検討された。本薬は IgG1 抗体が低濃度 (≤ 0.1 mg/mL) では THP-1 細胞と結合したもの、ヒト IgG 抗体が 0.3 mg/ml 以上の濃度で存在する場合には結合しなかったこと、ヒト血清では IgG 抗体の濃度が 5~10 mg/mL の範囲であり、本薬は生体において Fc γ 受容体には結合しないと考えられたことから、本薬は生体内において ADCC を誘発する懸念は少ないと考察されている。

3) ヒト CD14 $^{+}$ 単核球細胞への本薬の結合 (4.2.1.2-4)

CD14 $^{+}$ 単核球細胞を LPS で刺激し、IL-1 β を産生させた場合の本薬の細胞表面への結合がフローサイトメトリーを用いて検討された。細胞表面上に発現している Fc γ 受容体と相互作用しないように本薬の Fab 領域及び本薬から糖鎖を外した PNK-15 を用い、また市販の抗 IL-1 β モノクローナル抗体 AS10 についても検討したところ、いずれも細胞表面への結合はみられなかったことから、本薬はヒト IL-1 β を産生している細胞の表面と相互作用せず、IL-1 を産生する単核球細胞は本薬を介して ADCC を惹起しないと考察されている。

4) ヒト THP-1 単核球細胞における C1q 結合に対する本薬の作用 (4.2.1.2-3)

ヒト単核球細胞 THP-1 を LPS 又はフォルボール 12-ミリスチン酸 13-酢酸で刺激した場

¹⁰ ヒト/マウスキメラ型抗 CD25 モノクローナル抗体

合における細胞表面への C1q（抗原に結合したヒト IgG1 又は IgG3 抗体によって活性化する古典経路の補体第 1 成分）動員に対する本薬の影響が、フローサイトメトリーを用いてリツキシマブ¹¹（陽性対照）と比較検討された。リツキシマブは CD20 抗原を有する RAJI 細胞に C1q を結合させ、この結果は、リツキシマブが CDC を CD20⁺細胞に誘導した結果 (Idusogie et al. *J Immunol.* 164: 4178-4184, 2000; Cragg and Glennie. *Blood.* 103: 2738-2743, 2004) と一致していた。また、リツキシマブは、CD20 抗原を持たない THP-1 細胞に C1q を結合させなかつた。一方、本薬は RAJI 細胞あるいは IL-1 β を発現する THP-1 細胞（刺激又は非刺激）のいずれにも C1q を結合させなかつたことから、本薬は、IL-1 β を産生する単核球細胞表面において補体経路を開始させることができないと考察されている。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施されていないが、マーモセットを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-2)、28 日間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-3) 及び 26 週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-4) において、中枢神経系及び呼吸器系に関連した一般状態の変化は認められず、心電図検査においても本薬投与に関連した変化は認められなかつた。

<審査の概略>

機構は、本薬が交差反応性を示すマーモセットにおいて、CAPS の臨床症状を示す適切な関連疾患動物モデルが存在しないことから、関連疾患モデル系における検討はなされていないものの、以上の申請資料より、本薬の IL-1 β 阻害作用は示されており、病態生理に IL-1 β が関与しているとされる CAPS に対する本薬の効果は期待できるものと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、マーモセット及びアカゲザルを用いて本薬の皮下又は静脈内投与時の薬物動態が検討された。血清中本薬濃度は競合 ELISA (定量下限 : 41.6 ng/mL <マーモセット>、100 ng/mL <マウス>) 及びサンドイッチ ELISA (定量下限 : 50 ng/mL <アカゲザル>)、血清中 01BSUR (マウス由来抗マウス IL-1 β モノクローナル抗体) 濃度は競合 ELISA (定量下限 : 40 ng/mL <マウス>) により測定された。抗本薬抗体及び抗 01BSUR 抗体は SPR 法を用いて測定された。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示されている。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.2.1~4、4.2.2.7-3)

雄性マウス、雄性マーモセット及び雌雄アカゲザルに本薬、又は雄性マウスに 01BSUR

¹¹ ヒト/マウスキメラ型抗ヒト CD20 モノクローナル抗体

を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。マーモセットにおける皮下投与時の本薬のバイオアベイラビリティは約 60%と推定されている。マーモセットでの消失がアカゲザル及びヒト ($t_{1/2}$: 約 650 時間) と比較して速やかであつたことについて、ヒト IgG のマーモセット FcRn に対する結合親和性が低いためと考察されている。

表 8 マウス、マーモセット及びアカゲザルに単回投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/kg)	投与 経路	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL ($\text{mL}/\text{h}/\text{kg}$)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2,\alpha}$ (h)	$t_{1/2,\beta}$ (h)
マウス	10 (本薬)	i.v.	3 ^a	168	1	12413 ^b				300
	10.7 (01BSUR)	s.c.	3 ^a	69.2	24	40070 ± 3751			15.0 ± 3.14	319 ± 45.8
マーモ セット	5 (本薬)	i.v.	3 ^a	-	-	11600 ± 3470	0.45 ± 0.12	58.5 ± 12.7	10.8 ± 5.61	104 ± 13.2
		s.c.	14	29.6 ± 10.7	72 ^c	6946 ± 2065				170 ± 43.9
アカゲ サル	2 (本薬)	i.v.	4	-	24	12441 ± 1965	0.163 ± 0.023	87.4 ± 24.8		418

平均値 \pm 標準偏差。 C_{max} ：最高血清中濃度、 t_{max} ：最高血清中濃度到達時間、 AUC_{inf} ：血清中濃度一時間曲線下面積、CL：クリアランス、 V_{ss} ：定常状態における分布容積、 $t_{1/2,\alpha}$ ：分布相の消失半減期、 $t_{1/2,\beta}$ ：消失相の消失半減期。^a：各時点の例数、^b： AUC_{0-last} 、^c：中央値。

2) 反復投与試験（トキシコキネティクス）（4.2.3.2-1～4、4.2.3.5.4-1、4.2.3.7.2-1）

マウス（各時点雌雄各 2 例）に 10、50 又は 150 mg/kg の 01BSUR を、週 1 回、4 週間反復皮下投与した試験において、各用量群における最終投与後の血清中 01BSUR 濃度の C_{max} は雌雄それぞれで、329 及び 408、1810 及び 1990、3880 及び 4610 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、同様に $AUC_{(d28-d57)}$ は 184164 及び 205956、591588 及び 696816、1304400 及び 1508640 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、 C_{max} 及び $AUC_{(d28-d57)}$ はいずれもほぼ用量依存的に増加した。 T_{max} は雌の 10 mg/kg 群では 168 時間であり、その他の群では 24 時間であった。

幼若マウス（各群雌雄各 20 例）に 15、50 又は 150 mg/kg の 01BSUR を、週 1 回、出生後 7 日目から 63 日目まで計 9 回皮下投与した試験において、各用量群における最終投与後の C_{max} は 262、924 及び 2270 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{(0-72h)}$ は 17100、59100 及び 154000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、 C_{max} 及び $AUC_{(0-72h)}$ はいずれも用量依存的に増加した。

マーモセット（各群雌雄各 4 例、150 mg/kg 群の最終投与のみ雌雄各 6 例）に本薬 15、50 又は 150 mg/kg を、週 2 回、13 週間反復皮下投与した試験において、第 14 週に更に 1 回皮下投与したときの各用量群における血清中本薬濃度の C_{max} は雌雄それぞれで、241.6 及び 342.0、1001.3 及び 1170.3、2336.2 及び 2210.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、同様に $AUC_{(0-24h)}$ は、5151 及び 7144、20930 及び 24673、50170 及び 46954 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、 C_{max} 及び $AUC_{(0-24h)}$ はいずれも用量依存的に増加し、また、初回投与時と比較して 2.2～3.9 倍高かった。150 mg/kg 群の $t_{1/2(504-1368h)}$ は雌雄それぞれで、127 及び 143 時間であった。

雌性マーモセット（各群 4 例）に本薬 5、50 又は 150 mg/kg を、1 及び 43 日目に 1 日 1 回、計 2 回皮下投与した試験において、初回投与後の血清中本薬濃度の C_{max} 及び $AUC_{(0-1008h)}$

は用量依存的に増加し、各用量群における初回投与後の C_{max} は 33.07、307.86 及び 488.34 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{(0-1008h)}$ は 8120、59772 及び 97684 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。

マーモセット（各群雌雄各 3 例、100 mg/kg 群は雌雄各 5 例）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg を、週 2 回、28 日間反復静脈内投与した試験において、各用量群における最終投与後の血清中本薬濃度の C_{max} は雌雄それぞれで、276.01 及び 240.68、976.37 及び 862.23、2901.58 及び 2963.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、同様に $AUC_{(0.083-24h)}$ は、5001 及び 4392、14480 及び 15477、52716 及び 54553 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、 C_{max} 及び $AUC_{(0.083-24h)}$ はいずれも用量依存的に増加した。

マーモセット（各群雌雄各 4 例、100mg/kg 群は雌雄各 6 例）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg を、週 2 回、26 週間静脈内投与した試験において、各用量群における 23 週投与後の血清中本薬濃度の C_{max} は雌雄それぞれで、536.0 及び 738.1、1635.7 及び 2102.2、4957.4 及び 5740.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、同様に $AUC_{(0.083-96h)}$ は、23682 及び 36900、78822 及び 95486、226800 及び 268334 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、 C_{max} 及び $AUC_{(0.083-24h)}$ はいずれも用量依存的に増加した。

以上のトキシコキネティクスにおいて、暴露量はほぼ用量依存的に増加し、明らかな性差は認められなかった。

マーモセットを用いた試験（4.2.3.2-1~4、4.2.3.5.2-1）において、抗本薬抗体の陽性反応は認められなかった。マウスを用いた試験（4.2.3.5.3-1、4.2.3.5.4-1、4.2.3.7.2-1）において、抗 01BSUR 抗体の発現を検討したところ、幼若マウスを用いた皮下投与毒性試験（4.2.3.5.4-1）で、受胎能検査が実施された 50 mg/kg 群の雌 1 例の妊娠 13 日に弱い陽性反応が検出された以外は認められなかった。

3) 製剤間の薬物動態比較試験（4.2.2.7-3～4）

開発過程において本薬の製造方法が変更されたため、変更前後の薬物動態プロファイルを検討する目的でマーモセットを用いた単回投与試験が実施された。

雄性マーモセット（各群 14 又は 16 例）を用いてプロセス A 及びプロセス B により製造された本薬 5 mg/kg を単回皮下投与したとき、血清中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均の比 [90%信頼区間]（プロセス B/プロセス A）は、それぞれ 1.07 [0.90, 1.26] 及び 1.04 [0.90, 1.21] であった。

雄性マーモセット（各群 13 又は 14 例）を用いてプロセス B 及びプロセス C により製造された本薬 5 mg/kg を単回皮下投与したとき、血清中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均の比 [90%信頼区間]（プロセス C/プロセス B）は、それぞれ 0.88 [0.81, 0.95] 及び 0.89 [0.84, 0.95] であった。

（2）分布

本薬はヒト IgG モノクローナル抗体であるため抗原非特異的な分布は内因性 IgG と同様

と考えられること、また、組織交差反応性試験で非特異的な組織結合は認められず本薬の組織移行性は低いと考えられることから、放射性同位体を用いた組織分布試験は実施されなかった。なお、母動物及び胎児における薬物動態が検討された。

1) 妊娠中又は授乳中動物における薬物動態（4.2.3.5.1-1、4.2.3.5.2-1～2、4.2.3.5.3-1）

雌雄マウス（各群雌雄8～10例）に15、50又は150 mg/kgの01BSURを、週1回、雄性マウスには交配4週前から交配3週後まで、雌性マウスは交配2週前から妊娠3又は4日まで反復皮下投与したとき、雌雄マウスの血清中01BSUR濃度は用量依存的に増加し、各用量群における最終投与後の血清中01BSUR濃度は、雄性マウス（試験開始後64/65日目；剖検前）で 480 ± 25.1 、 1570 ± 260 及び 3470 ± 631 μg/mL、雌性マウス（試験開始後29/30日；妊娠13日）で 30.3 ± 9.82 、 126 ± 130 及び 4190 ± 1780 μg/mLであった。

妊娠マウス（各群各時点2～3例）に15、50又は150 mg/kgの01BSURを、妊娠6、11及び17日に反復皮下投与したとき、各用量群における最終投与前の血清中01BSUR濃度は、母動物で2.29、2.56及び15.4 μg/mL、胎児で24.9、67.3及び136 μg/mLであり、胎児の血清中01BSUR濃度は母動物より9～26倍高く、胎盤通過性が確認された。

妊娠～授乳期マウス（各群9～10例）に15、50又は150 mg/kgの01BSURを、妊娠6日及び13日、並びに分娩後2日、9日及び16日に1日1回、反復皮下投与したとき、各用量群における分娩又は出生後7日目の血清中01BSUR濃度は、母動物で 7.57 ± 2.09 、 23.6 ± 9.91 及び 85.0 ± 91.1 μg/mL、出生児の雌雄それぞれで 39.2 ± 12.4 及び 44.2 ± 10.4 、 142 ± 24.9 及び 142 ± 35.3 、 300 ± 106 及び 490 ± 524 μg/mLであり、出生児の血清中01BSUR濃度は母動物より4～6倍高かった。最終投与後、各用量群における出生後49日目の血清中01BSUR濃度は、出生児の雌雄それぞれで 1.88 ± 2.10 及び 2.33 ± 2.44 、 17.2 ± 7.04 及び 18.0 ± 9.20 、 38.2 ± 13.8 及び 27.6 ± 12.9 μg/mLであった。出生児への移行については、妊娠中の胎盤及び出生後の乳汁を介した移行が関与していると考察されている。

妊娠マーモセット（各群各時点14例）に本薬15、50又は150 mg/kgを、妊娠25日目から109日目まで週2回、反復皮下投与したとき、各用量群における最終投与後の母動物の血清中本薬濃度のC_{max}は322、1220及び3560 μg/mLであり、AUC_(0-48h)は13900、52200及び141000 μg·h/mLであった。各用量群における妊娠112～114日目の帝王切開時の羊水中本薬濃度は6.14、27.7及び62.6 μg/mLであり、母動物の血清中本薬濃度の約1.8～2.0%であった。また、その時の胎児の血清中本薬濃度は29.1、110及び246 μg/mLであり、母動物の血清中本薬濃度の7.0～8.7%であった。

マウスの胎児及び出生児の血清中01BSUR濃度が母動物より高かった理由について、野生型マウスでは胎児血清中IgG濃度は母動物を超える値ではないこと（Kim et al. *J Immunol.* 182: 2583-2589, 2009; Polte et al. *J Allergy Clin Immunol.* 122: 1022-1030, 2008）から、01BSUR特有の結果と判断されている。なお、本薬を用いたマーモセットの試験ではマウスのよう

な高い胎児移行性は認められていない。

(3) 代謝及び排泄

本薬はヒト IgG モノクローナル抗体であり、IgG はエンドサイトーシスを伴う細胞内の異化作用により体内から消失することが知られていること、また、IgG は腎でほとんど過されず、胆汁排泄は寄与しないことが知られていることから、代謝及び排泄に関する非臨床薬物動態試験は実施されなかった。

(4) その他の薬物動態試験 (4.2.2.7-1~2)

雄性マウス（各群 3~16 例）に []、[] 及び [] 又は [] の糖鎖を有する本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与し、糖鎖組成の違いによる本薬の薬物動態への影響が検討された。両製剤の C_{max} はそれぞれ 124.4 及び 97.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{(0-336\text{h})}$ はそれぞれ 21058 及び 18796 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2(72-336\text{h})}$ はそれぞれ 446 及び 307 時間、 $t_{1/2(168-336\text{h})}$ はそれぞれ 347 及び 310 時間であり、薬物動態パラメータは同程度であった。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないものと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬に関する毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験（幼若動物における試験を含む）、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（交差反応性試験及び免疫毒性試験）が実施された¹²。本薬がマウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルに由来する IL-1 β との結合を示さず（4.2.1.1-1、4.2.1.1-3）、マーモセット IL-1 β に対してヒト IL-1 β と同程度の高い親和性で結合すること（4.2.1.1.5）、また、マーモセット IL-1 β がヒト IL-1 β と同様に炎症性のサイトカインとして働くことから（Laman et al. *J Neuroimmunol.* 86: 30-45, 1998）、本薬の毒性は主にマーモセットを用いて評価され、さらに、本薬の相同抗体であるマウス抗マウス IL-1 β 抗体（01BSUR）（4.2.1.1-13、4.2.1.1-14）を用いたマウスにおける毒性試験も実施された。なお、市販予定製剤は、L-ヒスチジン、L-塩酸ヒスチジン及び精製白糖を新添加物として配合することから、これらの安全性についても評価されている。

¹² 開発期間中に本薬の製造方法及び製造工程が変更されたことから、本薬には [] 細胞株を用いたプロセス A から製造された製剤と、SP2/0 細胞株を用いたプロセス B、C 及び D から製造された製剤があるが、毒性試験には主にプロセス A から製造された製剤が用いられた。なお、これらの製剤の品質特性は、物理学化学的特性、生物活性、不純物プロファイル及び精製工程の評価から同等であると判断されている（「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略> (1) 5) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。マーモセットにおける皮下及び静脈内投与による反復投与毒性試験(4.2.3.2-2~4)の初回投与時の観察では急性の毒性兆候は認められず、これらの試験での初回投与後の暴露量(最高血清中又は血漿中濃度C_{max})は、予定臨床最大用量を投与したヒトでの暴露量($C_{max,ss}$)¹³の約11~30倍とされている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、マーモセットにおける皮下(13週間)及び静脈内(28日間及び26週間)投与試験が実施された。皮下投与試験では脾臓のリンパ組織の過形成が認められたが、末梢血及び脾臓の免疫表現型検査で変化が示されなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。静脈内投与試験においては本薬投与に関連した影響は認められなかった。13週間皮下投与試験における無毒性量(150mg/kg)での暴露量¹⁴は、予定臨床最大用量を投与したヒトでの暴露量¹³と比較して、 $C_{max,ss}$ で約28倍、 $C_{av,ss}$ で約56倍とされている。なお、いずれの試験においても本薬に対する抗体の産生は認められなかった。

1) マーモセットにおける13週間皮下投与試験(4.2.3.2-2)

雌雄マーモセットに本薬を0(プラセボ)、15、50又は150mg/kgの用量で週2回、13週間皮下投与した試験で、15mg/kg以上の群の雄で投与量に依存して脾臓のリンパ組織の軽微な過形成が認められたが、末梢血及び脾臓の免疫表現型検査ではリンパ球サブセットに明らかな変化はみられず、さらに病理変化の程度と免疫表現型検査の間にも一定の傾向が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。また、8週間の休薬後に本薬投与による影響は示されなかった。本試験における無毒性量は、150mg/kgと判断されている。

2) マーモセットにおける28日間静脈内投与試験(4.2.3.2-3)

雌雄マーモセットに本薬を0(プラセボ)、10、30又は100mg/kgの用量で週2回、28日間静脈内投与した試験で、本薬投与による影響は認められず、また、8週間の休薬後にも影響は示されなかった。本試験における無毒性量は、100mg/kgと判断されている。

3) マーモセットにおける26週間静脈内投与試験(4.2.3.2-4)

雌雄マーモセットに本薬を0(プラセボ)、10、30又は100mg/kgの用量で週2回、26週間静脈内投与した試験で、本薬投与による影響は認められず、また、6週間の休薬後にも影響は示されなかった。本試験における無毒性量は、100mg/kgと判断されている。なお、投

¹³ 臨床試験における母集団PK-PD解析で得られた平均値を用いて、CAPS患者に本薬600mgを8週間ごとに1年間皮下投与したときの濃度推移をシミュレーションしたところ、定常状態における最高血清中(血漿中)濃度($C_{max,ss}$)及び平均血清中(血漿中)濃度($C_{av,ss}$)の予測値は各々、81.0μg/mL及び36.2μg/mLであった。

¹⁴ $C_{max,ss}$ 及び $C_{av,ss}$ は各々、2273μg/mL及び2023μg/mL(いずれも雌雄平均)であった。

与部位では皮下出血、線維化、炎症、静脈周囲炎、血管壁の壊死及び皮下筋層の変性が認められたが、これらの所見はプラセボ投与でも同様にみられたことから、本薬に関連した変化ではないとされている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、本薬は抗体医薬品であり、遺伝毒性についての懸念は極めて低いと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

がん原性については、本薬は IgG1 抗体であり、その化学構造にがん原性の懸念がないこと、がん原性試験に通常用いられるげっ歯類において薬理作用を示さないこと、また、マーモセットにおけるがん原性試験は実施が困難であることから、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、本薬のマーモセットにおける試験（胚・胎児発生に関する試験）及び相同抗体（01BSUR）を用いたマウスにおける試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、幼若動物を用いた試験）が実施された。胚・胎児発生に関する試験において、マウスでは骨化不全を有する胎児及び母動物の発現率の増加がみられたが、骨形成の一時的な遅延を示すものであり、毒性学的意義はないと判断されている。その他の試験では本薬又は 01BSUR の投与による生殖発生に及ぼす影響は認められなかった。なお、マーモセットにおいては本薬の胎児移行性が示され、また、マウスでは妊娠から授乳期までの投与によって、相同抗体の新生児への移行が認められている。

1) 相同抗体（01BSUR）を用いたマウスにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）

雌雄 CD1 マウスに 01BSUR を 0 (プラセボ)、15、50 又は 150 mg/kg の用量で、雄には交配 4 週間前から剖検前（交配 3 週間後）まで、雌には交配 2 週間前から妊娠 3 日又は 4 日まで、週 1 回、皮下投与した試験で、親動物では毒性影響はみられず、また、生殖機能や初期胚発生に及ぼす影響も認められなかった。本試験における無毒性量は、親動物の一般毒性及び受胎能、並びに初期胚発生に対して 150 mg/kg と判断されている。なお、150 mg/kg 群の雌の 1/22 例が交配 2 日に死亡したが、一般状態や病理学的検査では死因となる変化は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① マーモセットにおける試験（4.2.3.5.2-1）

妊娠マーモセットに本薬を 0 (プラセボ)、15、50 又は 150 mg/kg の用量で、妊娠 25 日から妊娠 109 日まで、週 2 回、皮下投与した試験で、母動物において毒性影響はみられなかつたが、150 mg/kg 群において、一母体当たりの胎児数（同腹児数）の減少傾向とそれに伴う胎盤重量の低下傾向が認められた。マーモセットは他の靈長類に比べて同腹児数のばらつきが大きく（Tardif et al. *Comparative Medicine*. 53: 364-368, 2003）、二胎児又は三胎児の出産が一般的であり、150 mg/kg 群で認められた同腹児数の減少傾向は、プラセボ群（単胎児出産：0/11 例、二胎児出産：6/11 例、三胎児出産：5/11 例、以下同順）と比較して、150 mg/kg 群（3/14 例、10/14 例、1/14 例）で単胎児あるいは二胎児の出産が多かったことによるものであり、さらに、12 コロニーのマーモセットを調査したところ、単胎児出産が 2%～29%、二胎児出産が 29%～90%、三胎児出産が 6%～55% であることから（Windle et al. *J Med Primatol.* 28: 73-83, 1999）、正常範囲内の変動であると判断されている。本試験における無毒性量は、母動物及び胚・胎児発生に対して 150 mg/kg と判断されている。なお、本試験において本薬の胎児移行性が示された。

② 相同抗体（01BSUR）を用いたマウスにおける試験（4.2.3.5.2-2）

妊娠 CD1 マウスに 01BSUR を 0 (プラセボ)、15、50 又は 150 mg/kg の用量で妊娠 6、11 及び 17 日に皮下投与した試験で、母動物において毒性影響はみられなかつたが、50 mg/kg 以上の群で頭頂骨の骨化不全を有する胎児及び母動物の発現率の増加、150 mg/kg 群で前頭骨の骨化不全を有する胎児の発現率の増加が認められた。これらの骨化不全は骨形成の一時的な遅延を示すものであり、他の胎児の骨格に対する影響が認められなかつたことから、毒性学的意義はないと判断されている。本試験における無毒性量は、母動物及び胚・胎児発生に対して 150 mg/kg と判断されている。

3) 相同抗体（01BSUR）を用いたマウスにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）

妊娠 CD1 マウスに 01BSUR を 0 (プラセボ)、15、50 又は 150 mg/kg の用量で妊娠 6 及び 13 日、並びに分娩後 2、9 及び 16 日に皮下投与した試験で、出生児 (F_1) において 50 mg/kg 以上の群の雄で腸間膜リンパ節の組織球増殖の程度が投与量に依存して増大したが、末梢血、脾臓及び胸腺の免疫表現型検査ではリンパ球サブセットに明らかな変化はみられず、さらに病理変化の程度と免疫表現型検査の間に一定の傾向が認められなかつたことから、毒性学的意義は低いと判断されている。本試験における無毒性量は、母動物及び出生児 (F_1 及び F_2) に対して 150 mg/kg と判断されている。なお、母動物では 150 mg/kg 群で分娩後 13 日及び 17 日に各 1/23 例の死亡がみられたが、一般状態や病理学的検査では死因となる変化は認められなかつた。

4) 相同抗体（01BSUR）を用いた幼若マウスにおける毒性試験（4.2.3.5.4-1）

雌雄 CD1 マウスに 01BSUR を 0 (プラセボ)、15、50 又は 150 mg/kg の用量で生後 7 日から週 1 回、計 9 回皮下投与した試験で、50 mg/kg 以上の群で摂餌量の減少、150 mg/kg 群で膣開口の遅延 (膣開口までの平均日数の増加)、好中球及びリンパ球の減少が認められたが、摂餌量の減少については体重への影響がないこと、膣開口の遅延については試験実施施設の背景データの範囲内であること、また、好中球及びリンパ球の減少は、関連する臓器/組織に病理組織学的な所見がなく、末梢血、脾臓及び胸腺における免疫表現型検査にも変化がみられなかったことから、いずれの変化も毒性学的意義は低いと判断されている。また、15 mg/kg 以上の群で投与部位における炎症の発現率の増加が認められたが、軽微又は軽度な変化であり、発現頻度及び病変の程度に用量依存性が明らかではなかったことから、投与時の物理的な刺激に起因する変化と考えられている。本試験における無毒性量は、150 mg/kg と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

1) マーモセットにおける単回関節内投与による局所刺激性試験（参考資料¹⁵ 4.2.3.6-1）

雌性マーモセットの右膝関節内に本薬を 10 mg/kg の用量で、また、左膝関節内にプラセボを単回投与して 2 日後に剖検し病理学的検査を実施した試験で、投与局所である膝関節における忍容性は良好であり、本薬は局所刺激性を有さないと判断されている。なお、本薬投与によってリンパ球の減少及び好中球の増加がみられたが、いずれもごく軽度の変化であったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

(7) その他の毒性試験

1) ヒト及びマーモセットの正常組織を用いた交差反応性試験（4.2.3.7.7-1～3）

異なるプロセスから製造された製剤（プロセス A、B あるいは C から製造された製剤）¹² を用いてヒト及びマーモセットの正常組織に対する交差反応性試験を実施したところ、いずれの製剤についてもヒトとマーモセットの組織での結合様式は類似しており、その分布はヒトで IL-1 β の発現が報告¹⁶されている単核細胞、肥満細胞及び上皮系、神経系、内分泌系及び間葉系組織等に一致することが示された。

2) 相同抗体（01BSUR）を用いたマウスにおける免疫毒性試験（4.2.3.7.2-1）

雌雄 CD1 マウスに 01BSUR を 0 (プラセボ)、10、50 又は 150 mg/kg の用量で週 1 回、28 日間皮下投与した試験で、50 mg/kg 以上の群の雌で胸腺の重量増加がみられたが、その変

¹⁵ GLP 非適用試験

¹⁶ Aman et al. *Blood*. 84: 4142-4150, 1994; Boucher et al. *Biol Reprod.* 65: 890-898, 2001; Kauma et al. *Am J Obstet Gynecol.* 163: 1430-1437, 1990; Nishimura et al. *Urol Int.* 60: 92-96, 1998; Rothwell. *J Physiol.* 514: 3-17, 1999; Janson et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 151: 1613-1620, 1995; Moller et al. *Immunology*. 93: 289-295, 1998; Kover et al. *Endocrinology*. 136: 1666-1673, 1995; Hang et al. *J Urol.* 159: 2185-2192, 1998; Maisley et al. *Infect Immun.* 71: 527-532, 2003; Boumba et al. *Br J Rheumatol.* 34: 326-333, 1995; Watari et al. *J Clin Invest.* 97: 1666-1674, 1996

化は軽度であったこと、病理組織学的な所見は認められなかつたこと、片性のみで観察された変化であることから、01BSUR の投与に関連しないとされている。また、50 mg/kg 群でリンパ節のリンパ濾胞過形成を伴う散発的な樹状細胞の過形成が認められたが、用量依存性がないことから、01BSUR の投与に関連しないとされている。本試験における無毒性量は 150 mg/kg と判断されている。なお、プラセボ群の雄の 1/20 例で死亡がみられ、また、10 及び 150 mg/kg 群の雄の各 1/20 例が状態の悪化により切迫安楽死されたが、病理組織学的に、これらの個体の死因はプラセボ群及び 10 mg/kg 群では閉塞性尿路疾患、150 mg/kg 群では悪性リンパ腫であると考えられ、閉塞性尿路疾患はプラセボ群でも認められたこと、また、悪性リンパ腫による死亡は試験開始後 2 週間での発現であり、2 週間の投与によって本腫瘍が誘発される可能性はなく、さらに免疫機能への影響も認められなかつたことから、本試験でみられた死亡はいずれも偶発的であり、01BSUR の投与に関連したものではないと判断されている。

(8) 新規添加物の安全性評価

本剤の申請用法・用量では、L-ヒスチジン及び精製白糖の一日最大使用量が承認前例を超えること、また L-塩酸ヒスチジンの皮下投与による使用実績がないことから、その安全性について検討されており、静脈内投与による臨床での使用実績、マーモセットにおける皮下投与による 13 週間投与試験（4.2.3.2-2）及び胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-1）でのプラセボ群の成績、並びに公表論文（谷口ら. 応用薬理. 17: 807-814, 1979; Laursen et al. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 98: 218-221, 2006）から、本剤の配合量までの L-ヒスチジン、L-塩酸ヒスチジン及び精製白糖をヒトに皮下投与したときの安全性は確認されたと判断されている。

<審査の概略>

(1) がん原性について

機構は、本薬投与による発がん及び悪性腫瘍の増悪のリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、IL-1 β が腫瘍組織では血管新生を促進し、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）やトランスフォーミング増殖因子（TGF） β などの増殖因子、並びにマトリックスマタロプロテアーゼ（MMP）の產生亢進を通じて、腫瘍の増殖、進行及び転移に対して促進的に作用すること（Lewis et al. J Translational Med. 4: 48-59, 2006）、IL-1 β の過剰発現が免疫システムによる攻撃から腫瘍を防御する働きを有する骨髓由来抑制細胞（MDSC）を誘導し、抗腫瘍免疫を抑制すること（Apte et al. Cancer Metastasis Rev. 25: 387-408, 2006; Bunt et al. Cancer Res. 67: 10019-10026, 2007; Sinha et al. J Immunol. 181: 4666-4675, 2008; Tu et al. Cancer Cell. 14: 408-419, 2008）、また、IL-1RI ノックアウトマウスではマウス乳癌細胞 4T1 を移植したマウ

スの腫瘍に対する増殖遅延が確認されていること（Bunt et al. *Cancer Res.* 67: 10019-10026, 2007）から、IL-1 β は発がん及びその進展において促進的に働く可能性が示唆され、本薬による IL-1 β 活性の阻害は発がん過程においてはむしろ抑制的に作用すると考えられることを説明した。さらに、本薬は抗体製剤であり、DNA や他の染色体成分に直接相互作用する可能性は低く、遺伝毒性の懸念はないこと、また、マーモセットを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験（4.2.3.2-4）において、ヒト最大投与量での暴露量と比較して約 71 倍高い暴露を示す本薬の投与によっても、前がん病変など増殖性変化が認められなかつたことから、ヒトに本薬を長期投与した時の発がん及び悪性腫瘍の増悪に関するリスクは低いと考える旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

（2）生殖発生に対するリスクについて

機構は、本薬の生殖発生に対するリスクに関して、米国の添付文書ではマーモセット及びマウスにおける胎児の骨格発達遅延に関する注意喚起がなされていることについて説明を求めた。

申請者は、FDA から添付文書への記載を指示された、マーモセットの胚・胎児発生に関する皮下投与毒性試験（4.2.3.5.2-1）における椎骨の骨化不全については、対照群でも認められており、胎児の骨格検査で観察された所見や発現パターンも対照群と類似していたことから、本薬投与に起因した変化ではないと判断したこと、また、マウスの胚・胎児発生に関する皮下投与毒性試験（4.2.3.5.2-2）における胎児の頭頂骨及び前頭骨の骨化不全は、01BSUR 投与に起因した変化であるものの、骨化不全を有する胎児のその他の骨格、外表及び内臓検査には投与に関連した所見はみられず、さらにマウスの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する皮下投与毒性試験（4.2.3.5.3-1）でも出生児の生存、成長及び発達に影響が認められなかつたことから、毒性学的に意義のない変化と判断したことを説明した。その上で申請者は、FDA はこれらの所見について毒性学的に大きな懸念があると考えてはいないものの、注意喚起を目的として記載を推奨したものであり、申請者としてはそれぞれの所見に対する毒性学的な解釈を変えておらず、企業中核データシート（CCDS）及び欧州共通の添付文書（SmPC）では同様な記載を行わず、本邦においても添付文書での情報提供は必要ないと考える旨を説明した。

機構は、マーモセットで認められた変化が仮に本薬投与に起因するものであったとしても予定臨床最大用量を投与したヒトでの暴露量（血漿 AUC）の 6.9 倍以上の暴露量で観察されていること、また、ヒトはマウスとは異なり、器官形成期にモノクローナル抗体が胎盤を容易に通過しないこと、さらに IL-1 β 及び I 型受容体（IL-1RI）をノックアウトしたマ

ウスにおいて出生胎児の状態及びその発育状態に異常は認められないこと（Zheng et al. *Immunity*. 3: 9-19, 1995; Labow et al. *J Immunol.* 159: 2452-2461, 1997; Glaccum et al. *J Immunol.* 159: 3364-3371, 1997）を考慮した上で、本薬のヒトでの催奇形性に関するリスクは低いと判断し、申請者の回答を了承した。

機構は、本薬について、毒性学的観点からは特段の懸念はないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の薬物動態に関する評価資料として、日本人健康成人を対象とした第I相臨床試験（A1101 試験<5.3.3.1-1>）、日本人 CAPS 患者を対象とした第III相臨床試験（D2308 試験<5.3.5.2-1>）、外国人 CAPS 患者を対象とした第II相臨床試験（A2102 試験<5.3.5.2-2>）及び第III相臨床試験（D2304 試験<5.3.5.1-1>、D2306 試験<5.3.5.2-3>）が提出された。参考資料として外国人健康成人等を対象とした第I相臨床試験（B2101 試験<5.3.5.4-5>）及び母集団 PK-PD 解析（5.3.3.5-1～6）等が提出された。血清中本薬濃度は競合 ELISA（定量下限：100 ng/mL）により、血清中総 IL-1 β （遊離 IL-1 β 及び本剤に結合した IL-1 β の総和）濃度はサンドイッチ ELISA（定量下限：100 ng/mL）により測定された。抗本薬抗体は SPR 法により測定された。なお、薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 健康成人を対象とした臨床試験

<国内臨床試験>

1) 国内第I相試験（5.3.3.1-1：A1101試験<2006年12月～2007年10月>）

日本人健康成人（48例<各群本剤6例、プラセボ2例>、 63.71 ± 7.53 kg、20～34歳）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験において、本剤1、3 mg/kg若しくは600 mgを単回静脈内投与、150若しくは300 mgを単回皮下投与、又は600 mgを単回静脈内投与直後に300 mgを単回皮下投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは表9のとおりであった。C_{max}及びAUCは用量に比例して増加し、静脈内投与では2相性の消失を示した。本剤600 mgを静脈内投与後に300 mgを皮下投与したときのC_{max}は本剤600 mgの静脈内投与時と同程度であったが、AUCは1.33倍に増加した。静脈内投与及び皮下投与のCLの比から、皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは71%と推定された。

表9 日本人健康成人に本剤を単回静脈内及び皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量/ 投与方法	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (day)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	Vss^a (L)	CL^b (L/day)
1 mg/kg i.v.	21.0 ± 2.44	0.167 (0.083-0.167)	391 ± 80.8	407 ± 89.6	22.6 ± 2.99	5.44 ± 0.921	0.174 ± 0.045
3 mg/kg i.v.	57.5 ± 5.85	0.125 (0.083-0.167)	1020 ± 178	1080 ± 208	27.4 ± 5.41	5.65 ± 0.959	0.160 ± 0.029
600 mg i.v.	191 ± 21.2	0.083 (0.083-0.167)	3440 ± 370	3630 ± 471	27.2 ± 6.61	5.77 ± 0.533	0.168 ± 0.024
150 mg s.c.	16.9 ± 2.62	5.00 (5.00-9.94)	625 ± 72.9	663 ± 79.6	26.3 ± 2.02	8.70 ± 1.34	0.229 ± 0.032
300 mg s.c.	34.1 ± 6.09	5.00 (2.00-5.00)	1220 ± 199	1300 ± 275	26.9 ± 8.23	8.92 ± 1.64	0.238 ± 0.042
600 mg i.v. +300 mg s.c.	209 ± 24.9	0.084 (0.084-0.167)	4580 ± 929	4830 ± 1050	25.2 ± 4.00	-	-

平均値 \pm 標準偏差、 T_{max} は中央値（範囲）。a：皮下投与群はVz/F、b：皮下投与群はCL/F

血清中総 IL-1 β 濃度は、いずれの用量群においても投与後に増加し、その各用量群における中央値のピークは投与後 22~57 日に認められた。その後、血清中総 IL-1 β 濃度は徐々に減少したものの、投与後 112 日（最終測定日）では投与前よりも高い値であった。皮下投与時の血清中総 IL-1 β 濃度の上昇は、静脈内投与時と比較して遅い傾向が認められた。なお、血清中遊離 IL-1 β 濃度は全例で検出限界（0.1 pg/mL）未満であった。

<海外臨床試験>

2) 海外第 I 相試験（5.3.5.4-5 : B2101 試験<20■年■月～20■年■月>）（参考資料）

外国人健康成人（24例<各群本剤6例、プラセボ2例>、19~61歳）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験（パート1）において、本剤1、3又は10 mg/kgを1及び15日目に静脈内投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは表10のとおりであった。 C_{max} は2回目の本剤投与後に認められ、 C_{max} 及びAUCは用量に比例して増加した。いずれの群も2相性の消失を示した。

表10 外国人健康成人に本剤を1及び15日目に静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (day)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	Vz (L)	CL (L/day)
1 mg/kg	36.8 ± 5.78	14.1 (14.1-14.3)	1030 ± 106	1130 ± 123	30.9 ± 1.50	5.55 ± 1.42	0.125 ± 0.034
3 mg/kg	111 ± 15.3	14.2 (14.1-14.4)	3480 ± 479	3800 ± 642	31.2 ± 6.44	5.26 ± 1.16	0.120 ± 0.034
10 mg/kg	336 ± 20.2	14.1 (14.1-14.2)	9240 ± 1020	9790 ± 1390	26.4 ± 5.70	5.07 ± 0.99	0.137 ± 0.035

平均値 \pm 標準偏差、 T_{max} は中央値（範囲）

血清中総 IL-1 β 濃度は、いずれの用量群においても増加が認められた。なお、血清中遊離 IL-1 β 濃度は全例で検出限界（0.1 pg/mL）未満であった。

（2）CAPS患者を対象とした臨床試験

<国内臨床試験>

1) 国内第III相試験（5.3.5.2-1 : D2308 試験<2009年10月～継続中（カットオフ2010年7月）>）

>、5.3.3.5-4：母集団PK-PD解析)

日本人CAPS患者（19例＜MWS 7例、NOMID 12例＞、2～48歳、体重 28.8 ± 13.7 kg）を対象とした非盲検非対照試験において、体重40 kg超では本剤150 mg、体重40 kg以下では本剤2 mg/kgを8週間に1回皮下投与し、症状に応じて最大600 mg又は8 mg/kgまで增量したとき¹⁷の薬物動態及び薬力学が検討された。

他の臨床試験（A2102試験、B2101試験、A1101試験、A2101試験、A2202試験、D2304試験、D2306試験）と併合した血清中本薬濃度及び総IL-1β濃度データ（361例＜健康成人73例、CAPS患者188例、気管支喘息25例、関節リウマチ（以下、「RA」）52例、乾癬23例＞、10672測定点）を用いて、非線形混合効果モデル（以下、「NONMEM」）（version 6.2）により母集団PK-PD解析が実施され、得られた最終モデルを用いてベイズ推定法により推定された本試験のPK-PDパラメータは表11のとおりであった。皮下投与時における絶対バイオアベイラビリティは65%と推定された。また、19例中3例において、5点以上の測定時点のうちいずれも1時点で抗本薬抗体が検出されたが、血清中本薬濃度への影響は認められなかった。また、患者6例において、本剤投与後に脳脊髄液中に本薬が検出された（63～147 ng/mL）。

表11 日本人 CAPS 患者（D2308 試験）における本剤投与時の推定 PK-PD パラメータ＜ベイズ推定法＞

	例数	本剤					IL-1β			
		CL (L/day)	VD (L)	VP (L)	PSD (L/day)	ka (l/day)	CLL (L/day)	RLI (ng/day)	PSL (L/day)	Kd (nM)
成人（16歳以上）	8	0.129 ± 0.0480	2.17 ± 0.496	1.35 ± 0.360	0.379 ± 0.0390	0.525 ± 0.267	13.6 ± 7.19	11.6 ± 8.60	0.344 ± 0.0483	1.37 ± 0.275
小児 (16 歳未 満) 体重 40 kg 超	1	0.0826	1.73	1.28	0.333	0.413	8.32	7.62	0.312	3.41
	10	0.0643 ± 0.0302	0.945 ± 0.383	0.645 ± 0.245	0.389 ± 0.0681	1.07 ± 0.513	12.5 ± 4.45	15.5 ± 8.39	0.349 ± 0.0407	1.29 ± 0.782

平均値 \pm 標準偏差。CL：クリアランス、VD：中心/血清コンパートメント分布容積、VP：末梢/組織液コンパートメント分布容積、PSD：血漿と組織液間のクリアランス、ka：皮下投与したときの吸収速度定数、CLL：本剤と結合していないIL-1βのクリアランス、RLI：本剤と結合していないIL-1βの産生及び放出速度、PSL：血漿と組織液間の本剤と結合していないIL-1βのクリアランス、Kd：本剤のIL-1βに対する結合の解離定数

<海外臨床試験>

2) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2：A2102試験＜2005年1月～2008年7月＞）

外国人CAPS患者（34例＜MWS 27例、FCAS 2例、NOMID 1例、MWS/NOMID¹⁸ 4例＞、4～51歳、体重 55.0 ± 15.5 kg）を対象とした非盲検非対照試験において、成人CAPS患者に本剤10 mg/kgを静脈内投与又は150 mgを皮下投与したときの血清中本薬濃度の薬物動態パラメータは表12のとおりであった。皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは67%と推定された。

表12 外国人CAPS患者に本剤を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	C _{max} (ug/mL)	T _{max} (day)	AUC _{inf} (ug·day/mL)	t _{1/2} (day)	Vz ^a (L)	CL ^b (L/day)
10 mg/kg i.v.	4	149 \pm 45.4	0.998 (0.969-1.99)	3690 \pm 1060	31.2 \pm 3.39	8.19 \pm 2.12	0.182 \pm 0.053
150 mg s.c.	25	15.9 \pm 3.52	6.98 (1.92-14.0)	708 \pm 206 ^c	26.1 \pm 7.31 ^c	8.33 \pm 2.62 ^c	0.228 \pm 0.060 ^c

平均値 \pm 標準偏差、T_{max}は中央値（範囲）。a：皮下投与群はVz/F、b：皮下投与群はCL/F、c：n=22

¹⁷ 増量しても効果が十分に持続しない症例においては、投与間隔の短縮が行われた。

¹⁸ NOMID overlapping MWS

小児 CAPS 患者に本剤 2 mg/kg 又は 150 mg を皮下投与したときの血清中本薬濃度は、検出可能であった被験者では皮下投与後 2~7 日でピークに達し、 $t_{1/2}$ は 22.9~25.7 日であり、成人と大きな違いは認められなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：D2304試験<2007年6月～2008年10月>）

外国人CAPS患者（MWS 35例、9~74歳、体重60.0 kg）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験において、体重40 kg超では本剤150 mg、又は体重15~40 kg以下では2 mg/kg を8週に1回皮下投与したときの母集団PK-PDモデルに基づくベイズ推定法により推定された薬物動態パラメータは表13のとおりであった。

表 13 外国人 CAPS 患者（D2304 試験）における本剤投与時の推定 PK-PD パラメータ<ベイズ推定法>

本剤					IL-1 β			
CL (L/day)	VD (L)	VP (L)	PSD (L/day)	ka (1/day)	CLL (L/day)	RLI (ng/day)	PSL (L/day)	Kd (nM)
0.177 ±0.085	3.15 ±1.01	2.47 ±0.639	0.428 ±0.275	0.305 ±0.229	17.3 ±12.3	11.6 ±7.07	0.353 ±0.118	1.23 ±0.836

平均値±標準偏差。n = 35。

パート1（8週間、全例に本剤を投与）の血清中総IL-1 β 濃度は投与後29日目にC_{max}となり（19.1 pg/mL）、パート2（24週間）の血清中総IL-1 β 濃度は、プラセボ投与群では投与最終日までにベースラインと同程度の値まで低下した一方、本剤投与群ではパート1終了時と同程度（19.9 pg/mL）であった。

（3）母集団PK-PD解析（5.3.3.5-1, 4）

外国人の健康成人、CAPS患者、喘息患者、RA患者及び乾癬患者並びに日本人の健康成人を対象とした臨床試験（A2102試験、D2304試験、B2101試験、A2101試験、A2202試験、A1101試験）より得られた血清中本薬濃度データ及び総IL-1 β 濃度データ（233例<健康成人73例、CAPS患者60例、気管支喘息25例、RA 52例、乾癬23例>、7241測定点）を用いて、非線形混合効果モデル（NONMEM）により母集団PK-PD解析が実施され、本薬及びIL-1 β のPKパラメータに対する変動要因（体重、年齢、性別、人種、血清アルブミン値、原薬の種類、病態）が検討された結果、CL及び分布容積に対して統計学的に有意な共変量として体重が選択された。最終モデルより推定された母集団薬物動態パラメータは、外国人健康成人のCLが外国人CAPS患者と比較して約20%低かったものの、日本人健康被験者、外国人CAPS患者では同程度であった。

また、上記の試験にD2306試験及びD2308試験のデータを追加したデータを用いて、同様のモデルにより母集団PK-PD解析が実施され、CL及び分布容積は体重に依存して増加が認められるものの、同様の体重で推定した薬物動態パラメータを比較した場合、日本人と外国人で大きな差は認められなかった。また、CAPS患者群の遊離IL-1 β の產生速度（RLI）は

他の被験者群（健康成人、RA、喘息、乾癬）と比べて速く、IL-1 β に対する結合解離定数（Kd）は高い傾向が認められた。

＜審査の概略＞

（1）血清中本薬濃度と臨床効果の関係について

申請者は、臨床試験における本剤の用法・用量の設定根拠について、薬物動態学的観点から、以下のように説明している。

A2102 試験において、本剤 10mg/kg を静脈内投与し、初回再燃時には 1mg/kg を静脈内投与、2 回目以降再燃時には 150mg を皮下投与した MWS 患者 4 名、及び本剤 150mg を皮下投与し、再燃時には同用量を皮下投与した MWS 患者 3 名における、各投与時の血清中本薬濃度、総 IL-1 β 濃度、炎症マーカー（C-反応性蛋白<以下、「CRP」>及び血清アミロイド A<以下、「SAA」>）、再燃までの期間のデータを用いて、本薬の IL-1 β に対する結合の平衡反応に着目した PK-PD モデルを組み込んだモデルを構築し、CAPS 患者における血清中本薬濃度、総 IL-1 β 濃度、遊離 IL-1 β 濃度、炎症マーカー（CRP 及び SAA）及び再燃の関連性を検討した。その結果、モデルから予測された血清中本薬濃度、総 IL-1 β 濃度、炎症マーカー（CRP 及び SAA）及び再燃の確率（再燃が起こる又は起こらない）は実測値とよく一致しており、これら因子の関連性はモデルにより説明可能であると考えられた。そこで、A2102 試験における上述の MWS 患者 7 例の血清中本薬濃度、総 IL-1 β 濃度及び再燃までの時間のデータを用いて、非線形混合効果 PK-再燃確率モデルにより、再燃を抑制するための投与量及び投与方法を検討したところ、大部分の患者で血清中本薬濃度が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 付近に低下したときに再燃が起こっていることが示唆され、血清中本薬濃度を 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に維持できる用法・用量として、8 週ごとの 150 mg の皮下投与、又は体重が 40 kg 未満の場合は 2 mg/kg の皮下投与が必要であると推定された。解析に用いた患者の体重の範囲（56～74 kg）では、8 週毎の 150 mg の皮下投与による定常状態到達以後の再燃の確率は 1% 以下まで低減すると推定された。

以上の検討を踏まえ、A2102 試験以降の臨床試験においては、本剤の初回用量を体重が 40 kg 超の場合には 8 週ごとの 150 mg の皮下投与、体重が 40 kg 以下の場合には 8 週ごとの 2 mg/kg の皮下投与と設定した。

機構は、日本人CAPS患者を対象としたD2308試験では、再燃が認められたときの血清中本薬濃度はいずれも 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ よりも高かったことを踏まえ、日本人CAPS患者における血清中本薬濃度と臨床効果の関係について考察を求めた。

申請者は、①D2308試験に組み入れられた症例はNOMID及び小児の割合が多く（19名中それぞれ12及び11名）、平均体重が28.8 kgと低く、モデルを構築したA2102試験の7例（MWS、体重56～74 kg）の患者背景と異なっていたこと、②母集団PK-PD解析によって推定されたNOMID患者群の遊離IL-1 β の産生速度がFCAS及びMWS患者群と比較して速い傾向（NOMID

18.2 ng/day、FCAS 9.22 ng/day及びMWS 9.64 ng/day) が認められたこと等から、A2102試験より構築されたモデルをCAPSのすべてのフェノタイプ (FCAS、MWS及びNOMID) に適用することは適切ではない可能性があると考えられる旨を説明した。しかしながら、初回用量及び投与間隔はモデルを用いて設定したが、その後に実施した国内外臨床試験の結果から、すべてのフェノタイプにおいて、初回用量で完全寛解する患者がいる一方で、初回用量で完全寛解が得られなかった患者に対しては漸増投与による用量調節により再燃を抑制することが可能であることが示されている旨を併せて説明した。

機構は、臨床試験で検討された症例数は非常に限られており、CAPS 患者における血清中本薬濃度と臨床効果の関係について、モデルからの説明には限界があることは理解でき、今後データを集積した上で、フェノタイプごとの PK-PD の関係がさらに検討されることが望ましいと考える。また、再燃時の血清中本薬濃度が高い症例が認められることを踏まえると、モデルから設定された初回用法・用量のみでは十分な効果が得られない場合もあると考えられるが、漸増投与による用量調節の妥当性については、臨床試験における有効性・安全性データを踏まえて判断することとしたい。

(2) 抗本薬抗体について

機構は、抗本薬抗体の発現と薬物動態及び有効性との関係について説明するよう求めた。

申請者は、D2308 試験において抗本薬抗体が認められた 3 例について、抗本薬抗体の発現が一過性であったこと、本剤投与後の血清中本薬濃度に影響は認められなかっこと、抗本薬抗体が確認された後の効果減弱は認められなかっことを説明した。また、海外臨床試験 (A2102、D2304 及び D2306 試験) では抗本薬抗体を発現した例は認められず、痛風患者に本剤を投与した 5 試験及び RA 患者に投与した 8 試験において、691 例中 8 例で抗本薬抗体が認められたものの、いずれの被験者においても試験終了時の発現であり、血中本薬濃度、有効性及び安全性への影響は認められなかっことを併せて説明した。

機構は、現在得られている臨床試験成績から抗本薬抗体の発現による臨床上の問題は示唆されていないと考えるもの、CAPS の臨床試験では検討された症例数が限られているため、現時点のデータから抗本薬抗体による薬物動態、有効性及び安全性の関係について結論付けることはできないことから、今後も引き続き検討する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性の評価資料として、申請時に国内第 I 相試験 (A1101 試験)、国内第 III 相試験 (D2308 試験) のコア期 (24 週間)、海外第 II 相試験 (D2102 試験)、海外第 III 相試

験（D2304 試験）、海外第Ⅲ相試験（D2306 試験）の成績が提出された。また、審査の過程において、国内第Ⅲ相試験（D2308 試験）の継続投与期（48 週まで）の成績が提出された。

（1）国内における臨床試験成績

1) 第Ⅰ相試験（5.3.3.1-1 : A1101 試験<2006 年 12 月～2007 年 10 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 48 例）を対象として、本剤の安全性及び薬物動態を検討するためプラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された（薬物動態は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。用法・用量は、本剤 1 mg/kg 静脈内投与（コホート 1）、3 mg/kg 静脈内投与（コホート 2）、600 mg 静脈内投与（コホート 3）、150 mg 皮下投与（コホート 4）、300 mg 皮下投与（コホート 5）、600 mg 静脈内投与+300 mg 皮下投与（コホート 6）とされた。コホート 1 から順に 6 ステップで投与することとされ、各コホートは本剤群 6 例、プラセボ群 2 例で構成された。治験薬投与開始後 112 日目まで、安全性評価を行うこととされた。

総投与症例数 48 例（本剤群 36 例、プラセボ群 12 例）の全例が安全性解析対象とされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群において 44.4%（16/36 例）（コホート 1：3 例、コホート 2：2 例、コホート 4：4 例、コホート 5：4 例、コホート 6：3 例）、プラセボ群において 66.7%（8/12 例）に認められた。死亡例、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。

副作用（臨床検査値異常を含む）は、本剤群において 25.0%（9/36 例）（コホート 1：1 例、コホート 4：3 例、コホート 5：3 例、コホート 6：2 例）、プラセボ群において 58.3%（7/12 例）認められた。発現した主な事象は、本剤群においては、CRP 増加（4 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加（4 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（以下、「AST」）（2 例）であり、プラセボ群においては、白血球数増加（3 例）、CRP 増加（2 例）であった。

いずれの被験者においても抗本薬抗体は検出されなかった。

2) 日本人 CAPS 患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1,4 : D2308 試験<2009 年 10 月～継続中（2011 年 1 月カットオフ）>）

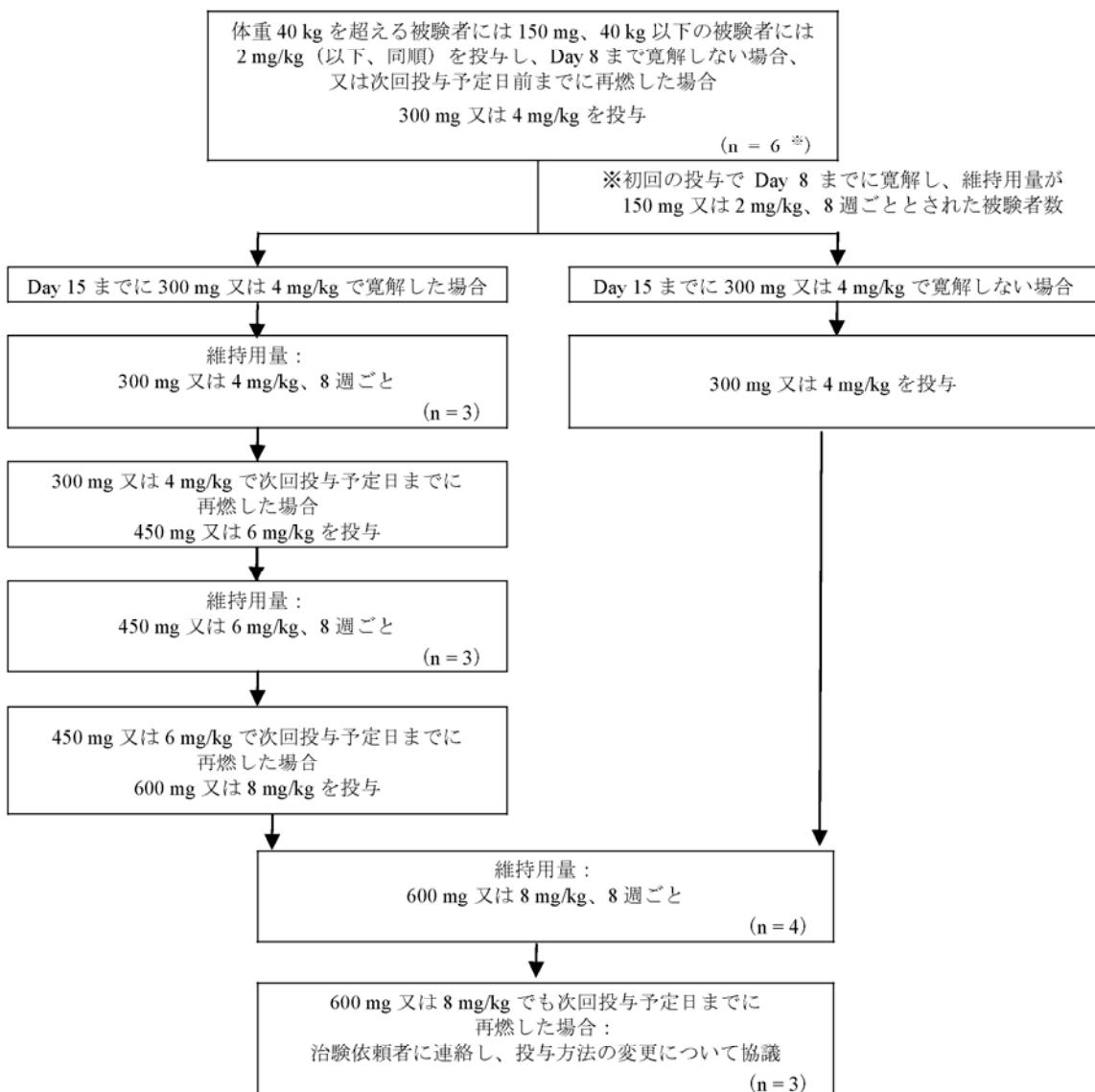
CAPS 患者を対象に、本剤投与時の有効性、安全性及び薬物動態を検討するために、非盲検非対照試験¹⁹が実施された（薬物動態は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

主な組入れ基準は、①年齢 2 歳以上、②FCAS、MWS 又は NOMID と診断され、かつ薬物治療を要する患者、③経口ステロイド等を投与中の患者はスクリーニング前 4 週間以上用量が一定していれば組入れ可能とされた。

用法・用量は、初回用量として 150 mg（体重 40 kg を超える場合）又は 2 mg/kg（体重 40

¹⁹ 本剤投与開始後 24 週までの「コア期」と、24 週以降、本邦における本剤の承認・上市まで又は治験依頼者が中止するまでの「継続投与期」から構成されている。

kg 以下の場合) を皮下投与し、初回用量で完全寛解した場合は、同じ用量を維持用量として 8 週ごとに皮下投与することとされた。初回用量で寛解しない場合、及び次回投与予定日までに再燃した場合は、図 1 のように最高用量 600 mg 又は 8 mg/kg まで漸増し、增量により寛解した用量を維持用量として 8 週間ごとに投与することとされた。必要に応じ、投与間隔の調整及び減量も可能とされた。投与期間は本剤の承認・上市又は試験中止までとされ、観察期間は最終投与後 8 週までとされた。



(注) 各欄の n の数は、48 週時点の最終投与の状況でその欄の用法・用量に該当した被験者数を示す。

図 1 本剤投与量の漸増方法 (D2308 試験)

総登録例数は 19 例²⁰であり、全例に治験薬が投与された。その後、1 例は同意撤回によりコア期に投与を中止したが、その他の 18 例はコア期を終了して継続投与期に進み、カットオフ日においても投与が継続されている。治験薬を 1 回以上投与された全 19 例が、有効性の主たる解析対象である FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象 (SAF) とされた。

有効性の主要評価項目である、24 週までに完全寛解²¹した患者の割合は 94.7% (18/19 例) であり、副次評価項目の一つである、Day 15 又は Day 29 時点で完全寛解した被験者の割合は 68.4% (13/19 例) であった。コア期において、効果不十分による增量又は投与間隔の短縮を行った症例は 13 例、体重増加による增量を行った症例は 2 例であった。継続投与期において、効果不十分による增量又は投与間隔の短縮を行った症例は 3 例、体重増加による增量を行った症例は 1 例であった。

48 週までに有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、100% (19/19 例) に認められ、器官別大分類（以下、「SOC」）別では、「感染症および寄生虫症」94.7% (18/19 例)、「胃腸障害」42.1% (8/19 例)、「皮膚および皮下組織障害」42.1% (8/19 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」36.8% (7/19 例) の順に多く認められた。重篤な有害事象は 3 例（頭痛及び洞房ブロック 1 例、パルボウイルス感染、エプスタイン・バーウイルス感染及びムンプス性髄膜炎 1 例、肺炎 1 例）に認められ、頭痛及び洞房ブロックを除く事象に関しては本剤との因果関係が否定されなかった。死亡例、及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、63.2% (12/19 例) に認められ、主な副作用は、SOC 別では「感染症および寄生虫症」36.8% (7/19 例) であり、2 例以上に報告された事象名では、鼻咽頭炎（3 例）、口内炎（2 例）、蕁麻疹（2 例）であった。

(2) 海外における主な臨床試験成績

1) 第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2 : A2102 試験<2005 年 1 月～2008 年 7 月>）

CAPS 患者（目標症例数 50 例）を対象に本剤の有効性、安全性及び薬物動態、更に第Ⅲ相試験の用法・用量を決定するために PK-PD 関係を検討するため、非盲検非対照試験（単施設で実施されたステージ 1、多施設共同で実施されたステージ 2 の 2 期構成）が実施された²²（薬物動態は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照、また、本試験成績に基づく第Ⅲ相試験の用量設定根拠については「(i) 臨床薬理試験成績の概要」及び「<審査の概略> (4) 用法・用量について」の項参照）。

主な組入れ基準は、①年齢 4 歳以上、②遺伝子診断で NALP3 変異が確認され、FCAS、MWS 又は MWS/NOMID に合致する症状を呈し、治療を要する患者、③IL-1 阻害療法中で

²⁰ フェノタイプ別では MWS 7 例、NOMID 12 例、年齢別では 16 歳未満 11 例、16 歳以上 8 例であった。

²¹ 完全寛解（臨床的寛解かつ血清学的寛解）及び再燃（臨床的再燃かつ血清学的再燃）の判定には、医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価、皮膚疾患の評価、及び炎症マーカー（CRP 又は SAA）が用いられた。

²² 本試験は試験開始時はステージ 1 のみ設定されていたが、試験開始後の治験実施計画書改訂により、2 期構成とされ、対象疾患及び目標被験者数の追加等が行われた。

ある患者においては、治療中断により一定の症状あるいは検査所見の増悪が認められた場合、④経口ステロイド投与を要する重症例の場合、スクリーニング前 1 週間以上前から用量 (0.4 mg/kg/day 又は 20 mg/day のいずれか低い用量以下) が一定していることとされた。ステージ 1 は、18 歳以上の MWS 患者を対象とし、用法・用量としては、本剤 10 mg/kg を単回静脈内投与（以下、「第 1 投与期投与」）し、完全寛解²³後の初回再燃時には本剤 1～5 mg/kg（寛解に至る最低用量の検討を目的として、初回投与から初回再燃までの期間が 20 日以内の場合は 5 mg/kg、20～55 日の場合は 3 mg/kg、55 日以降の場合は 1 mg/kg を投与。以下、「第 2 投与期投与」）、2 回目再燃時には本剤 150 mg を皮下投与（以下、「第 3 投与期投与」）することとされた。ステージ 2 は、4 歳以上の MWS、FCAS、MWS/NOMID を対象とし、用法・用量としては、本剤 150 mg（17 歳以上）あるいは本剤 2 mg/kg（4 歳以上 16 歳以下）を単回皮下投与することとされた。投与後 7 日以内に完全寛解²⁴しなかった場合及び 7 日以内に病勢進行又は悪化した場合には、レスキュー治療として本剤 5 又は 10 mg/kg 静脈内投与が可能とされた。なお、ステージ 1 に組み入れられた被験者は、ステージ 1 終了後ステージ 2 に移行し、再燃時に本剤 150 mg が皮下投与された。

本剤投与期間及び観察期間は、被験者が治験を中止するまで、又は第Ⅲ相試験（D2304 試験、D2306 試験）に移行するまでのいずれか早い時点までであった。

総登録症例数は 34 例（ステージ 1 は MWS：成人 4 例、ステージ 2 は、FCAS：成人 2 例、MWS：成人 18 例、小児 5 例、MWS/NOMID：成人 2 例、小児 2 例、NOMID：成人 1 例）であり、ステージ 1 の 4 例は全員がステージ 1 を完了し、ステージ 2 に移行した。全 34 例が有効性及び安全性の解析対象であった。

有効性については、ステージ 1 に組み入れられた 4 名の被験者は、第 1 投与期及び第 2 投与期（いずれの被験者も 1 mg/kg）の静脈内投与後、いずれも 2～7 日で完全寛解した。ステージ 2 において、本剤 150 mg が皮下投与された 29 例中 28 例の被験者は、初回投与後 2～9 日間で完全寛解し、1 例の被験者では初回投与時に部分寛解であったため、レスキュー治療として 5 mg/kg が静脈内投与された。2 回目の投与以降も、治療反応性は初回投与時と同様であり、24 例の被験者は本剤 150 mg の皮下投与のたびに完全寛解した。本剤 2 mg/kg が投与された 5 例の小児被験者は、初回投与後 2～8 日間で完全寛解し、そのうち 2 例は初回投与後 2 日後に完全寛解したが、1 週間以内に再燃したため、レスキュー治療として本剤が静脈内投与された。2 回目の投与以降も、3 例の被験者は本剤 2 mg/kg 皮下投与のたびに完全寛解したが、うち 1 例は投与 8 日目以降に完全寛解した。

主要評価項目である、本剤投与により完全寛解に至ってから再燃するまでの期間は、複数ある投与期（初回投与、継続投与、及びレスキュー治療）の全投与期データを使用して

²³ ステージ 1 における「完全寛解」の定義は、本薬投与後 7 日後に①関節又は筋肉の痛みがない、②関節痛の著明改善、③炎症マーカーである CRP 及び SAA が正常範囲内 (10 mg/L 未満)、④平熱 (37.5°C 未満)、⑤白血球数が正常範囲内等とされた。

²⁴ ステージ 2 における「完全寛解」の定義は、ステージ 2 の追加に伴う試験計画書の改訂に合わせて改訂され、改訂後の定義は、①医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が 5 段階評価で 2 段階目以下、②皮膚疾患の評価が 5 段階評価で 2 段階目以下、③炎症マーカーである CRP 又は SAA の値が 10 mg/L 未満とされた。

Weibull “gap-time” frailty モデルを用いて解析され、表 14 のように、本剤 10 mg/kg 及び 1 mg/kg 静脈内投与後では、それぞれ 156.2 日（中央値、以下同様）及び 72.8 日、また、本剤 150 mg 皮下投与及び本剤 150 mg 皮下投与 + レスキュー治療（5 又は 10mg/kg 静脈内投与）では、それぞれ 115.2 日及び 174.5 日、本剤 2 mg/kg 皮下投与及び本剤 2 mg/kg 皮下投与 + レスキュー治療では、それぞれ 48.6 日及び 51.7 日と推定され、レスキュー治療により再燃までの期間が長くなることが示唆された。

表 14 Weibull “gap-time” frailty モデルで推定した用量・用法別の再燃までの期間

用法・用量	被験者数	投与期数 ^{a)}	再燃までの期間の 推定中央値（日）	再燃までの期間の 95%信頼区間（日）
10 mg/kg i.v.	4	4	156.2	102.5～209.8
1 mg/kg i.v.	4	4	72.8	48.0～97.7
150 mg s.c.	29	96	115.2	94.1～136.4
150 mg s.c. + rescue i.v.	4	5	174.5	90.5～258.5
2 mg/kg s.c.	4	22	48.6	29.3～67.9
2 mg/kg s.c. + rescue i.v.	2	11	51.7	27.0～76.5

レスキュー治療として本剤が追加投与された被験者は両方の治療を受けた群として集計

a) 各被験者の投与期の数の合計

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は成人 27 例及び小児 7 例の全例に認められた。「感染症および寄生虫症」の発現が最も多く、全体で 88.2% (30/34 例)、成人で 85.2% (23/27 例)、小児で 100% (7/7 例) に認められた。重篤な有害事象は 3 例（下気道感染、疼痛、回転性めまい）に認められ、下気道感染と回転性めまいは本剤との因果関係が否定されなかった。死亡例は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 1 例（妊娠）に認められた。

副作用は、全体で 38.2% (13/34 例)、成人で 29.6% (8/27 例)、小児で 71.4% (5/7 例) に認められ、全体で 2 例以上報告された事象は、回転性めまい、多汗症、発疹であり、いずれも成人、小児の各 1 例であった。

2) MWS 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : D2304 試験<2007 年 6 月～2008 年 10 月>)

MWS 患者（目標症例数 20 例）を対象として、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため臨床試験（非盲検非対照のパート 1 及びパート 3、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較のパート 2 の 3 期構成）が行われた（薬物動態は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

主な組入れ基準は、①年齢 4 歳以上、②遺伝子診断で NALP3 変異が確認され、MWS に合致する症状を呈し、治療を要する患者、③anakinra 等の IL-1 阻害療法中である患者においては、当該療法の中止の意志がある場合とされた。A2102 試験に参加した被験者は、疾患が再燃した時点での組入れが許容された。

試験期間は、パート 1（非盲検実薬投与、完全寛解導入期、8 週間）、パート 2（プラセボ対照二重盲検期、24 週間）、パート 3（非盲検実薬投与期、16 週間）の 3 期に分けられてお

り、用法・用量は、パート 1 及びパート 3 では本剤 150 mg (体重 40 kg 超) 又は 2 mg/kg (体重 15 kg 以上 40 kg 以下) を、パート 2 では同様に体重ごとに規定した本剤又はプラセボを、それぞれ 8 週ごとに皮下投与することとされた。なお、パート 1 で完全寛解し、かつ再燃しなかった被験者のみがパート 2 へ移行し、パート 2 を再燃せず完了した被験者、及びパート 2 で再燃した被験者はその時点でパート 3 に移行することとされた。

総登録症例数は 41 例であり、パート 2 で無作為化の対象となり治験薬を 1 回以上投与された全 31 例が有効性の主たる解析対象である ITT (intent-to-treat) 集団とされた。また、各パートにおいて 1 回以上治験薬が投与され、かつ 1 回以上ベースライン後の安全性評価がなされた症例がそのパートにおける SAF とされた。

主要評価項目である、パート 2 での ITT における再燃した被験者の割合は、表 15 のように、本剤群で 0% (0/15 例) 、プラセボ群で 81.3% (13/16 例) であり、有意差が認められた。

表 15 パート 2 における再燃した被験者の割合と群間比較 (ITT)

	本剤 N=15	プラセボ N=16	投与群間比較 (本剤 vs プラセボ)		
			共通オッズ比 [95%信頼区間]	p-value 1	p-value 2
パート 2 の期間中に 再燃した被験者数 (%)	0 (0.0)	13 (81.3)	0.00 [0.00、0.14]	< 0.001*	1.000

投与群間比較にはコホートを層別因子とする層別正確検定を用いた。

p-value 1 : 共通オッズ比が 1 である仮説に対する検定結果、p-value 2 : 層別オッズ比の均一性に対する検定結果

副次評価項目の一つである、症例登録後にスクリーニングを受けパート 1 に組み込まれた症例のうち、完全寛解した症例の割合は、97.1% (34/35 例) であり、このうち 25 例は Day 8 までに、8 例は Day 15 までに、1 例は Day 29 に完全寛解が確認された。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、パート 1 においては 82.9% (29/35 例) 、パート 2 においては本剤群 100% (15/15 例) 、プラセボ群 87.5% (14/16 例) 、パート 3 においては 77.4% (24/31 例) に認められ、いずれのパート及び投与群においても、SOC 別で「感染症および寄生虫症」の発現率が最も高かった。重篤な有害事象として、パート 3 において発熱・敗血症 1 例及び回転性めまい・片側失明・腰椎穿刺後症候群・眼圧上昇 1 例が認められ、発熱・敗血症、回転性めまいに関しては本剤との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、パート 3 において 1 例（尿路感染）に認められ、本剤との因果関係が否定されなかった。死亡例は認められなかった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、パート 1 においては 34.3% (12/35 例) 、パート 2 においては表 16 のように本剤群 46.7% (7/15 例) 、プラセボ群 25.0% (4/16 例) 、パート 3 においては 29.0% (9/31 例) に認められた。パート 2 における主な副作用は、SOC 別では「感染症および寄生虫症」（本剤群 4 例、プラセボ群 3 例）、「血管障害」（本剤群 2 例、プラセボ群 0 例）であり、事象名では鼻咽頭炎（本剤群 2 例、プラセボ群 0 例）、尿路感染（本剤群 2 例、プラセボ群 0 例）であった。

表 16 いずれかの投与群に発現した副作用：パート 2 (D2304 試験、SAF)

	本剤群 N=15	プラセボ群 N=16	合計 N=31
合計	7 (46.7)	4 (25.0)	11 (35.5)
耳鳴	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.2)
悪心	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.2)
気管支炎	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.2)
鼻咽頭炎	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.5)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.2)
鼻炎	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.2)
上気道感染	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (3.2)
尿路感染	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (6.5)
感覺鈍麻	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.2)
錯覚	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.2)
ほてり	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.2)
高血圧	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.2)
例数 (%)			

いずれの患者においても抗本薬抗体は検出されなかった。

3) 海外試験からの継続例を含む長期投与試験（5.3.5.2-3 : D2306 試験<2008 年 5 月～2010 年 4 月>）

年齢 3 歳以上の薬物治療を要する CAPS 患者 (FCAS、MWS 又は NOMID 患者) を対象に、本剤長期投与時の効果、安全性及び薬物動態を検討するために非盲検非対照試験が実施された (薬物動態は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。A2102、D2201 又は D2304 試験からの移行例に加え、本薬の投与経験がない CAPS 患者 (以下、「本薬ナイーブ例」) を組み入れることとされ、本薬ナイーブ例においては薬物治療を要することが必須とされた。

用法・用量は、初回用量として本剤 150 mg (体重 40 kg 超) 又は 2 mg/kg (体重 40 kg 以下) を皮下投与し、初回用量で寛解した場合は、同じ用量を維持用量として 8 週ごとに皮下投与することとされた。初回用量で寛解しない場合、及び次回投与予定日までに再燃した場合は、図 2 のように最高用量 600 mg 又は 8 mg/kg まで漸増し、增量により寛解した用量を維持用量として 8 週間ごとに投与することとされた。D2304 試験で投与間隔を短くした患者、又は A2102 試験でレスキュー治療が必要となった患者に対しては、初回用量は 300 mg 又は 4 mg/kg とされた。なお、必要に応じ、投与間隔の調整及び減量も可能とされた。本剤投与期間は、6 カ月から 2 年とされた。

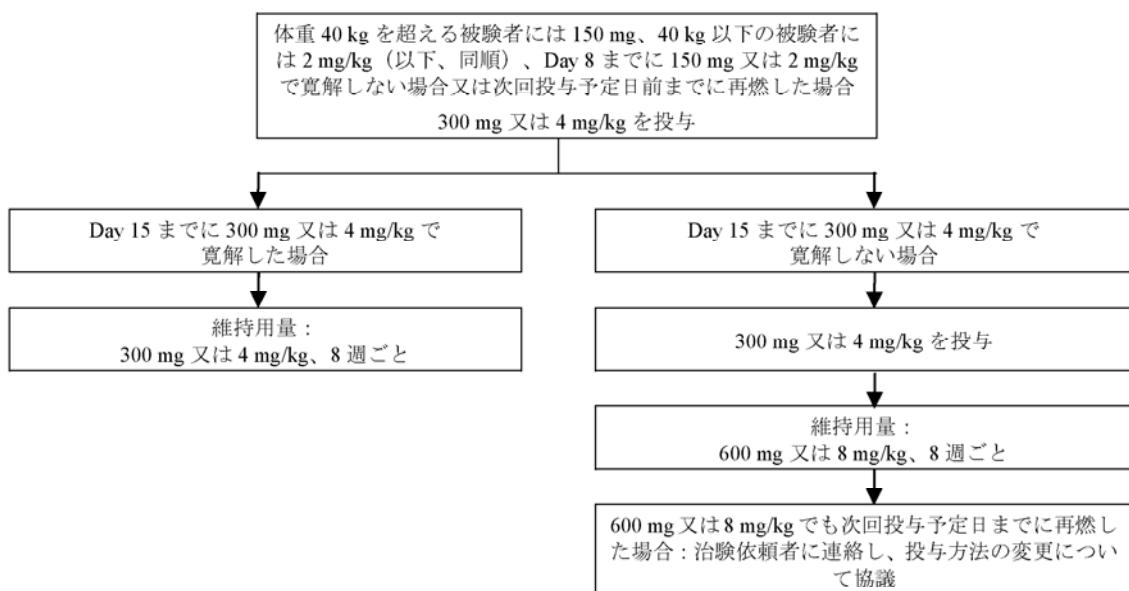


図2 本剤投与量の漸増方法 (D2306 試験)

総登録例数は166例²⁵ (A2102又はD2304試験からの移行例: 57例、本薬ナープ例: 109例)であり、全例が本剤の投与を受け、安全性及び有効性の解析対象であった。

有効性の評価項目の一つである最終評価時までに再燃しなかった患者の割合は90.1% (127/141例)²⁶であり、フェノタイプ別では、FCAS患者で92.6% (25/27例)、MWS患者で90.0% (81/90例)、NOMID患者で87.5% (21/24例)であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、90.4% (150/166例)に認められ、SOC別では、「感染症および寄生虫症」65.7% (109/166例)、「胃腸障害」38.6% (64/166例)、「筋骨格系および結合組織障害」34.9% (58/166例)、「神経系障害」33.7% (56/166例)の順に多く認められた。重篤な有害事象は18例に認められ、頭痛、腹部膿瘍、扁桃炎、パートナーの自然流産、妊娠時の薬物曝露、各1件に関しては本剤との因果関係が否定されなかった。死亡例は認められなかった。投与中止に至った有害事象は4例 (MWS²⁷、脱髄、ネフローゼ症候群、蛋白尿、血清病様反応、各1件)に認められ、脱髄、血清病様反応に関しては本剤との因果関係が否定されなかった。

副作用は、31.3% (52/166例)に認められ、主な副作用は、SOC別では「感染症および寄生虫症」12.0% (20/166例)、「神経系障害」7.2% (12/166例)であり、事象名では、頭痛(6例)、回転性めまい(3例)、口唇乾燥(3例)、妊娠時の薬物曝露(3例)、体重増加(3例)、皮膚乾燥(3例)であった。

いずれの患者においても抗本薬抗体は認められなかった。

²⁵ FCAS 30例、MWS 103例、NOMID 32例 (MWS/NOMIDと診断された18例を含む。)、該当せず1例 (FCASとして組み込まれた症例が治験薬投与後に寒冷荨麻疹と診断され、治験実施計画書からの逸脱として報告された。)

²⁶ 再燃の評価対象となった患者数は141例 (166例から本薬ナープで完全寛解しなかった23例、再燃を判定できなかった1例、及び、完全寛解を判定できなかった1例を除いた被験者数) であった。

²⁷ 原疾患 (MWS) の再燃が認められた。

＜審査の概略＞

(1) 海外試験成績の利用の妥当性について

機構は、本申請に添付された日本人 CAPS 患者を対象とした臨床試験成績は少数例での非盲検非対照試験の成績のみであり、本剤の有効性及び安全性を検討したプラセボ対照二重盲検試験の成績を含め、本申請に添付された試験成績の多くは海外で実施されたものであることから、海外試験成績の利用の妥当性について検討を行った。まず、CAPS の統一的な診断基準はないことから、本剤の国内外臨床試験における被験者の組入れに用いられた CAPS の診断方法、及び医師間及び国内外の試験間で統一的な対応がなされたかについて、説明を求めた。

申請者は、国内外で CAPS 及びそのフェノタイプである FCAS、MWS 及び NOMID を診断するための統一された診断基準はないが、国内外臨床試験は、CAPS 患者の診療実績を有する医療機関にて実施し、CAPS 患者の診療に精通している治験担当医師が文献で公表されている各フェノタイプの病態特性 (NALP3 遺伝子の変異の有無、特徴的な臨床症状の有無、炎症マーカー、出生時からの病歴、他の自己炎症疾患との鑑別など) を参考に、適格性を確認の上、被験者を組み入れたこと、また、国内外臨床試験の治験実施計画書においては、各フェノタイプの徵候又は選択基準を表 17 のように記載し、さらに国内では試験開始前に治験担当医師及び治験コーディネーターなどを対象として開催した研究会及び各医療機関における説明会で、治験依頼者が治験実施計画書及び同一の説明資料を用いて各フェノタイプの選択基準に関する説明を行うことにより、各医療機関及び医師間での基準の統一を図ったことを説明した。

表 17 治験計画書に記載されている各フェノタイプの徴候又は選択基準

	FCAS	MWS	NOMID
A2102 試験	寒冷曝露による皮疹、関節痛、発熱、進行性の難聴、進行性の全身性アミロイドーシス	皮疹、関節痛、発熱、進行性の難聴、進行性の全身性アミロイドーシス	出生後早期から顕著な皮膚炎、激しい炎症症状が全身の各組織にみられる
D2304 試験	(対象外のため記載なし)	不明熱、関節痛、筋痛、尋麻疹様皮疹、結膜炎/ぶどう膜炎、好中球増加、炎症マーカー (CRP, SAA) の上昇 長期的には難聴、25%に全身性アミロイドーシスに伴う早期死亡	(対象外のため記載なし)
D2306 試験	寒冷曝露による不明熱、関節痛、筋痛、尋麻疹様皮疹、結膜炎/ぶどう膜炎、好中球増加、炎症マーカー (CRP, SAA) の上昇	不明熱、関節痛、筋痛、尋麻疹様皮疹、結膜炎/ぶどう膜炎、好中球増加、炎症マーカー (CRP, SAA) の上昇 長期的には難聴、25%に全身性アミロイドーシスに伴う早期死亡	出生後早期から顕著な皮膚炎、重度の髄膜炎を含む激しい炎症症状が全身の各組織にみられる
D2308 試験	a. � 寻麻疹様皮疹 b. 発熱/悪寒 c. 結膜炎 d. 関節痛	a. 周期熱 b. 頭痛/片頭痛 c. 関節痛 d. 寻麻疹様皮疹 e. 結膜炎 f. 筋痛 g. 感音難聴	生後 6 カ月以下の NOMID 症状の発症があること a. NOMID に典型的な尋麻疹様皮疹 b. 頭蓋内圧上昇 ($>180 \text{ mmH}_2\text{O}$)、視神経乳頭浮腫、脳脊髄液細胞增加 (白血球数 $> 6 \text{ 個/mm}^3$)、脳卒中、発作及び感音難聴などの CNS 合併症の徴候 c. X 線像上の典型的な関節症性変化：骨端又は膝蓋過成長

A2102、D2304、D2306 試験では緒言の項に、D2308 試験では選択基準の項に記載。

D2308 試験では、上記のうち 2 つ以上の臨床徴候を現病歴又は既往歴 (anakinra 投与患者の場合、投与以前) として有する患者を各フェノタイプに分類

機構は、国内試験と海外試験では、CAPS の各フェノタイプの症例の割合に相違が認められることから、各フェノタイプの該当性の判断が国内外で異なった可能性がないか、説明を求めた。

申請者は、国内外の臨床試験で各フェノタイプの組入割合が異なった理由としては、一般に FCAS 及び MWS はヨーロッパ人に多いとされていること²⁸から、海外臨床試験ではこれらのフェノタイプの組入れが多くかったと考えられること、また、国内においては、疫学調査が実施されていないため、発症頻度が海外と違いがあるかは不明であるが、国内 CAPS 患者のフェノタイプ別内訳について NOMID、MWS 及び FCAS の患者数はそれぞれ 20、5、1 名と報告されていること (上松. 日本臨床免疫学会会誌. 30: 63-67, 2007; 狩野. 小児内科. 39: 803-812, 2007) を踏まえれば、D2308 試験で NOMID 患者の組入れが多くなったことは国内の CAPS 患者の各フェノタイプの割合を反映したためと考えられると説明した。その上で、申請者は、各症候群の該当性の判断基準に関しては、国内外の各試験の参加医師は CAPS 患者の診療に精通している専門家であること、本剤の臨床試験に際して、前記した研究会及び説明会等が実施されたことを踏まえると、判断基準は国内外の医師間で統一され

²⁸ NOMID Alliance. CAPS: Cryopyrin Associated Periodic Syndromes. 2008
http://www.nomidalliance.net/downloads/finalCAPSbrochure_web.pdf (Accessed: 24 Feb 2010)

ており、国内外での各フェノタイプの該当性判断の違いが症例の割合の相違に影響した可能性はないと考える旨説明した。

機構は、日本人 CAPS 患者においては少数例での非盲検非対照試験が実施されているのみであるが、CAPS の病態に人種差は知られておらず、国内外の臨床試験に組み入れられた被験者における各フェノタイプ別の疾患特性に関しても大きな違いはないと考えられることと、国内における CAPS の治療体系は、抗 IL-1 製剤が承認されていないことを除き、海外と比べて大きな差はないと考えられること、また、日本人と外国人の間で本剤の薬物動態及び薬力学に明らかな人種差は認められていないことも確認し、海外試験成績を利用した上で、本剤の CAPS に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

(2) 有効性について

機構は、臨床試験で用いられた再燃及び完全寛解の定義は、A2102 試験の中間集計結果に基づき変更され、当時実施中の A2102 試験も含め以降の臨床試験において変更後の定義が適用されていることから、変更の経緯、当初及び新定義の設定根拠について説明を求めた。

申請者は、再燃及び完全寛解の定義について、A2102 試験実施当時、CAPS 患者を対象とした臨床試験の前例はなく、確立した有効性評価指標はなかったため、治験実施計画書はノバルティス社と治験実施医療機関の MWS 診療の専門家が共同で作成したことを説明した。しかしながら、FDA 及び EMEA の各々と第Ⅲ相試験のデザイン等について議論した際に、当時実施中の A2102 試験及び D2304 試験の寛解及び再燃の定義を、薬剤の有効性評価に見合った基準に変更すること及び更に明確化することを要請されたため、A2102 試験の中間集計結果（2006 年 9 月）に基づいて、実際に観察された症状をより正しく反映するよう、表 18 のとおり、寛解及び再燃の定義を医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価（以下、「医師総合評価」）、皮膚評価及び炎症マーカー（CRP 及び SAA）による複合指標に変更し、特に皮膚症状（蕁麻疹様皮疹）はすべてのフェノタイプでみられること及び皮膚症状の程度と疾患活動性が相關していると考えられたことから改訂後の完全寛解及び再燃の定義では、医師総合評価とともに皮膚疾患の評価を考慮したこと、医師総合評価では、関節痛と筋痛の評価の分離、一般的な疼痛評価からの頭痛・偏頭痛の独立、疲労・倦怠感の追加、充血に代えた結膜炎の採用等を行った旨説明した。また、同試験以降に実施された全臨床試験においては、新しい完全寛解及び再燃の定義を採用した旨説明した。

表 18 臨床試験における「完全寛解」及び「再燃」の定義の変更経緯

	「完全寛解」の定義	「再燃」の定義
初版	<p>本剤投与 7 日後に以下に合致する者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・関節痛又は筋肉痛が無い ・関節痛の著明改善 ・CRP 及び SAA がいずれも 10 mg/L 未満 ・平熱 (37.5°C 未満) ・白血球数が正常範囲内 <p>又は</p> <p>本剤投与 2 日後に以下に合致する者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・皮疹の症状が無い ・CRP 及び SAA が投与前より 30% 低下 ・平熱 (37.5°C 未満) 	<ul style="list-style-type: none"> ・皮疹、関節痛/筋痛、目の不快感/充血、疲労/倦怠感、発熱/悪寒のうち 2 つ以上の症状を有する。 <p>かつ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1 週間に 2 回以上 CRP 又は SAA の検査値が 30 mg/L を超える。
改訂後	<p>以下の項目すべてを満たす場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価[*]が軽度以下 ・皮膚疾患の評価が軽微以下 ・CRP 又は SAA が 10 mg/L 未満 	<ul style="list-style-type: none"> ・医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価[*]が軽度以上 <p>又は</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価[*]が軽微以上かつ皮膚疾患の評価が軽度以上 <p>かつ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CRP 又は SAA が 30 mg/L 超

*: 皮膚疾患の評価、関節痛の評価、筋痛の評価、頭痛/片頭痛の評価、結膜炎の評価、疲労/倦怠感の評価、自己炎症症候群に関連する症状の評価、自己炎症症候群に関連しない症状の評価を総合して評価（なし、軽微、軽度、中等度、重度）の 5 段階。

さらに、機構は、本剤の有効性評価指標として用いられた、医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価における臨床症状（皮膚疾患、関節痛、筋痛、頭痛/偏頭痛、結膜炎、疲労/倦怠感等）の評価と患者による臨床症状の評価の相関性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

有効性を評価した国内外試験において、医師による自己炎症性疾患活動性及び患者による臨床症状の評価は、各症状の評価と総合評価から構成されていたが、各症状の評価に関する項目は、医師評価と患者評価で共通しない項目もあったため、医師総合評価と患者による自己炎症性疾患の総合評価（以下、「患者総合評価」）の相関性について検討を行い、両評価における重症度（なし、軽微、軽度、中等度、重度）が同じ場合、相関が認められると判断することとした。

その結果、国内 D2308 試験のベースラインでは、MWS 患者 7 例中、6 例で医師総合評価と患者総合評価がほぼ一致しており、1 例のみで一致していない²⁹と考えられ（医師総合評価「中等度」に対し患者総合評価「軽微」）、医師総合評価と患者総合評価におおよその相関が認められた（Spearman の相関係数 = 0.822）。また、week 24 では、MWS 患者全 7 例で医師総合評価と患者総合評価がほぼ一致していた（Spearman の相関係数 = 0.683）。同試験の NOMID 患者 12 例においては、ベースラインで医師総合評価と患者総合評価がほぼ一致している被験者は 10 例、一致していないと考えられた被験者は 2 例でおおよその相関が認められ（Spearman の相関係数 = 0.722）、week 24 では全 12 例で医師総合評価と患者総

²⁹ 医師総合評価と患者総合評価が、2 段階以上異なる場合は、両評価は一致していないとされた。

合評価がほぼ一致していた（Spearman の相関係数 = 0.734）。また、MWS 患者を対象とした海外 D2304 試験においても、同様に、ベースライン、week 8（パート 2 のベースライン）、パート 2 最終評価時及び試験最終評価時の各時点で、医師総合評価と患者総合評価におよその相関が認められた。

機構は、A2102 試験途中で完全寛解及び再燃の定義が変更されたことに関しては、当時の CAPS に関する知見は限られており確立した有効性評価指標はなかったことを勘案すると止むを得なかつたものと考える。また、新定義においては医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価と客観的指標（CRP 及び SAA 値の上昇）の複合評価が用いられる等、多岐にわたる CAPS の症状及び病態を適確に評価する上で、より妥当な評価方法が用いられたと考える。一方、CAPS の症状は多岐にわたり、患者によって有する症状や各症状の重症度は様々であることを踏まえると、「医師による自己炎症性疾患活動性」等の総合的評価において、医師間での評価の統一を図ることは困難であったと考えられ、本剤の有効性評価に対する影響がなかつたか懸念が残る。しかしながら、本剤投与後には、CRP 等の客観的指標の速やかかつ明確な改善が示されていること、また、医師及び患者による自己炎症性疾患活動性の総合評価において大きな乖離は認められていないことなども勘案し、本剤の有効性に関して妥当な評価がなされていると判断した。

機構は、本剤投与により CAPS 患者における難聴、腎障害、NOMID 患者における関節症状及び中枢神経病変等、身体機能及び生命予後に大きな影響を及ぼすと考えられる症状も改善可能なのか、臨床試験成績及び他の抗 IL-1 製剤での文献情報等に基づいて説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。

①難聴について

難聴に対する本剤の効果に関しては、以下の 2 臨床試験で検討された。国内試験（D2308）では、ベースラインの聴覚検査において、3/19 例が「正常」、16/19 例が「臨床的に重要な異常」と判定され、後者のうち 24 週時点で 2 例、48 週時点で 1 例が「正常」と判定された。また 24 週時点で「正常」と判定された 2 例は 48 週時点においても同様であった。それ以外の被験者では聴覚検査において変化はみられず、「正常」から悪化した被験者は認められなかった。海外試験（D2306）においては、1 例の被験者が、ベースラインでは「正常」、最終評価時では「臨床的に重要な異常」と判定されたが、ベースラインでは「臨床的に重要な異常」、最終評価時では「正常」と判定された被験者が 7 例認められた。anakinra に関しても、投与開始後、難聴の改善及び消失が認められたとする症例報告がある（Yamazaki et al. *Arthritis Rheum.* 58: 864-868, 2008; Mirault et al. *Arthritis Rheum.* 54: 1697-1700, 2006; Rynne et al. *Ann Rheum Dis.* 65: 533-534, 2006）。

②腎障害について

腎障害に対する本剤の効果に関しては、国内外試験において腎障害を有する被験者が組み入れられなかつたため直接的な検討は行っていない。しかし、国内試験（D2308）において、腎障害発現に関連するとされる SAA の平均値（範囲）がベースラインの 324.19 (2.6 ~1380) $\mu\text{g}/\text{mL}$ から、Day 15 で 46.26 (0~301) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、Day 169 (24 週) で 54.7 (0~514) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、Day 337 (48 週) で 49.78 (0~225) $\mu\text{g}/\text{mL}$ と減少を示したこと、海外試験（A2102、D2304、D2306 試験）においても、SAA がベースラインの高値から Day 15 までに血清学的寛解の基準値 ($10 \mu\text{g}/\text{mL}=10 \text{ mg/L}$ 未満) 範囲内に近い値まで減少を認めた。また、文献上、腎アミロイドーシスを合併している CAPS 患者において、anakinra 投与後に SAA、尿タンパクなど腎機能の顕著な改善が認められたとする症例報告がある (Aït-Abdesselam et al. *Joint Bone Spine.* 77: 616-617, 2010; Thornton et al. *Am J Kidney Diseases.* 49: 477-481, 2007; Leslie et al. *Arch Dermatol.* 142: 1591-1597, 2006)。

③NOMID 患者における関節症状及び中枢神経病変等について

NOMID 患者の関節病変に対する本剤の効果は、国内試験（D2308）において検討され、特に自動運動時の疼痛関節数と可動制限関節数に関して、ベースラインからの改善が認められた³⁰。NOMID 患者の中枢神経病変に対する本剤の効果は、国内外臨床試験（D2308 及び D2306）で内耳 MRI 検査及び神経学的検査を実施した結果、一部被験者において、改善及び投与継続による効果持続が示唆されたが、脳 MRI 検査では明らかな変化は認められなかつた。なお、中枢神経病変のうち髄膜炎に対する本剤の効果は、本剤の臨床試験において検討しておらず、類薬の anakinra においても報告されていない。

以上、国内外臨床試験結果、類薬である anakinra に関する文献報告を踏まえると、本剤の投与によって、難聴、腎障害、NOMID 患者における関節症状及び一部の中枢神経病変に対しても改善が期待できると考える。

機構は、CAPS に対する治療法として、ステロイドを含む種々の薬物療法が文献報告されているが、いずれも無効あるいは効果不十分であり、臨床試験結果、文献報告等を踏まえると、現時点においては本剤を含む IL-1 β 作用阻害薬が最も有効な薬剤であると考える。anakinra に関しては、本剤の国内外試験に組み入れられた CAPS 患者の約半数が投与歴を有していたが、国内外いずれにおいても CAPS に係る適応では未承認であり、CAPS 患者における有効性・安全性に関する十分な情報は得られていない。したがって、現時点までに得られている本剤の有効性・安全性プロファイルを踏まえれば、本剤は国内における CAPS 治療において重要な役割を担う薬剤になると考えられる。しかし、CAPS 患者の症状及び重

³⁰ 自動運動時の疼痛関節数の平均値 (SD) はベースライン、24週、48週（以下同順）で 5.2 (14.29) 個、0.3 (1.15) 個、0 (0.0) 個、腫脹関節数は 0.6 (1.73) 個、0.3 (0.62) 個、0.2 (0.58) 個、圧痛関節数は 0.8 (2.30) 個、0.2 (0.39) 個、0.2 (0.39) 個、温感関節数は 4.4 (8.90) 個、0.1 (0.29) 個、0.1 (0.29) 個、可動制限関節数は 9.3 (14.73) 個、4.9 (7.69) 個、4.3 (9.58) 個。

症度は様々であり、本剤投与による治療目標は各フェノタイプ及び患者によって異なると考えられること、CAPS の症状のうち、特に腎障害、難聴等、予後に大きく影響すると考えられる症状については、症状の発症抑制又は進展抑制等も含め、長期的な有効性をさらに検討する必要があることなどから、本剤の有効性プロファイルに関しては、関連する学会とも連携し、継続的に検討することが望ましいと考える。

(3) 効能・効果について

機構は、国内試験では FCAS 患者は組み入れられていないことから、本邦における FCAS の疫学データ等にもとづいて、本邦における効能・効果に FCAS を含める必要性及び妥当性について説明を求めた。

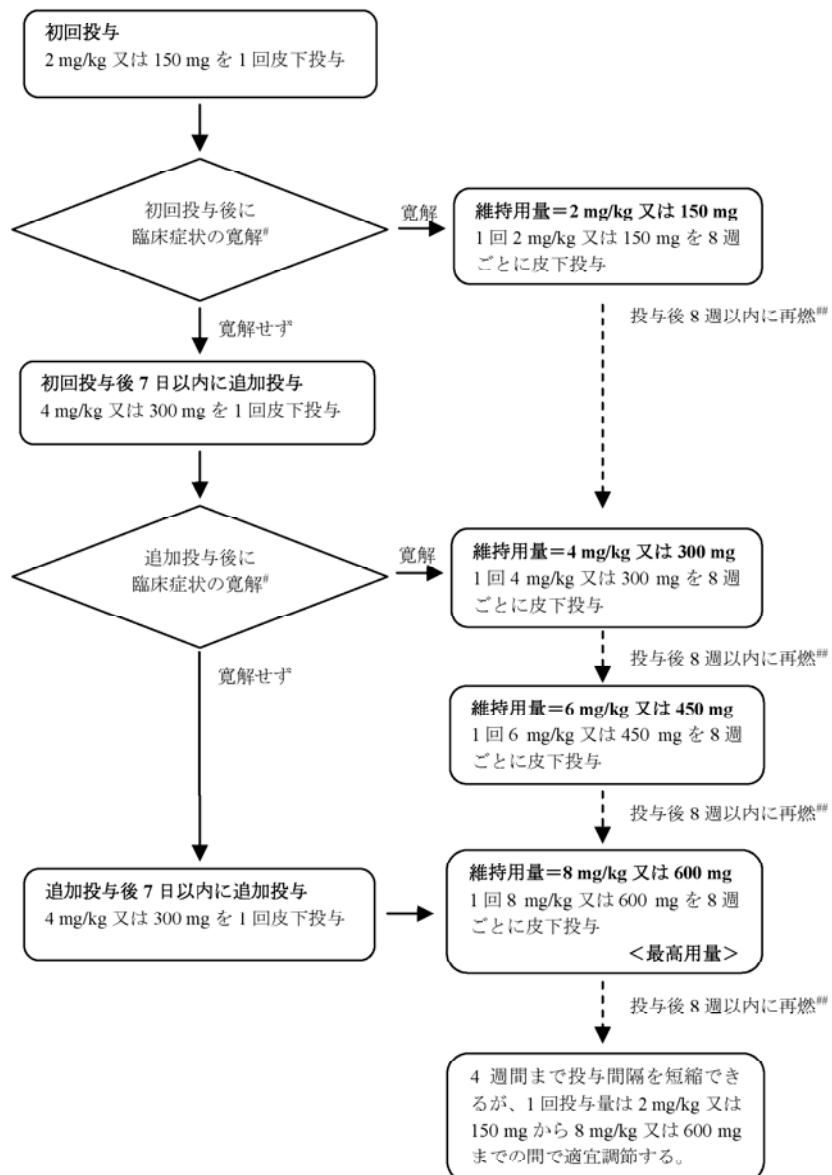
申請者は、国内 D2308 試験においては FCAS の患者は組み入れられなかつたが、本邦においても常染色体優性遺伝形式である FCAS が複数の家系で認められるとの報告があり(板澤ら. アレルギーの臨床. 28: 55-59, 2008; 小川ら. 日本小児科学会雑誌. 112: 1718, 2008; 大森ら. 日本小児科学会雑誌. 113: 310, 2009; 西澤ら. 日本小児科学会雑誌. 113: 1870, 2009)、本剤の投与対象となる患者が存在すると考えられることから、米国及び欧州において FCAS 患者に対する有効性と安全性が確認され、適応症として FCAS が承認されている本剤を、本邦における FCAS 患者にも使用できるよう、効能・効果に FCAS を含める必要性があると考える旨説明した。

機構は、現時点において国内で FCAS と診断されている患者数は少ないものの、少なくとも 4 家系において患者の存在が報告されており、国内においては本剤以外に FCAS に対する有効な治療薬は無いこと、国内外 FCAS 患者に認められる症状は、海外試験結果及び国内文献報告から同様であると考えられることを鑑みると、本剤の効能・効果として FCAS を含めることは妥当と判断するが、製造販売後調査において FCAS を含む各フェノタイプと本剤の有効性及び安全性との関係について検討・確認を行う必要があると考える。また、機構は、国内外における CAPS の各フェノタイプの症例の割合の相違や、発症から FCAS の診断に至るまでに長期間を要する例が報告されていることを踏まえると、本邦においては FCAS の多くが鑑別されずに、原因不明又は他の疾患として扱われている可能性も考えられることから、今後、製造販売後調査等で得られた FCAS の症例に関する情報（本剤投与開始後の治療経過等を含む。）を臨床現場に提供すること等により、本剤を必要とする患者に本剤が適切に投与されるよう取り組むことが必要と考える。

(4) 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量及び添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意で規定されている「十分な臨床的效果がみられない場合の漸増方法」（図 3）の設定根拠について、

以下のように説明している。



: 国内臨床試験における寛解の基準（以下の 1～3 をすべて満たす場合）

臨床的寛解

1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^(注) が軽微以下
2. 皮膚疾患の評価^(注) が軽微以下

血清学的寛解

3. CRP が[†] 10 mg/L (= 1 mg/dL) 未満又は SAA が 10 mg/L (= 10 µg/mL) 未満

: 国内臨床試験における再燃の基準（以下の 1～2 をすべて満たす場合）

臨床的再燃

1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^(注) が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^(注) が軽微かつ皮膚疾患の評価^(注) が軽度以上

血清学的再燃

2. CRP が[†] 30 mg/L (= 3 mg/dL) 超又は SAA が 30 mg/L (= 30 µg/mL) 超

注) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の 5 段階

図 3 十分な臨床的效果がみられない場合の漸増方法

日本人 CAPS 患者を対象に実施した D2308 試験の初回用法・用量は、A2102 試験での被験者の薬物濃度（PK）と再燃のデータ（PD）を用いて行ったモデル及びシミュレーション結果より、再燃の確率を 1% 以下に抑えるには体重が 40 kg を上回る場合には 8 週ごとの 150 mg の皮下投与、体重が 40 kg を下回る場合には 2 mg/kg の皮下投与が必要であると予測されたことに基づいて設定した（「(i) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (1) 血清中本薬濃度と臨床効果の関係について」の項参照）。なお、体重が 40 kg を下回る症例における初回投与量については、海外 A2102 試験の成績では、2 mg/kg 皮下投与後の再燃までの期間の中央値が 8 週より短かったが、低体重の被験者の安全性を考慮し、より低い用量から開始する方が良いと考え、2 mg/kg に設定した。A2102 試験の結果、初回投与で完全寛解に至らなかった場合にも治療薬の增量又はレスキュー投与によって完全寛解を達成し再燃までの期間が延長されたことから、完全寛解に至らない場合又は投与予定日前に再燃した場合には增量することとした。完全寛解の判定時期は、A2102 試験においてほとんどの被験者は初回投与後 2~9 日で完全寛解したことから、投与後 7 日までとした。最高 1 回投与量は 8 mg/kg（体重 40 kg 以下）又は 600 mg（体重 40 kg 超）に設定し、最高 1 回投与量まで增量しても効果が持続しない場合のみ、治験担当医師と治験依頼者で協議した上で、若干の変更の範囲内で增量又は投与間隔の短縮を考慮することとした。なお、D2308 試験の最高 1 回投与量は、日本人健康被験者に対する最高 600 mg の静脈内投与及び 300 mg の皮下投与の併用による安全性及び忍容性が確認されたことから設定した。

以上の初回用法及び用量調節基準を用いて行われた D2308 試験において、ほとんどの患者で投与 24 週後までに完全寛解を達成し、また再燃を来すことなく寛解を維持できることが示されたことから、日本人 CAPS 患者に対する用法用量は、D2308 試験で用いられた初回用法及び用量調節基準に基づき設定した。なお、国内 D2308 試験及び海外 D2306 試験の結果から、CAPS のすべてのフェノタイプにおいて、初回用法で完全寛解する症例が認められた一方、漸増投与による用量調節が必要な患者も認められることから、いずれのフェノタイプに対しても、同様の用法・用量及び用量調節基準を適用することが適切であると判断した。

機構は、D2308 試験において、最高 1 回投与量まで增量しても効果が持続しない場合の投与方法の変更においてどのようなアルゴリズムが用いられたのか説明し、当該アルゴリズムを本剤の用法・用量の規定に反映できないか検討するように求めた。

申請者は、D2308 試験において最高 1 回投与量まで增量しても効果が持続しない場合の投与方法の変更については、当該試験以前に実施された試験の成績に基づく画一的なアルゴリズムの設定が困難であったため、症例ごとに患者の臨床症状、炎症マーカー及び前投与からの臨床経過を検討し、直近の投与量及び投与間隔を考慮した上で、新しい 1 回投与量と投与間隔を決定した旨、及び最高 1 回投与量まで增量しても効果が持続しない場合の投

与間隔の短縮のアルゴリズムについて添付文書における画一的な記載が難しいため、申請用法・用量では「最高用量まで增量し、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。」とのみ記載した旨を説明した。その上で、申請者は、增量などに関する情報は、医療関係者にとって重要な情報であることから、添付文書の情報を補うために、D2308 試験において実際に実施された通常の增量方法とともに、最高1回投与量まで增量しても効果が持続しない場合の投与間隔の短縮を実施した例を記載した資料を作成し、医療関係者に配布する予定である旨説明した。

機構は、本剤の最大用量を、4週ごとの1回用量を 8 mg/kg 又は 600 mg に設定したことについて、その根拠の説明を求めた。

申請者は、本剤の1回用量を最高1回投与量に增量しても効果が持続せず投与間隔を8週未満に短縮した症例（投与間隔の短縮時に投与量の調整を行った症例を含む。）及び1回投与量を最高1回投与量に增量する前に投与間隔の短縮が行われた症例（維持期における期間当たりの投与量が8週間隔の最高1回投与量よりも多い症例に限る。）が、国内 D2308 試験と海外 D2306 試験において、それぞれ3及び8例認められ、これらの維持期の投与量を表 19 のとおり示した上で、国内症例はいずれも投与間隔の短縮後、完全寛解し、また、投与間隔の短縮後に治験薬との関連が否定できない新たな有害事象の発現は認められなかったこと、海外症例は投与間隔の短縮後に5症例が完全寛解し、他の3例では臨床症状及び炎症マーカーの改善又は寛解状態の維持が認められ、增量や投与間隔の変更後に本剤の安全性プロファイルから予測できない新たな有害事象の発現はみられなかつたことを説明した。その上で、海外 D2306 試験で本剤の1回用量を 8 mg/kg 又は 600 mg まで增量しても効果が持続しなかつた場合の用量又は投与間隔の変更例として、最も使用経験の多かつた用法・用量は4週ごとの8 mg/kg 又は 600 mg であったこと、一部の症例ではより高用量まで増量されたが、このような事例は少なく、当該用量を大幅に超えるものではなかつたことから、4週ごとの8 mg/kg 又は 600 mg を本剤の最高用量として設定した旨を説明した。

表 19 本剤 8 mg/kg 又は 600 mg 8 週間隔投与で効果不十分な症例における維持期の投与量

	最高1回投与量に增量し、投与間隔を8週未満に短縮した症例 ¹⁾	最高1回投与量への增量前に投与間隔の短縮を行った症例 ²⁾
国内 D2308 試験	6 mg/kg 4 週間隔投与：NOMID 2 例 6 mg/kg 6 週間隔投与：NOMID 1 例	—
海外 D2306 試験	12mg/kg 4 週間隔投与：NOMID 1 例 8 mg/kg 4 週間隔投与：NOMID 2 例、MWS 1 例 8 mg/kg 8 週間隔投与 ³⁾ ：MWS 1 例 600 mg 4 週間隔投与：MWS 1 例 300 mg 4 週間隔投与：NOMID 1 例	8~10 mg/kg (静脈内) 4 週間隔投与 ⁴⁾ ：MWS 1 例

1) 投与間隔の短縮時に1回投与量の調整を行った症例を含む。

2) 維持期における期間当たりの投与量が8週間隔の最高1回投与量よりも多い症例に限る。

3) 1回投与量を8 mg/kg まで增量後に、緊急対応として、4週間隔での10 mg/kg (静脈内) 投与が1回実施され、その後、8 mg/kg、8週間隔投与で維持された。

4) 疾患活動性が重度のため、最高1回投与量に增量前から、4週間隔での静脈内投与に変更された。

機構は、CAPS 患者に対する本剤の用法・用量を患者の症状に応じた漸増投与とすることについては、患者によって有する症状や重症度が種々異なること、また、いずれのフェノタイプにおいても初回用量では再燃する症例が認められることを踏まえれば妥当であると考える。また、添付文書の用法・用量に関する使用上の注意で規定されている「十分な臨床的效果がみられない場合の漸増方法」については、ほぼ同様の漸増法が採用された国内 D2308 試験及び海外 D2306 試験において、有効性が示唆されかつ忍容性が確認された用量範囲を踏まえて設定されており、おおむね問題はないと考える。

しかしながら、特に最高 1 回用量からの投与間隔の短縮については、アルゴリズムの明確化は困難であることは理解するものの、本剤の適正使用及び投与方法の決定に関する医師の判断に資するよう、可能な限り多くの具体的な情報を臨床現場に提供することが重要であり、臨床試験での事例のみならず、今後、製造販売後調査において収集される事例についても、詳細な安全性及び有効性データを含めて、臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。なお、維持投与においては減量及び投与間隔を延長するという選択肢もあると考えられ、今後の検討課題と考える。

(5) 安全性について

1) 安全性の概要

日本人 CAPS 患者を対象とした D2308 試験成績（48 週まで）及び外国人 CAPS 患者を対象とした 3 試験（A2102、D2304、D2306）の併合成績における有害事象の発現状況については、プラセボとの比較が行われた外国人 RA 患者を対象とした 4 試験（A2101、A2201、A2204、A2207）の併合成績も参考としながら、表 20 のように要約されている。

表 20 有害事象発現状況

	国内 CAPS 対象試験 ¹⁾ (N = 19)	海外 CAPS 対象 3 試験併合 ²⁾ (N = 169)	海外 RA 対象 4 試験併合 ³⁾	
			本薬群 (N = 344)	プラセボ群 (N = 121)
治験薬投与期間の中央値（日）【範囲】	337 [59, 373]	446 [29, 1884]	86 [15, 301]	87 [15, 294]
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	3 (15.8)	22 (13.0)	16 (4.7)	9 (7.4)
重篤な有害事象による中止	0	2 (1.2)	5 (1.5)	2 (1.7)
治験薬と関係のある重篤な有害事象	2 (10.5)	8 (4.7)	7 (2.0)	0
すべての有害事象	19 (100)	158 (93.5)	209 (60.8)	82 (67.8)
有害事象による中止	0	6 (3.6)	11 (3.2)	4 (3.3)
治験薬と関係のある有害事象	12 (63.2)	68 (40.2)	90 (26.2)	33 (27.3)
例数 (%)				

1) D2308 試験 (48 週まで) 2) A2102、D2304、D2306 試験 3) A2101、A2201、A2204、A2207 試験

国内 D2308 試験成績（48 週まで）で最も有害事象の発現率が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」(94.7%、18/19 例)、次いで「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」(いずれも 42.1%、8/19 例) であり、また、比較的よく見られた有害事象（20%以上）は、「鼻咽頭炎」(42.1%、8/19 例)、「胃腸炎」、「上気道感染」(いずれも 31.6%、6/19 例) であった。海外 CAPS 対象 3 試験併合成績で最も有害事象の発現率が高かった SOC は、「感染症

および寄生虫症」(74.0%、125/169例)、次いで「胃腸障害」(45.0%、76/169例)及び「筋骨格系および結合組織障害」(42.0%、71/169例)であった。死亡例は認められなかった。

海外 RA 対象 4 試験併合成績における有害事象発現率は、本薬群において 60.8% (209/344 例)、プラセボ群において 67.8% (82/121 例) であり、本薬群とプラセボ群において発現率に大きな差はなかった。最も有害事象の発現率が高かった SOC は、本薬群で「感染症および寄生虫症」(28.8%、99/344 例)、次いで「筋骨格系および結合組織障害」(22.1%、76/344 例) の順であったが、いずれの SOC もプラセボ群での発現率より低かった。

2) 重要な有害事象について

機構は、anakinra 等の類薬を含む抗 IL-1 製剤使用下における重要な有害事象（重篤な感染症、日和見感染症、結核、重度の注射部位反応、悪性腫瘍、脱髓疾患、好中球減少症、高コレステロール血症、肝機能障害<AST、ALT、ビリルビン上昇>、自己免疫反応等）の発現リスクについて、臨床試験成績、最新の海外市販後情報等に基づいて説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本剤と類薬である anakinra、rilonacept の安全性プロファイルに関して、直接比較することは困難であるが、類薬については米国添付文書に記載されている情報の範囲内で、重要な有害事象（重篤な感染症、日和見感染症、結核、重度の注射部位反応、悪性腫瘍、脱髓疾患、好中球減少症、高コレステロール血症、肝機能障害<AST、ALT、ビリルビン上昇>、自己免疫反応等）の発現傾向を本剤と比較した。

①重篤な感染症：IL-1 は、抗原刺激に対し T 及び B 細胞が増加及び活性化される免疫反応や、造血によって活性化される樹状細胞やマクロファージから分泌される炎症性サイトカインであり、抗 IL-1 療法は、バクテリアやその他の感染源に対する免疫反応に影響を及ぼす可能性がある。anakinra の RA 患者を対象とした 2 試験の併合データ（6 カ月、プラセボ対照、二重盲検）では、anakinra 群及びプラセボ群における感染症発現率はそれぞれ 39% 及び 37%、重篤な感染症発現率はそれぞれ 2% 及び 1% であった。また、rilonacept の米国添付文書では、CAPS 患者を対象とした非盲検試験で肺炎連鎖球菌性髄膜炎による死亡、未承認の適応症に対し投与された患者で、*Mycobacterium intracellulare* による肘頭滑液包感染、気管支炎と副鼻腔炎による入院の各 1 例の報告が記載されていた。本剤の RA 患者を対象とした併合データ（投与期間中央値：本剤群 86 日、プラセボ群 87 日）では、本剤群及びプラセボ群における感染症発現率はそれぞれ 28.8% (99/344 例) 及び 35.5% (43/121 例)、重篤な感染症発現率はそれぞれ 2.6% 及び 0% であった。本剤の日本人 CAPS を対象とした D2308 試験では重篤な感染症が 10.5% (2/19 例<パルボウイルス感染/エプスタイン・バーウィルス感染/ムンプス性髄膜炎、肺炎、各 1 例>)、外国人 CAPS 患者では 5.9% (10/169 例<肺炎 2 例、扁桃炎、慢性扁桃炎、敗血症、虫垂炎/腹部膿瘍、蜂巣炎、下気道感染、気管支炎/H1N1 型インフルエンザ、各 1 例>) の症例で報告されている。いずれの被験者も、感染症

発現後の適切な処置により死亡に至ることはなく、本剤の投与継続が可能であった。

②日和見感染：日和見感染の報告はまれではあるが anakinra において報告されており、 rilonacept においては米国添付文書への記載はなかった。本剤の CAPS 患者を対象とした臨床試験で重篤な日和見感染の報告はなかった。

③結核：anakinra、 rilonacept ともに米国添付文書には結核の発現率に関する記載はなかったため評価困難である。本剤の CAPS 患者を対象とした臨床試験では結核の発現例は報告されていない。なお、本剤投与前後で PPD 検査が実施された外国人 CAPS 被験者のうち、ベースライン時に陰性であった 6 例で投与後に陽性反応が確認されたが、いずれの被験者も、再検査、クオンティフェロン検査、又は全身 CT 及び X 線並びに喀痰微生物検査によって、活動性結核や潜在性結核の所見は確認されなかった。

④重度の注射部位反応：注射部位反応の発現率は、 anakinra で 71%、 rilonacept で 48%、本剤 (D2304 試験パート 2) で 13% (2/15 例) であり、 anakinra 及び rilonacept と比べて本剤の発現率は低く、また、本剤において重度の注射部位反応の報告はなく、いずれの事象も一過性であった。

⑤悪性腫瘍：anakinra 使用例においてはリンパ腫等の発現が報告されている。しかし、 RA 患者は一般人に比較しリンパ腫の発現リスクが高いとの報告もあることから、悪性腫瘍の発現に対する anakinra の影響は不明である。 rilonacept に関しても、悪性腫瘍の発現に与える影響は不明とされている。CAPS 患者を対象とした本剤の臨床試験では、悪性腫瘍の報告は認められなかった。以上、抗 IL-1 製剤の悪性腫瘍発現に対する影響は不明であるが、免疫機能を担う IL-1 β の機能を阻害することで悪性腫瘍の危険性を増加させる可能性は否定できないと考える。

⑥脱髓疾患：anakinra、 rilonacept ともに米国添付文書には脱髓疾患に関する記載はなかったため、評価困難であるが、本剤の CAPS 患者を対象とした臨床試験ではベースライン時に脱髓疾患を合併していなかった被験者において、新たな脱髓疾患は報告されなかった。なお、ベースラインの時点で脱髓疾患を合併する被験者 7 例に本剤が投与され、うち 1 例は脱髓の悪化により本剤の投与を中止したが、残る被験者は投与を継続した。なお、脱髓の悪化により本剤の投与を中止した 1 例も、中止約 1 年後に本剤の投与を再開し、以後約半年の時点までに脱髓の悪化は報告されていない。

⑦好中球減少症：anakinra では、WHO 毒性基準のグレード 1 以上に該当した被験者の割合が 8% (プラセボ 2%) と報告され、また、0.4% の被験者で好中球減少症が報告されている。 rilonacept では、好中球減少症が 1 名報告されている。国内 D2308 試験では、好中球減少症に関する有害事象の報告はなく、ベースライン後新たに白血球数低値 ($\leq 0.8 \times$ 正常値下限 <LLN>) となった被験者もいなかった。外国人 CAPS 患者では、好中球減少症に関する有害事象は 1.1% (2/169 例) に報告されたが、いずれの被験者も、無処置で回復し治療薬投与を継続した。また、ベースライン後新たに白血球数低値 ($\leq 0.8 \times$ LLN) を示した被験者が 0.6% (1/169 例) 、好中球数低値 ($\leq 0.9 \times$ LLN) を示した被験者が 2.4% (4/169 例) で

あったが、いずれの被験者も一過性の異常であり、その後基準値以上に回復した。

⑧高コレステロール血症 : anakinra では米国添付文書には高コレステロール血症に関する記載はなかった。rilonacept では、6 週間投与後に脂質関連の検査値の増加 [総コレステロール (ベースラインからの変化量の平均値 19 mg/dL、以下同様) 及びトリグリセリド (57 mg/dL)] が報告されている。国内 D2308 試験では、高コレステロール血症に関連する有害事象の報告はなかった。また、継続投与期 (48 週) 最終評価時の総コレステロール及びトリグリセリドのベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 9.7 mg/dL 及び 27.1 mg/dL であった。外国人 CAPS 患者では、高コレステロール血症に関連する有害事象は 2.4% (4/169 例) に報告された。いずれの被験者も、その重症度は軽度又は中等度であり、無処置又は対症療法により治験薬投与を継続した。また、最終評価時の総コレステロール及びトリグリセリドのベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 0.415 mmol/L (16.1 mg/dL) 及び 0.209 mmol/L (18.5 mg/dL) であった。

⑨肝機能障害 (AST、ALT、ビリルビン上昇) : anakinra、rilonacept ともに米国添付文書には肝機能障害 (AST、ALT、ビリルビン上昇) に関する記載はなかった。国内 D2308 試験では、肝機能障害に関連する有害事象の報告はなく、また、ベースライン後新たに ALT、AST が $\geq 3 \times$ 正常値上限 (ULN) となった被験者はいなかった。外国人 CAPS 患者では、肝機能障害に関連する有害事象は 4.1% (7/169 例) に報告され、うちトランスアミナーゼ上昇を発現した 1 例は、同日に C 型肝炎抗体陽性を発現したため重篤と判断された。なお、いずれの被験者も、その重症度は軽度又は中等度であり、無処置又は対症療法により治験薬投与を継続した。臨床検査の評価では、ベースライン後新たに ALT、AST が $\geq 3 \times$ ULN となった被験者がそれぞれ 4.1% (7/169 例)、3.0% (5/169 例) 報告されたが、ALT 又は AST が $\geq 3 \times$ ULN と同時に総ビリルビンが $\geq 1.5 \times$ ULN となった被験者はいなかった。

⑩自己免疫反応 : anakinra、rilonacept ともに米国添付文書には自己免疫反応に関する記載はなかった。本剤の CAPS 患者を対象とした臨床試験においても自己免疫反応は報告されていない。

以上、類薬も含め情報が限定されているが、本剤が投与された日本人及び外国人 CAPS 患者でこれらの事象の発現により投与中止に至った被験者はなく、最新の定期的安全性報告 (periodic safety report, PSUR) ではいずれの事象もリスクレベルの増加は認められていない。

機構は、感染症は本剤投与中に発現しうる最多かつ重要な有害事象であり、本剤による IL-1 β 機能の阻害作用により、免疫反応を低下させるおそれがあること、一部の患者 (国内患者 2/19 例、海外患者 10/169 例) においては重篤な感染症の発現が認められていること、本剤はステロイド薬や免疫抑制剤と併用される場合もあることを鑑みると、本剤投与前及び投与中においては、感染症の発現に關し慎重な経過観察を行う必要があると考える。また、本剤使用下における感染症の特徴、及び対応策に関しては、継続的に情報収集を行い

臨床現場へ情報提供する必要があると考える。潜在性結核に対する本剤投与の影響に関しては不明であるが、本剤の作用機序を鑑みると、他の生物製剤同様に潜在性結核再燃のリスクを増大させる可能性が否定できないため、本剤投与前には結核感染に関する十分な評価が必要と考える。以上を踏まえて、結核も含め、重篤な感染症については、添付文書等において、他の生物製剤と同様の厳重な注意喚起を行う必要があると考える。

一方、本剤投与と悪性腫瘍発現の関連については現時点においては不明であるが、免疫機能を担う IL-1 β を阻害することで悪性腫瘍の危険性を増加させる可能性は否定できないと考えられること、本剤は長期にわたって使用されると想定され、特に投与対象としては幼小児患者が多いと考えられることから、製造販売後調査の中で継続的な情報収集が必要と考える。

また、肝機能障害については、国内 CAPS 患者を対象とした D2308 試験（48 週まで）では報告されていないが、海外 CAPS 患者併合データでは、症例数の少ない現状でも報告されており、製造販売後調査で本薬との関連性について慎重に検討する必要があること、好中球減少、高コレステロール血症は抗 IL-1 製剤のクラスエフェクトの可能性も考えられることから、同じく製造販売後調査において、その発現傾向を注視していく必要があると考える。

本剤の CAPS 患者における安全性情報は非常に限られていることから、他の抗 IL-1 製剤及び他疾患に適用時の情報等も含め、今後も継続的な検討を行い、臨床現場へ情報提供する必要があると考える。

さらに、機構は、CAPS はフェノタイプにより症状の重症度が異なることから、フェノタイプ別での安全性に差異が認められないか、特に、最も注意すべき有害事象である感染症の発現リスクに差異が認められないか、説明するよう求めた。

申請者は、国内 D2308 試験（コア期）において MWS 及び NOMID の各フェノタイプで認められた有害事象の発現率はそれぞれ 85.7%（6/7 例）及び 100%（12/12 例）であったこと、全体で 2 例以上で認められた有害事象のうち、特定のフェノタイプでのみ認められたものは「尋麻疹」及び「高血圧」であり、いずれも NOMID でのみ 2 例発現し、その他の有害事象は MWS においても NOMID においても認められたことを説明した。また、海外臨床試験併合データ（A2102、D2304、D2306 試験）においては、FCAS、MWS、MWS/NOMID 及び NOMID の各フェノタイプで認められた有害事象の発現率はそれぞれ 80.6%（25/31 例）、96.1%（99/103 例）、100%（20/20 例）及び 92.9%（13/14 例）であったこと、MWS の治療薬暴露期間が他のフェノタイプより長いことから、解釈には留意が必要であるが、発熱、腹痛、頭痛、関節痛、嘔吐の発現率は、MWS と比べて NOMID 又は MWS/NOMID で高く、比較的よくみられた有害事象のうち、CAPS で最も重症である NOMID だけで報告された事象はなかった旨を説明した。

さらに、申請者は、国内 D2308 試験において、投与 48 週までに認められた有害事象のうち、SOC で「感染症および寄生虫症」に属し、全体で 2 例以上に発現した有害事象の発現例数及び発現率をフェノタイプごとに表 21 のとおり示した上で、D2308 試験の症例数が少ないために厳密な比較は困難であるが、日本人 CAPS 患者集団の事象名（PT）別ではフェノタイプ間で発現した事象の頻度に違いが認められた一方、SOC 「感染症および寄生虫症」全体として有害事象の発現頻度に明確な差は認められなかった旨を説明した。

表 21 SOC 「感染症および寄生虫症」に属する有害事象発現例数（国内 D2308 試験、全体で 2 例以上に発現）

	MWS n = 7	NOMID n = 12	合計 n = 19
SOC 合計	6 (85.7)	12 (100)	18 (94.7)
鼻咽頭炎	2 (28.6)	6 (50)	8 (42.1)
胃腸炎	3 (42.9)	3 (25)	6 (31.6)
上気道感染	1 (14.3)	5 (41.7)	6 (31.6)
中耳炎	0	2 (16.7)	2 (10.5)
副鼻腔炎	2 (28.6)	0	2 (10.5)

例数（%）、投与 48 週まで

また、海外臨床試験併合データにおいて、SOC 「感染症および寄生虫症」に属する比較的よく発現した有害事象（発現率 2%以上）の発現例数及び発現率をフェノタイプ別に表 22 のとおり示した上で、海外臨床試験併合データでは MWS の症例数が多く、かつ MWS の症例の治験薬暴露期間が他のフェノタイプの症例より長いために厳密な比較は困難であるが、PT 別ではフェノタイプ間で発現した事象の頻度に違いが認められた一方、SOC 「感染症および寄生虫症」全体として有害事象の発現頻度に明確な差は認められず、比較的よく発現した有害事象のうち、NOMID の症例だけで報告された事象は無かった旨を説明した。

表 22 「感染症および寄生虫症」に属する有害事象発現例数（海外臨床試験併合データ）

基本語	FCAS n = 31	MWS n = 103	MWS/NOMID n = 20	NOMID n = 14
有害事象合計	25 (80.6)	99 (96.1)	20 (100)	13 (92.9)
鼻咽頭炎	7 (22.6)	46 (44.7)	5 (25)	4 (28.6)
鼻炎	1 (3.2)	24 (23.3)	6 (30)	3 (21.4)
上気道感染	1 (3.2)	23 (22.3)	3 (15)	0
気管支炎	4 (12.9)	14 (13.6)	1 (5)	2 (14.3)
胃腸炎	1 (3.2)	15 (14.6)	1 (5)	1 (7.1)
咽頭炎	0	11 (10.7)	3 (15)	0
インフルエンザ	1 (3.2)	9 (8.7)	1 (5)	1 (7.1)
口腔ヘルペス	2 (6.5)	8 (7.8)	1 (5)	0
尿路感染	1 (3.2)	8 (7.8)	0	0
扁桃炎	1 (3.2)	5 (4.9)	2 (10)	0
耳感染	1 (3.2)	2 (1.9)	1 (5)	2 (14.3)
副鼻腔炎	2 (6.5)	2 (1.9)	2 (10)	0
ウイルス性胃腸炎	4 (12.9)	1 (1.0)	0	0
ウイルス感染	0	3 (2.9)	2 (10)	0
急性扁桃炎	0	4 (3.9)	0	0
蜂巣炎	1 (3.2)	3 (2.9)	0	0
H1N1 インフルエンザ	0	2 (1.9)	0	2 (14.3)
中耳炎	0	3 (2.9)	0	1 (7.1)

例数（%）、

以上の結果から、申請者は、これまでに集積されている国内外の CAPS 患者で発現した全有害事象及び感染症に係る有害事象について、その頻度にフェノタイプ間の明確な差は認められず、特定のフェノタイプにおいて安全性上の懸念は示唆されていない旨を説明した。

機構は、現時点では、上記の回答を了承するが、フェノタイプ別での安全性プロファイルについては、製造販売後調査等において、各フェノタイプの病態の特性等も踏まえながらさらに検討する必要があると考える。

次に、機構は、本剤投与による CRP の抑制に伴い感染の初期症状等が抑制される可能性について、感染症を発現した具体的な事例にもとづいて説明を求めた。

申請者は、国内 D2308 試験では、48 週までに 19 例中 2 例の被験者に計 4 件の重篤な感染症が報告されたが、2 例とも初期症状として発熱がみられ、感染症と診断されており、そのうち 1 例はエプスタイン・バーウイルス感染時に CRP や SAA が測定され上昇が確認されていること、海外臨床試験併合データ (A2102, D2304, D2306 試験) では、169 例中 10 例 (5.9%) に計 12 件の重篤な感染症が報告され、そのうち 7 例においては発熱が認められ、感染症と診断されていること、また、国内外のいずれの被験者も、感染症発現後の適切な処置により、本剤の投与継続が可能であったことを説明した。

以上より、申請者は、本剤投与中に重篤な感染症が発現した被験者のほとんどで発熱が認められ、また CRP 等の炎症マーカーの増加も認められたことから、感染に対する生理的炎症反応は維持されていたものと考えるが、感染に対する炎症反応が抑制される可能性は否定できないため、本剤により感染に対する炎症反応が抑制される可能性があること及び本剤投与中は患者の状態を十分に観察する必要がある旨を添付文書で注意喚起する予定である旨を説明した。

機構は、上記の回答をおおむね了承するが、同様に CRP を抑制する抗 IL-6 製剤では感染の初期症状の抑制が示唆されており、本剤投与においても、IL-1 機能阻害が CRP 及び発熱等を抑制し、感染初期症状を鈍くしている可能性は否定できないため、本剤投与中には十分な監視が必要と考える。また、添付文書での注意喚起については現時点では妥当なものと考えるが、今後、集積される情報を踏まえて、注意喚起の適切性を適宜見直す必要があると考える。

3) 年齢の影響について

機構は、本剤は乳児又は 2 歳未満の幼児への使用も想定されることから、重篤な副作用（感染症等）の年齢別の発生傾向等を踏まえて、当該患児に対し本剤を投与するリスク・

ベネフィットバランスについて、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

安全性については、国内 D2308 試験に組み込まれた年齢区分（2 歳以上 7 歳未満、7 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上）ごとの症例数及び有害事象（全体で 2 例以上で発現したもの）の発現状況は表 23 のとおりであり、いずれの年齢区分においてもすべての症例で有害事象が発現し、また、全体で 2 例以上の症例に発現した有害事象で 2 歳以上 7 歳未満の年齢区分のみで発現したものは認められなかった。また、2 歳以上 7 歳未満の年齢区分の 5 例の症例において、重篤な有害事象が 2 例に 4 件（パルボウイルス感染、エプスタイン・バーウイルス感染及びムンプス性髄膜炎 1 例、肺炎 1 例）発現したが、いずれも入院加療により回復し、本剤の投与を継続した。

表 23 国内 D2308 試験で全体で 2 例以上に発現した有害事象（年齢区分ごと）

基本語	2 歳以上 7 歳未満 n = 5	7 歳以上 12 歳未満 n = 3	12 歳以上 16 歳未満 n = 3	16 歳以上 n = 8
合計	5 (100)	3 (100)	3 (100)	8 (100)
鼻咽頭炎	3 (60)	0	1 (33)	4 (50)
胃腸炎	1 (20)	3 (100)	0	2 (25)
上気道感染	3 (60)	1 (33)	1 (33)	1 (13)
咳嗽	0	1 (33)	0	2 (25)
鼻漏	0	1 (33)	0	2 (25)
蕁麻疹	2 (40)	0	0	1 (13)
上腹部痛	0	1 (33)	0	1 (13)
下痢	0	0	1 (33)	1 (13)
口内炎	0	1 (33)	1 (33)	0
中耳炎	1 (20)	0	0	1 (13)
副鼻腔炎	0	0	2 (67)	0
アレルギー性咳嗽	0	0	0	2 (25)
口腔咽頭痛	0	0	0	2 (25)
ざ瘡	0	0	0	2 (25)
皮膚乾燥	1 (20)	0	1 (33)	0
紅色汗疹	0	2 (67)	0	0
高血圧	0	0	1 (33)	1 (13)
例数 (%)				

また、海外臨床試験併合データ（A2102、D2304、D2306 試験）における年齢区分ごとの有害事象の発現率は、2 歳以上 7 歳未満で 100% (11/11 例)、7 歳以上 12 歳未満で 93.3% (14/15 例)、12 歳以上 16 歳未満で 89.5% (17/19 例)、16 歳以上で 93.5% (116/124 例) であった。2 歳以上 7 歳未満では鼻咽頭炎及び鼻炎（各 45.5%）の発現率が最も高く、次いで上気道感染及び嘔吐（各 36.4%）の順に高かった。7 歳以上 12 歳未満では発熱及び鼻炎（各 33.3%）の発現率が最も高く、次いで頭痛及び口腔咽頭痛（各 26.7%）の順に高かった。12 歳以上 16 歳未満では鼻咽頭炎（36.8%）の発現率が最も高く、次いで頭痛、下痢、腹痛（各 26.3%）の順に高かった。16 歳以上では、鼻咽頭炎（37.9%）の発現率が最も高く、次いで頭痛（23.4%）、鼻炎及び上気道感染（各 16.1%）の順であった。比較的よくみられた有害事象で、2 歳以上 7 歳未満の被験者だけで報告された事象はなく、また重篤な有害事

象の発現も 2 歳以上 7 歳未満の被験者で特に発現率が高い傾向はなかった。また、2 歳以上 7 歳未満の年齢区分の 11 例の症例において、重篤な有害事象が 3 例に 5 件（扁桃炎 1 例、虫垂炎及び腹部膿瘍 1 例、気管支炎及び H1N1 インフルエンザ 1 例）発現したが、いずれも入院加療により、本剤の投与を継続した。

有効性については、これらの 2 歳以上 7 歳未満の症例について、国内の 5 症例はいずれも本剤の投与により CAPS 症状の完全寛解が認められ、海外の 11 症例においては 8 例において CAPS 症状の完全寛解が認められた。

なお、海外において、生後 28 日以上、4 歳以下の CAPS 患者を対象とした非盲検多施設共同試験（D2307 試験）を現在実施中であるが、現時点では結果は得られていない。また、類薬においても、anakinra を NOMID 患者 10 例に対して投与したレトロスペクティブ研究報告（Neven et al. *Arthritis Rheum.* 62: 258-267, 2010）において、投与開始時に生後 3~4 カ月の乳児であった 2 例が含まれており、当該患者では重度の感染症は認められなかつた旨の報告がある以外、2 歳未満の幼児に対する使用報告はない。

以上より、現時点においては、本剤の安全性に関し年齢別で注目すべき違いは認められず、本剤のリスク・ベネフィットバランスは、2 歳以上 7 歳未満の患児においても、7 歳以上の CAPS 患者と大きく異なると考える。一方、2 歳未満の患児等における本剤の安全性情報は限られており、本剤の投与を発症早期又は症状が悪化する前に開始することにより期待される臨床症状の進展阻止等のメリットを勘案しても、現時点において当該患児におけるリスク・ベネフィットバランスについて結論することは困難と考える。

機構は、本剤のリスク・ベネフィットバランスに関し年齢別で注目すべき違いは認められないと考えるが、乳幼児等比較的低年齢の患児における本剤投与の安全性に関しては現時点では十分な情報は得られていないこと、また、比較的低年齢の患児が組み入れられた国内 D2308 試験（2 歳児 1 例、3 歳児 1 例、4 歳児 2 例、6 歳以上 15 例）では、重篤な有害事象が認められた 3 例中 2 例は 4 歳の患児（いずれも重篤な感染症）であったことを鑑みると、製造販売後においては、低年齢患児を含めた本剤の安全性情報を十分収集し、現在実施中である海外試験から得られた情報も含め、臨床現場へ最新の情報提供を行っていく必要があると考える。

（6）本剤の使用医師について

機構は、本剤の使用を、CAPS の診断及び治療に精通した医師に制限する必要はないか、また、地方等で専門医以外が使用せざるを得ない状況が想定されるのであれば、使用医師のトレーニング等の支援体制を構築する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

CAPS は生後早期から発症する稀な疾患であることから、以下のア)～エ) のようなごく

限られた医師によって診断及び治療が行われていると予想され、本剤を使用する医師も同様に限定されると考える。

- ア) リウマチ専門医がいる施設に所属する小児科専門医
- イ) 小児科専門医がいる施設に所属するリウマチ専門医
- ウ) 小児科専門医又はリウマチ専門医であり、日本小児リウマチ学会会員である医師
- エ) CAPS の治療経験がある医師

なお、地方等でア)～エ)以外の医師が使用せざるを得ない状況も想定され得るが、その場合においても、CAPS 患者に本剤が適切に投与されるためには、①上記ア)～エ)の医師らにより CAPS と診断された患者に、②その診断をした医師により本剤の初期導入治療（用量調節）が行われ、③症状が安定した時点でア)～エ)以外の医師による維持治療が可能になり、④維持治療時に用量調節が生じた場合は、初期導入治療を行った医師と相談の上、用量調節を行う、という流れで本剤が使用されることが望ましいと考える。したがって、今後作成する予定の本剤の CAPS 治療に対する使用指針にその旨を記載し、診断及び初期導入治療等の用量調節はア)～エ)に該当する医師で行われるよう周知させる予定である。

機構は、CAPS の診断及び治療に精通した専門医が非常に限られており、ア)～エ)に該当する医師のいない地方在住の患者について考えれば、維持治療時においては、患者の居住地の医師による本剤の使用もやむを得ないと考えるが、その場合にはその医師が本剤による CAPS の治療経験がある医師による適切な教育を受け、CAPS 治療に係る一定の知識を有すること、本剤の適正使用のために必要な知識を有すること及び専門医との連携が十分にとられることが必要であると考える。使用医師のトレーニング等の支援の実施に際しては、関連学会とも連携し適切な専門的トレーニング及びその実効性が担保されるよう期することが必要と考える。また、CAPS の診断基準が明確になっておらず、CAPS の診断・治療を行った経験を有する医師は非常に限られていることから、リウマチ等の専門医による本剤の使用に当たっても、本剤による CAPS の治療を行った経験のある医師と十分に連携が図られることが望ましいと考える。

(7) 製造販売後の安全対策について

機構は、提出された資料及び回答等を踏まえれば、本剤の安全性プロファイルは許容可能と考える。しかしながら、国内臨床試験で検討された症例数は非常に少なく、海外においても CAPS 患者に対する本剤の使用経験は限られ、特に長期使用時の安全性に関する情報は乏しいこと、重篤な感染症、悪性腫瘍等の副作用が発現する可能性を否定できず、また、CAPS 患者の多くは臓器や免疫機能の未発達な小児であることから、本剤の投与に際し

ては注意深く患者の状態を観察することが重要であり、製造販売後には投与患者全例を対象とする特定使用成績調査（長期使用）を実施し、CAPS 患者における安全性プロファイルを更に把握できるよう、可能な限り情報を集積する必要があると考える。

また、本剤の投与に際してはリスク・ベネフィットが慎重に判断され、適正使用が遵守されることが重要と考えるため、本剤に関する十分な知識と CAPS 治療の経験をもつ医師に本剤の使用を限定することが適切であり、本剤の適正使用が推進されるよう、医師等の医療関係者に対する詳細な資料の提供、リスク・ベネフィットを適切かつ分かりやすく記載した患者向け解説書等の作成、製造販売後に得られた情報のインターネット等による逐次公表等により、医療関係者及び患者への適切かつ迅速な情報提供がなされる必要があると考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1-1、5.3.5.2-1、5.3.5.2-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（臨床検査の採血に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、CAPS における各フェノタイプに対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本邦において CAPS に対する十分に有効な治療法がない現状において、本剤は IL-1 β 機能の阻害による新たな治療法を提供するものであり、臨床的意義があると考える。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、類似の症状を有する疾患との鑑別を行い、さらにリスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、製造販売後には感染症等の発現をフォローできる長期特定使用成績調査等を実施し、得られた情報等を逐次医師、患者等に対して提供していく必要があると考える。

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

差し支えないものと考える。

審査報告（2）

平成 23 年 8 月 9 日

I. 申請品目

[販売名]	イラリス皮下注用 150 mg
[一般名]	カナキヌマブ（遺伝子組換え）
[申請者名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 1 月 27 日

II. 審査内容

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

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）製造販売後調査等について

機構は、本申請については臨床試験において検討された症例数が非常に少ないと想定され、感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられること、CAPS 患者の多くは小児であり長期にわたる使用が想定されることなどから、未知の事象も含め CAPS 患者の安全性プロファイルを更に把握できるよう、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投与症例全例を対象とした長期特定使用成績調査を実施すべきと判断し、具体的な調査計画を立案するよう申請者に求めた。また、本調査の中で、CAPS 患者の予後に大きく影響すると考えられる腎障害、難聴等に係る長期使用時の有効性プロファイルについても情報収集が可能となるよう計画することを求めた。

申請者は、投与症例全例を対象とした長期特定使用成績調査において、①感染症、結核、重度の注射部位反応、悪性腫瘍、脱髓性疾患、好中球減少症、高コレステロール血症、肝機能障害の発現状況を重点調査項目として、使用実態下での有害事象の発現状況を確認すること、②CAPS のフェノタイプ、年齢、anakinra、rilonacept 等を含む前治療歴、本剤の用量（增量の有無）等の因子別に検討できるよう安全性及び有効性に係る情報を収集すること、③観察期間は 2 年間とし、重篤な感染症や悪性腫瘍等の発現並びに聴覚障害、視覚障害、腎機能障害、関節機能障害等の症状の評価について更に情報を収集するため、本剤の投与開始後 2 年の時点で本剤の投与を継続している症例については投与開始 5 年後までの追跡調査も行うことなどを説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

III.総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量の下で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]	以下のクリオオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症状候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患
[用法・用量]	通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを8週毎に皮下投与する。 十分な臨床的効果（皮疹及び炎症症状の寛解）がみられない場合には適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では8mg/kg、体重40kgを超える患者では600mgとする。 最高用量まで增量し、8週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を4週間まで短縮できる。 なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。
[承認条件]	国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。