

本資材の医薬品リスク管理計画(RMP)の追加のリスク最小化活動は、承認条件の解除に伴い2023年3月に終了しました。

クリオピリン関連周期性症候群
(cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS)治療における

イラリス[®]皮下注射液150mgの 使用指針

2024年6月版

ヒト型抗ヒトIL-1 β モノクローナル抗体 薬価基準収載

イラリス[®]皮下注射液 150mg カナキマブ(遺伝子組換え)
注射液

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 注意一医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。また、本剤の投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2、2.1、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 1.2 敗血症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な感染症の患者[感染症が悪化するおそれがある。][1.1、1.2、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 2.2 活動性結核の患者[症状が悪化するおそれがある。][8.3、9.1.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

使用指針作成にあたって

本使用指針は、クリオピリン関連周期性症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome)〔以下、CAPS〕の治療にあたり、炎症病態を十分に把握し、イラリス®皮下注射液150mg〔以下、イラリス〕〔一般名:カナキマブ(遺伝子組換え)〕の使用を適切に行うことで、その効果を引き出し、安全性に係るリスクを極力軽減させることを目的として作成いたしました。

イラリスを処方する際には、後述する的確な鑑別診断を行った上で診断を確定し、治療中には投薬時の反応や感染症の併発等に十分な注意を払いつつ、安全性を確保することを最優先に治療を行っていただきたいと思えます。

臨床試験において、イラリスはCAPSの炎症病態を高い頻度で抑制しましたが、一方、CAPSの発症頻度は低く、イラリスによりCAPSの治療が行われた患者数はきわめて少数です。そのため、いまだ明らかになっていない問題が生じる可能性もあります。まずは、本使用指針を十分に理解した上で、イラリスによるCAPSの治療を行っていただきますようお願いいたします。

監修*：横田 俊平

(横浜市立大学 名誉教授)

原 寿郎

(九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野)

平家 俊男

(京都大学大学院医学研究科 発生発達医学講座 発達小児科学)

*2014年7月時点の監修医師所属施設。

目次

はじめに	4
1. CAPSの定義とフェノタイプ分類	5
2. CAPSにおけるIL-1 β の薬理作用	7
3. CAPSの診断	8
4. イラリスの作用機序	12
5. イラリスの効能又は効果と用法及び用量	13
1) 効能又は効果	13
2) 用法及び用量	14
6. 安全性に関する検査・測定項目と注意事項等	17
1) 本剤投与開始前の検査	18
2) 本剤投与中の検査	19
3) 本剤投与中の患者で注意すべきこと	19
4) 予防接種	20
5) 併用薬	20
7. 注意を要する患者への投与	21
8. その他の留意点	21
9. 参考資料	22
1) CAPSの臨床的特徴	22
2) 治療効果判定項目と増量(又は追加投与)判定項目	23
3) 投与方法	24
4) 投与液量一覧表	25
5) 国内臨床試験での用法・用量	27
6) 最高用量の8週毎投与でも再燃した場合	28
7) 体重40kg以下から40kgを超えた場合の投与量	29
8) 海外臨床試験での用法・用量	30
9) 副作用の発現状況	33
参考文献	35

はじめに

イラリスは、ノバルティス社が創製したヒトIL-1 β に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体〔一般名：カナキヌマブ（遺伝子組換え）〕製剤です。米国及び欧州では2009年にCAPSの治療薬として承認され、日本においても2011年9月に同治療薬として承認されました。2016年12月には既存治療で効果不十分な家族性地中海熱（FMF^{*}）、TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）及び高IgD症候群（HIDS）（メバロン酸キナーゼ欠損症（MKD））の3疾患の効能又は効果が追加されました。2018年7月には、既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎（SJIA^{*}）に対する効能又は効果が追加されました。

イラリスは、臨床試験成績でこれらの患者での有効性が確認されていますが、適正使用と安全性の確保を十分に行う必要がある薬剤です。また、これらの疾患は大変稀な疾患であり、その診断や治療に高度な専門性を要すると考えられます。そのため、イラリスの投与は、イラリスによる治療を行った経験のある医師^{注1)}と十分に連携しながら、以下に示す医師らにより適切に行われることが望まれます。

1. 小児科専門医またはリウマチ専門医、かつ日本小児リウマチ学会会員
2. リウマチ専門医がいる施設に所属する小児科専門医
3. 小児科専門医がいる施設に所属するリウマチ専門医
4. クリオピリン関連周期性症候群、家族性地中海熱、TNF受容体関連周期性症候群もしくは高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）の治療経験がある医師

しかしながら、全国に散在するこれらの疾患患者に対応するため、上記以外の医師がイラリスを使用せざるを得ない状況も想定されます。そのような場合においては、イラリス皮下注射液150mgの医療関係者向け資材の配布と医薬情報担当者による製剤説明により、これらの疾患の治療及びイラリスの適正使用の知識を得た医師であれば使用することが可能ですが、診断及びイラリスの最初の維持用量の決定が上記医師により行われた上で、上記医師と相談できる環境下で治療をすすめていただくことが必要です。（なお、本要件のみ該当する医師は、イラリスの維持治療のみ可能となります。）

特に、投与量の調節には細心の注意を払っていただきますようお願いいたします。

さらに、イラリスは、下記要件の両方を満たす施設でのみ使用が可能となります。

1. 重篤な感染症、アナフィラキシー等に対する緊急処置が実施可能な医療機関であること
2. 上記の医師要件に示す専門的知識及び経験のある医師が在籍すること

CAPS：クリオピリン関連周期性症候群（Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome）

FMF：Familial Mediterranean Fever

TRAPS：TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome

HIDS：Hyper IgD Syndrome、MKD：Mevalonate Kinase Deficiency

SJIA：Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

※ 5. 効能又は効果に関連する注意

〈家族性地中海熱〉

5.1 コルヒチンによる適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

〈全身型若年性特発性関節炎〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

注1)イラリスのCAPS治験実施施設は、横浜市立大学附属病院 小児科、京都大学医学部附属病院 小児科、九州大学病院 小児科の3施設です。

1. CAPSの定義とフェノタイプ分類

CAPSとは、新生児期あるいは幼児期より発症し、生涯を通じて多様な炎症症状が繰り返し生じる慢性自己炎症疾患群の一つです。

CAPSは、その臨床症状から家族性寒冷自己炎症症候群(familial cold autoinflammatory syndrome: FCAS)、マックル・ウェルズ症候群(Muckle-Wells syndrome: MWS)及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患(neonatal-onset multisystem inflammatory disease: NOMID^{注2)})の3つのフェノタイプに分類されます。現時点ではフェノタイプを決定する要因は解明されていないことより、これら3つのフェノタイプは病因が同一の一つの疾患群としてまとめ、「CAPS」と総称しています。いずれのフェノタイプも、インターロイキン(Interleukin: 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ます。このIL-1 β の過剰産生には、身体内で病原体や危険信号の細胞内センサーとして自然免疫防御機構に関与するNALP3蛋白^{注3)}の一部、クリオピリンをコードするNALP3遺伝子変異の関与が、最近明らかとなりました^{1, 2)}。

注2) NOMIDを慢性乳児期発症神経皮膚関節症候群(chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome: CINCA)と表記することもあります。本書では統一してNOMIDを用いることにします。

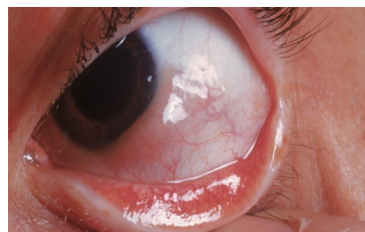
注3) NALP3(NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3): NLRP3(Nod leucine-rich-repeat and pyrin domain-containing protein 3)と略されることもあるクリオピリンをコードしている遺伝子です。クリオピリンは、病原菌等の刺激により他の蛋白質とインフラマソームと呼ばれる複合体を形成し、カスパーゼ-1を活性化してIL-1 β の前駆体を活性型IL-1 β に変換します。

1) Hentgen, V. et al.: Intrafamilial variable phenotypic expression of a CIAS1 mutation: from Muckle-Wells to chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. *J. Rheumatol.* 32(4), 747-751, 2005

2) Maksimovic, L. et al.: New CIAS1 mutation and anakinra efficacy in overlapping of Muckle-Wells and familial cold autoinflammatory syndromes. *Rheumatology(Oxford)* 47(3), 309-310, 2008

表1：フェノタイプ分類

重症度 ←————→		
軽症	重症	
FCAS ³⁾	MWS ⁴⁾	NOMID ⁵⁾
<ul style="list-style-type: none"> ◆寒冷曝露により発疹、発熱、関節痛等の炎症発作を繰り返し発現する ◆常染色体優性遺伝 ◆炎症反応の持続時間は短い(24時間以内) ◆発作時に結膜炎がみられるが、難聴、眼窩周囲浮腫、リンパ節症、漿膜炎はみられない 	<ul style="list-style-type: none"> ◆寒冷又はストレスにより炎症症状が繰り返し発現する <ul style="list-style-type: none"> ・蕁麻疹様皮疹 ・結膜炎 ・関節痛 ・頭痛 ・発熱 等 ◆炎症反応は数日間持続する ◆感音性難聴、アミロイドーシスによる腎不全を来すことがある 	<ul style="list-style-type: none"> ◆生後間もなくから炎症症状が持続的かつ繰り返し発現する <ul style="list-style-type: none"> ・発熱 ・蕁麻疹様皮疹 ・無菌性髄膜炎、頭痛 ・視神経乳頭浮腫、視力障害 ◆時に以下の症状があらわれる <ul style="list-style-type: none"> ・関節障害、成長障害 ・水頭症 ・感音性難聴 ・精神運動発達障害 ・アミロイドーシス



3)Hoffman, H. M. et al.: Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. J. Allergy Clin. Immunol. 108(4), 615-620, 2001

4)Muckle, T. J. et al.: Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. Q. J. Med. 31, 235-248, 1962

5)Prieur, A. M. et al.: A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular(CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. Scand. J. Rheumatol. 16(Suppl. 66), 57-68, 1987

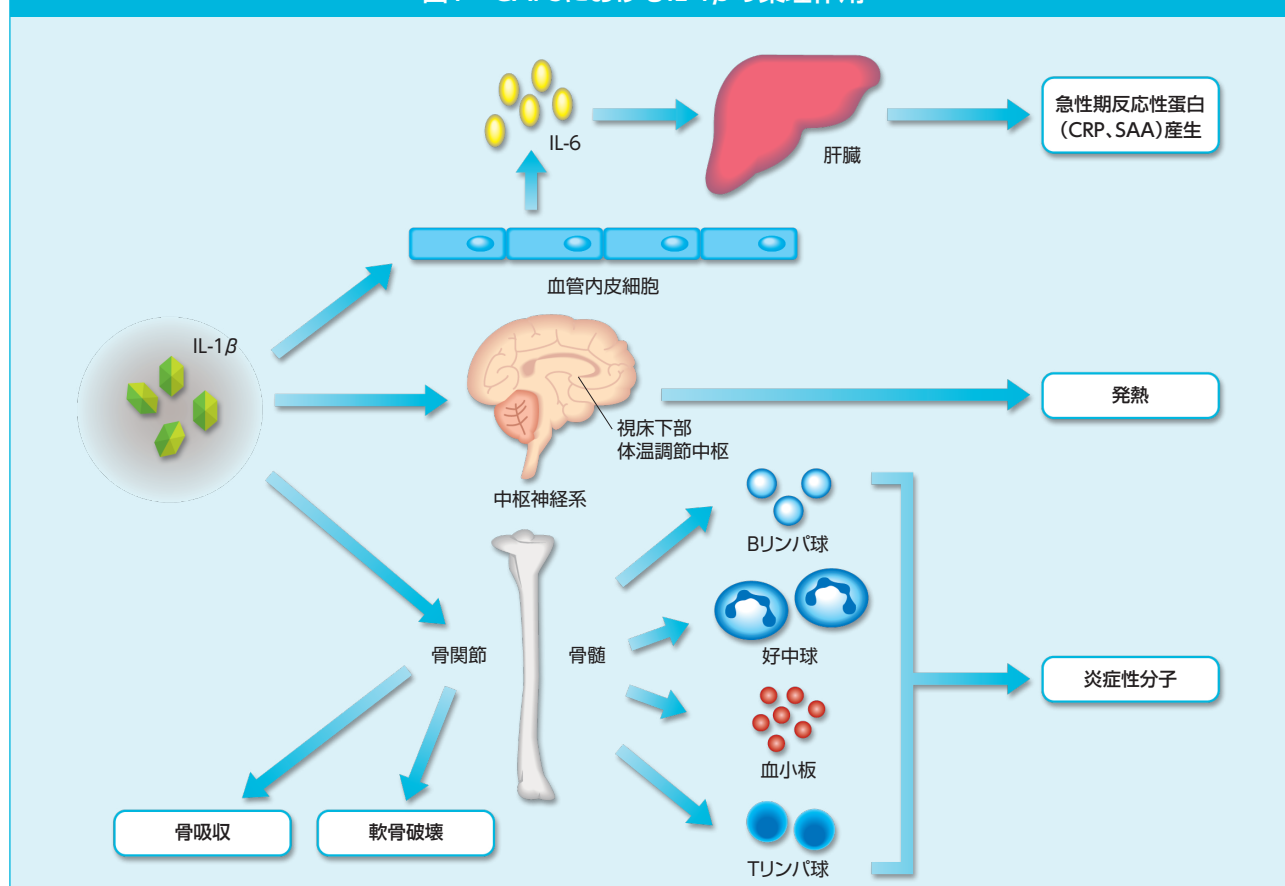
2. CAPSにおけるIL-1 β の薬理作用

IL-1 β は、生理的には炎症反応を引き起こす重要なサイトカインですが、過剰な産生により疾患が誘導されることがあり、その1つがCAPSです。過剰なIL-1 β が持続的に産生されるために、様々な組織、臓器に障害を起こすことから病態形成因子としてはたらいっています⁶⁻⁸⁾。

【IL-1 β の作用】

- ▶ **中枢神経系** : 発熱、食思不振、行動量の減少。
- ▶ **骨髄組織** : 骨吸収、軟骨破壊及び免疫細胞の産生と活性化、末梢血白血球の増加。
- ▶ **肝臓** : IL-6とともに肝細胞に作用して、急性期反応性蛋白であるCRP(C反応性タンパク)やSAA(血清アミロイドA)を産生する。IL-6の産生も促す。
- ▶ **血管内皮細胞** : 活性化を促し、接着因子やHLA class I分子の発現を促す。

図1：CAPSにおけるIL-1 β の薬理作用⁶⁾



文献6)より作図

6) Dinarello, C. A.: Blocking IL-1 in systemic inflammation. J. Exp. Med. 201 (9), 1355-1359, 2005

7) Dinarello, C. A.: The IL-1 family and inflammatory diseases. Clin. Exp. Rheumatol. 20(5 Suppl. 27), S1-S13, 2002

8) Simon, A. et al.: Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndrome. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 292(1), R86-R98, 2007

3. CAPSの診断

国内外ともに、確立したCAPSの診断基準はありません。

CAPSの診断において、最初のステップは臨床症状と検査所見からCAPSを疑うことが重要になります。また現時点では、CAPSの診断には、4ページ記載のイラリス治験実施施設等の専門医の助言が必要と思われます。

CAPSは、それぞれ症状の重症度の違いから、FCAS、MWS、NOMIDの3つのフェノタイプに分類されています。軽症型とされるFCASでは寒冷刺激による蕁麻疹様皮疹と発熱、結膜炎等を認めます。一方、MWSとNOMIDは発症時期の違いと各症状の重症度により分類されていますが明確な違いはありません。共通の臨床症状ならびに検査所見として以下の項目が挙げられます。これらの症状を認めた場合CAPSを疑い、4ページ記載のイラリス治験実施施設等の専門医に相談してください。

臨床症状

- 1)発症年齢 : 新生児期(NOMID)、乳幼児期(MWS)
- 2)発熱 : 持続性、特に寒冷期に発熱頻度・程度ともに悪化
- 3)皮膚症状 : 蕁麻疹様皮疹
- 4)神経症状 : 頭痛(無菌性髄膜炎)、視力障害、聴力障害(感音性難聴)

検査所見

- 1)炎症所見 : 非特異的炎症反応(特にSAAの上昇)
- 2)骨関節所見 : 長管骨の骨過形成障害
- 3)髄液所見 : 無菌性髄膜炎

診断の詳細に関しては、下記ページも参照ください。

- ◆各フェノタイプの特性(臨床症状) : 6ページ参照
- ◆NALP3遺伝子変異の有無 : 9ページ参照
- ◆炎症マーカーの検査値(CRP、SAA) : 9ページ参照
- ◆他の自己炎症疾患との鑑別 : 10、11ページ参照

【NALP3遺伝子変異の有無】

CAPS特有の臨床症状がみられるにもかかわらずNALP3の変異が確認できない患者が約3～4割程度存在するとの報告があります^{9, 10)}。

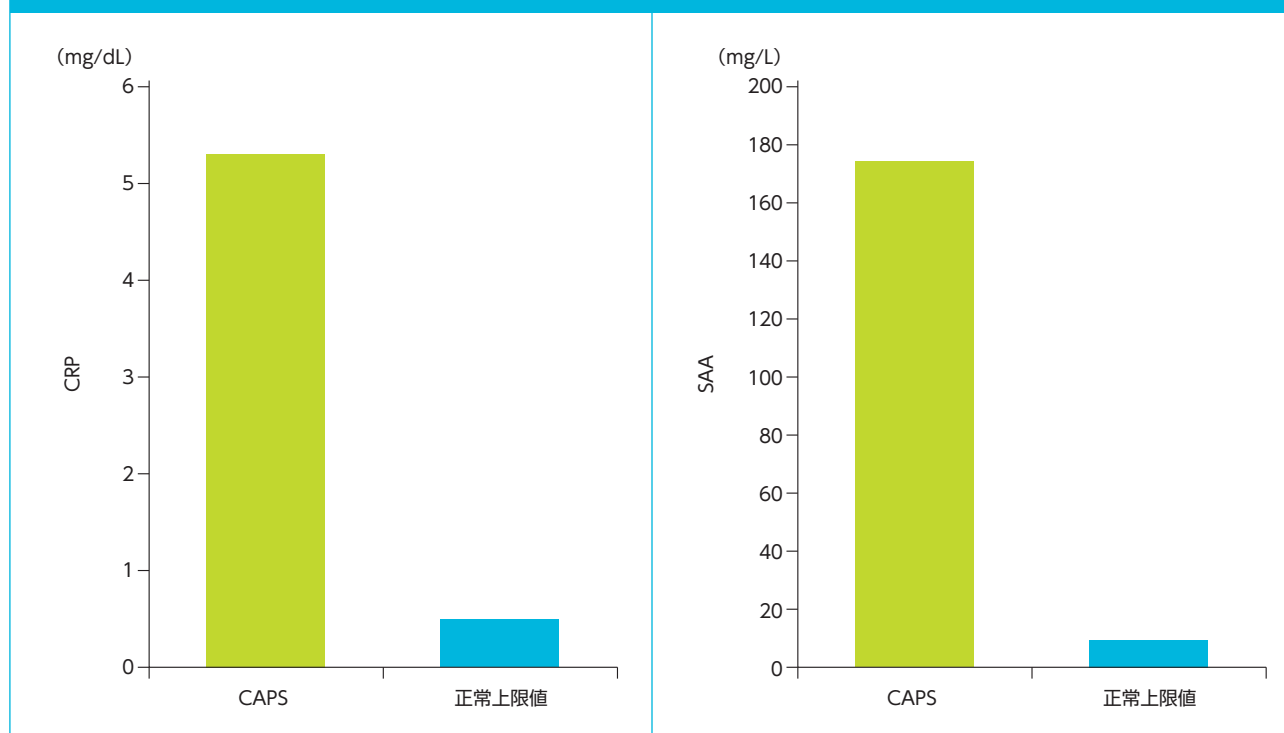
臨床試験において、NALP3の変異が確認できなかった患者に対してもイラリスが有効でした。

また、遺伝子変異が確認できない患者の一部は、体細胞モザイク(体細胞の遺伝子が突然変異を起こすことによって、1個体中に異なる遺伝子を持つ細胞が混在する状態)の可能性があると報告されています¹¹⁾。

【炎症マーカーの検査値】

CRP、SAAは活動性炎症のマーカーとなり、未治療のCAPS患者ではともに高値を示します。基準値は、わが国と欧米ではほぼ同一です。

図2：CRPとSAA:NOMID患者における平均値と一般的な正常上限値の比較⁹⁾



9)Goldbach-Mansky, R. et al.: Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. N. Engl. J. Med. 355(6), 581-592, 2006

10)Aksentijevich, I. et al.: The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel *C1A51* mutations in North American patients and a new cryopyrin model. Arthritis Rheum. 56(4), 1273-1285, 2007

11)Aksentijevich, I. et al.: Mutational analysis in neonatal-onset multisystem inflammatory disease: comment on the articles by Frenkel et al. and Saito et al. Arthritis Rheum. 54(8), 2703-2704, 2006

【他の自己炎症疾患との鑑別】

CAPS診断において、鑑別が必要な自己炎症性疾患(遺伝性周期性発熱症候群に属する代表的な疾患)は以下のとおりです。なお、各疾患の原因遺伝子はすべて異なります。

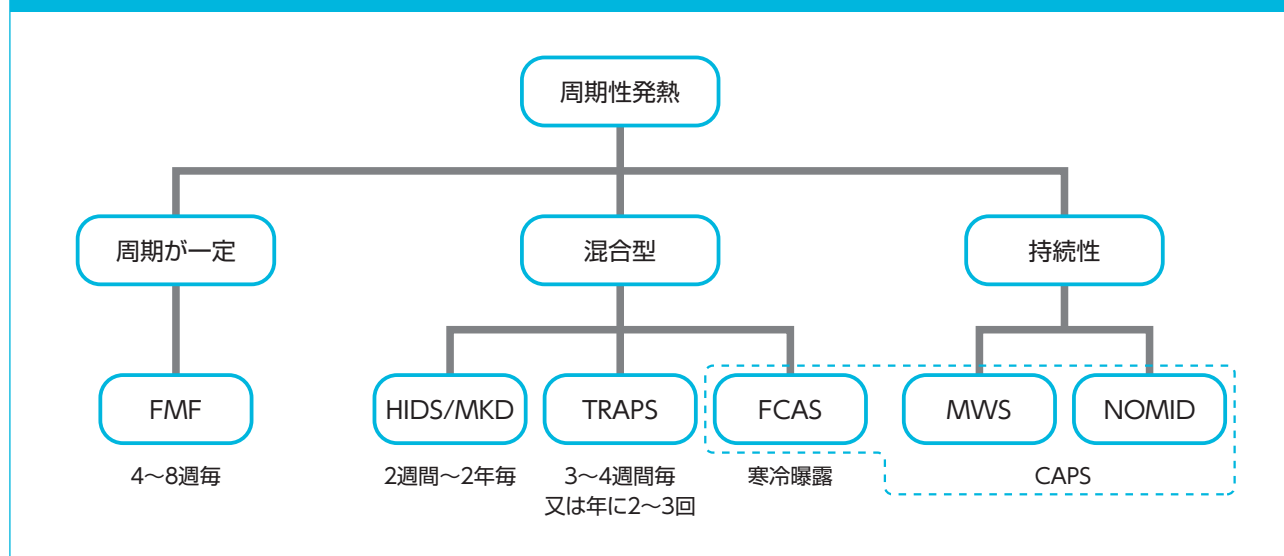
- ◆家族性地中海熱(FMF) : 腹痛を伴う無菌性腹膜炎及び胸膜炎がみられる。
- ◆TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS) : 腹痛、筋肉の“つり”(腓腹筋の痛み)がみられる。
- ◆高IgD症候群(HIDS/MKD) : 骨の病変がみられず丘疹が多い。

FMF = Familial Mediterranean Fever

TRAPS = tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome

HIDS/MKD = Hyper IgD Syndrome / Mevalonate kinase Deficiency

図3：周期性発熱の持続期間を基にした診断フロー¹²⁾



12) Wurster, V. M. et al.: Periodic Fever Syndromes. Pediatr. Ann. 40(1), 48-54, 2011から改変

表2：主な遺伝性周期性発熱症候群の臨床的特徴¹³⁻¹⁶⁾

	FMF	TRAPS	HIDS/MKD	CAPS
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体優性	常染色体劣性	常染色体優性
発症年齢	5歳前後	生後2週～53歳 (中央値：3歳)	<1歳	新生児・乳児期
発作の持続期間	数時間～3、4日	3日～数週間 (通常1週間以上)	4～8日	FCAS：1日以内 MWS：1～2日 NOMID：不定～ 持続的
発熱の程度	38～40℃	>38℃	>38℃(しばしば40℃超)	>38℃
腹痛	多い(腹膜炎)	比較的多い	多い	まれ
筋骨格系の症状	単関節炎 筋肉痛	筋肉痛 関節痛	関節痛	破壊性関節炎
胸痛	胸膜炎(しばしば片側)	あり	非常にまれ	なし
皮疹	まれ(<5%) 下肢の丹毒様皮疹	比較的多い 部位は全身 性状は丹毒性皮疹 紅斑、斑状出血病変など	多い(<90%) 種々の斑状丘疹～丘疹	尋麻疹様皮疹
他の徴候	精巣漿膜炎 心外膜炎 睪丸痛 脾腫 血尿	結膜炎 眼周囲の浮腫 嘔吐	頭痛 頸部リンパ節腫脹 肝脾腫 下痢、嘔吐 精神発達遅滞 小脳失調 発育不全 ミオパチー 白内障	感音性難聴 寒冷過敏 骨変形 成長障害 髄膜炎 眼症状(乳頭浮腫、ブドウ 膜炎、脈絡網膜炎、視神 経萎縮、視力低下)
アミロイドーシス	あり	あり	非常にまれ	あり
遺伝子	<i>MEFV</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>MVK</i>	<i>NLRP3(CIAS1)</i>
蛋白	pyrin	TNFR1	mevalonate kinase	cryopyrin

13) 金兼弘和ほか：自己炎症性症候群 (autoinflammatory syndrome) と遺伝子異常. リウマチ科 38(4), 370-379, 2007

14) 原寿郎：原因不明の発熱と自己炎症性疾患, 日本臨牀 69(9), 1679-1689, 2011

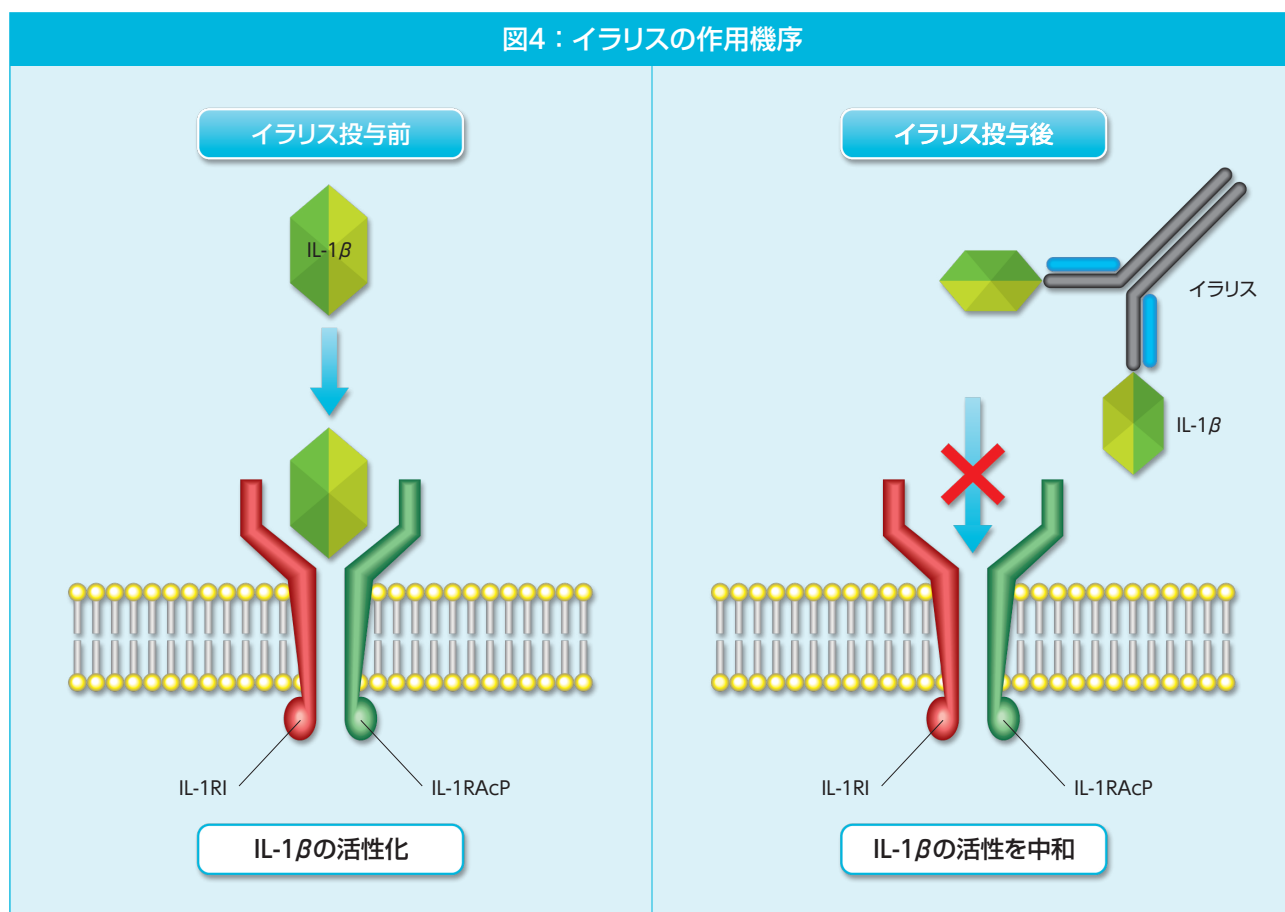
15) 楠原浩一：自己炎症性疾患の診断と治療. 小児感染免疫 22(1), 43-51, 2010

16) 横田俊平ほか：どのような症状をみたら自己炎症症候群を疑うか?. 小児科臨床 61(6), 1103-1111, 2008

以上より作成

4. イラリスの作用機序

イラリスはIL-1 β に結合してIL-1 β の受容体への結合を阻害し、その活性を中和することにより、IL-1 β の持続的な過剰産生による慢性的な炎症反応や炎症による進行性の組織障害を抑制します^{17, 18)}。



文献17, 18)から作図

- 17) Alten, R. et al.: The human anti-IL-1 β monoclonal antibody ACZ885 is effective in joint inflammation models in mice and in a proof-of-concept study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis. Res. Ther.* 10(3), R67, 2008
- 18) Church, L. D. et al.: Canakinumab, a fully-human mAb against IL-1 β for the potential treatment of inflammatory disorders. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 11(1), 81-89, 2009

5. イラリスの効能又は効果と用法及び用量

イラリス電子添文 2021年11月改訂(第2版)より抜粋

4. 効能又は効果

○ 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

6. 用法及び用量

〈クリオピリン関連周期性症候群〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ(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。

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

なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤の至適用量は患者の体重及び臨床症状によって異なり、投与量は患者毎に設定する必要がある。

7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈クリオピリン関連周期性症候群、高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱)

7.3 投与は1回2mg/kg又は150mgの低用量から開始し、十分な効果がみられない、もしくは再燃がみられた場合に限り、下図(16ページ)を参考に投与量の増量を行うこと。[17.1.1、17.1.5参照]

1) 効能又は効果

クリオピリン関連周期性症候群の3つのフェノタイプが適応になります。

- 家族性寒冷自己炎症症候群(familial cold autoinflammatory syndrome: FCAS)
- マックル・ウェルズ症候群(Muckle-Wells syndrome: MWS)
- 新生児期発症多臓器系炎症性疾患(neonatal-onset multisystem inflammatory disease: NOMID)

ただし、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する使用経験はありません。

2)用法及び用量(クリオピリン関連周期性症候群の場合)

カナキマブ(遺伝子組換え)[以下、本剤]の至適用量は患者の体重及び臨床症状によって異なるため、投与量は患者毎に設定する必要があります。投与は1回2mg/kg又は150mgの低用量から開始し、十分な効果がみられない、もしくは再燃がみられた場合に限り、投与量の増量を行ってください^{注4)}。

【初回用量】

- ◆**体重40kg以下の患者：**
本剤として1回2mg/kgを皮下投与します。
- ◆**体重40kgを超える患者：**
本剤として1回150mgを皮下投与します。

【初回投与後7日以内】

十分な臨床的効果(皮疹及び炎症症状の寛解)がみられているか確認します^{注5)}。

- 臨床的効果がみられた場合**
維持用量として、初回用量を8週毎に皮下投与します。
- 臨床的効果がみられない場合**
 - ◆**体重40kg以下の患者：**
本剤として1回4mg/kgを追加投与します。
 - ◆**体重40kgを超える患者：**
本剤として1回300mgを追加投与します。

【追加投与後7日以内】

十分な臨床的効果(皮疹及び炎症症状の寛解)がみられているか確認します。

- 臨床的効果がみられた場合**
 - ◆**体重40kg以下の患者：**
維持用量として、本剤として1回4mg/kgを8週毎に皮下投与します。
 - ◆**体重40kgを超える患者：**
維持用量として、本剤として1回300mgを8週毎に皮下投与します。

● **臨床的効果がみられない場合**

◆ **体重40kg以下の患者：**

本剤として1回4mg/kgを再度追加投与します。

◆ **体重40kgを超える患者：**

本剤として1回300mgを再度追加投与します。

再度の追加投与で十分な臨床的効果(皮疹及び炎症症状の寛解)がみられた場合、体重40kg以下の患者には1回8mg/kg、体重40kgを超える患者には1回600mgを維持用量として8週毎に皮下投与します。

【投与後8週以内に臨床症状の再燃がみられた場合】

再燃がみられた時点で、今まで継続投与してきた用量に増量して、皮下投与をします。

◆ **体重40kg以下の患者：**

本剤として1回2mg/kgずつ増量して8週毎に皮下投与します。

◆ **体重40kgを超える患者：**

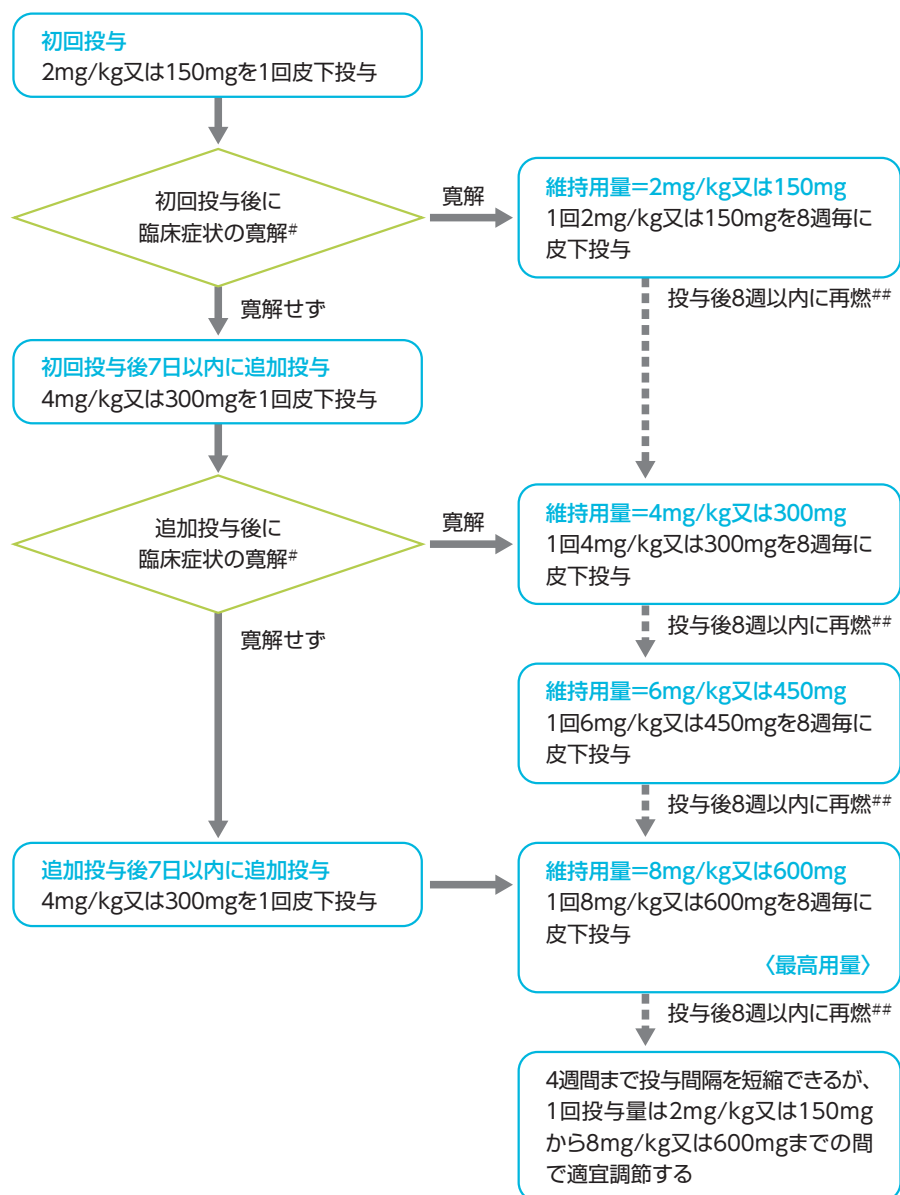
本剤として1回150mgずつ増量して8週毎に皮下投与します。

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です。最高用量まで増量し、8週間以内に再燃がみられた場合には、4週間まで投与間隔を短縮できます。なお、患者の症状に応じて投与量の増減を検討します。

注4) 漸増が必要と考えられた場合には、イラリスによる治療を有効かつ安全に行うため、4ページ記載のイラリス治験実施施設等の専門医と密接な連絡をとり、患者の症状を共有しながら治療を行っていただきますようお願いいたします。

注5) 治療効果判定には、22ページ記載の8.参考資料2)を参照し、各種臨床症状の反応性(寛解・再燃)及び炎症マーカー(CRP、SAA)を用います。

<十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法>



: 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²⁾が軽微以下

2. 皮膚疾患の評価²⁾が軽微以下

血清学的寛解

3. CRPが10mg/L(=1mg/dL)未満又はSAAが10mg/L(=10µg/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²⁾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²⁾が軽微かつ皮膚疾患の評価²⁾が軽度以上

血清学的再燃

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

注) 評価基準: なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

6. 安全性に関する検査・測定項目と注意事項等

イラリス電子添文 2021年11月改訂(第2版)より抜粋

1. 警告

- 1.1 本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。また、本剤の投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。
[1.2、2.1、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 1.2 敗血症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。
[1.1、2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な感染症の患者 [感染症が悪化するおそれがある。] [1.1、1.2、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 2.2 活動性結核の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [8.3、9.1.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

上記警告及び禁忌の他に電子添文では、1. 感染症の患者又は感染症が疑われる患者、2. 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者、3. 再発性感染症の既往歴のある患者、4. 易感染性の状態にある患者に対しては、慎重に投与することとなっています。

ここでは、安全に使用していただくための検査・測定項目と重要な注意事項について記載します。

また、患者に対しては、本剤投与後に副作用が発現した場合や何か体調に不調を生じた場合は、主治医にすみやかに連絡するよう注意喚起を徹底してください。

1)本剤投与開始前の検査

a)感染症(結核を含む)

一般的な感染症の有無の確認及び結核に関する十分な問診と下記の検査を行います。

- ① 胸部X線(レントゲン)検査
- ② インターフェロン γ 遊離試験
- ③ ツベルクリン反応検査
- ④ 胸部CT検査

①に加え、②又は③を行い、適宜④等を行うことにより、結核感染の有無を確認します。

結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師(又は呼吸器内科医、放射線専門医)に相談してください。

なお、以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与します。

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

b)B型肝炎ウイルスの再活性化について

抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)に本剤を投与する場合は、最新のB型肝炎治療ガイドライン¹⁹⁾を参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。

c)好中球減少

また、本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、初回投与前、概ね投与1ヵ月後、及びその後本剤投与中は定期的に好中球数を測定します。

19)日本肝臓学会.B型肝炎治療ガイドライン第4版,2022

2)本剤投与中の検査

本剤を安全に使用するために、原則として、下記検査を投与開始2週、4週後に各1回、それ以降は月に1回を目安に行うことが望ましく、それ以外の検査・測定項目は、必要に応じて実施します。

感染症及び好中球減少の発現に注意してください。

- ① 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査等
- ② バイタルサイン：体温、血圧、脈拍
- ③ 身体測定：身長、体重

3)本剤投与中の患者で注意すべきこと

(1)本剤の作用機序を考えると感染症、特に肺結核をはじめとする肺感染症について、十分な注意が必要です。

- ① 結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合は、胸部X線、CT、身体所見、臨床検査等を行い結核の診療経験がある医師(又は、呼吸器内科医、放射線専門医)と本剤の継続治療、中止を検討します。

なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないでください。

- ② 国内及び海外臨床試験において、上気道感染等の感染症の頻度が増加していることから、本剤投与中は感染症の発現、再発及び増悪に十分に注意する必要があります。

(2)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ため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察する必要があります。

(3)本剤を含む抗IL-1製剤と悪性腫瘍の関連性は明らかではありませんが、本剤を投与された患者において、悪性腫瘍が報告されていることから注意する必要があります。

(4)本剤の投与に対する過敏症反応が報告されているため、本剤を投与する際には過敏症反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行う必要があります。

4) 予防接種

本剤を投与している患者に対する予防接種に関しては、以下のように対応します。

① 不活化ワクチン

インフルエンザワクチン²⁰⁾、4種混合ワクチン、ヒブワクチン、肺炎球菌ワクチン等の不活化ワクチンの接種は推奨されます²¹⁾。

② 生ワクチン

麻疹・風疹、水痘、ムンプス、ロタ、BCG等の生ワクチンの接種は、他の生物学的製剤や免疫抑制薬と同様、行わないでください。

従って、本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましいと考えられます。

5) 併用薬

本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していませんので、併用を避けてください。また、他の生物製剤から本剤に変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察してください。

20) Chioato, A. et al.: Influenza and meningococcal vaccinations are effective in healthy subjects treated with the interleukin-1 β -blocking antibody canakinumab: results of an open-label, parallel group, randomized, single-center study. Clin. Vaccine Immunol. 17(12), 1952-1957, 2010

21) 小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン(追補版), 2020

7. 注意を要する患者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意してください。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。動物実験(マーモセット)で胎児への移行が認められています。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させてください。〔動物実験(マウス)でマウス抗マウスIL-1 β 抗体を母動物に授乳期まで投与した際、マウス新生児に同抗体が移行したとの報告があります。〕

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性及び有効性を検討することを目的とした臨床試験は実施していません。

8. その他の留意点

- 1) クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、白血球数及び血小板数の平均値が減少しましたが、これらの変動は炎症反応の低下による可能性があります。
- 2) クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした海外臨床試験において、トランスアミナーゼ上昇を伴わない、無症候性で軽度の血清ビリルビン上昇が報告されています。

9. 参考資料

1) CAPSの臨床的特徴

国内臨床試験では、以下の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対象としました。

●NOMID：生後6ヵ月までに臨床症状の発現があること

- ◆周期性発熱
- ◆蕁麻疹様皮疹(掻痒感のない隆起性紅斑、丘疹)
- ◆慢性頭痛、視力障害、感音性難聴等の中枢神経合併症
- ◆視神経乳頭浮腫、脳脊髄液細胞増加(白血球数 >6 個/ mm^3)、頭蓋内圧上昇($>180\text{mmHg}$)
- ◆X線像上の典型的な関節症性変化：骨幹端・骨端核変化又は膝蓋過成長

●MWS：

- ◆周期性発熱
- ◆蕁麻疹様皮疹
- ◆慢性頭痛
- ◆関節痛
- ◆結膜炎
- ◆筋痛
- ◆感音性難聴

●FCAS：

- ◆蕁麻疹様皮疹
- ◆周期性発熱
- ◆結膜炎
- ◆関節痛

2)治療効果判定項目と増量(又は追加投与)判定項目

治療効果判定は各種臨床症状及び炎症マーカー(CRP、SAA)で行います。また、増量(又は追加投与)の要否についても各種臨床症状及び炎症マーカー(CRP、SAA)を勘案して判断します。

参考)国内臨床試験で用いた判定基準

【寛解の基準】

以下の1～3をすべて満たす場合とする。

(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*が**軽微以下**
2. 皮膚疾患の評価*が**軽微以下**

(血清学的寛解)

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

【再燃の基準】

以下の1～2をすべて満たす場合とする。

(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*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*が**軽微**かつ皮膚疾患の評価*が**軽度以上**

(血清学的再燃)

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

*)評価基準:なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階


3)投与方法

本剤を適正にご使用いただくために、以下に記載された事項をお守りください。
本剤の投与は、皮下注射のみとしてください。


(1)準備するもの(1バイアルあたり*) ※投与量により複数のバイアル・注射筒・注射針が必要です。

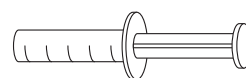


◆施設でご用意いただくもの

 21ゲージの注射針1本
(溶液吸引用)

1mLの注射筒1本
(溶液吸引・投与用)

 27ゲージの注射針1本
(溶液投与用)

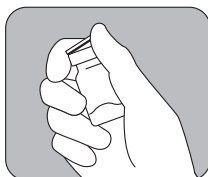


注意1) 投与量一覧表を参考に、必要な数のバイアル、注射筒及び注射針(21ゲージ、27ゲージ)を準備してください。

注意2) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻してください。また、バイアルを振ったり、上下を逆にしないでください。

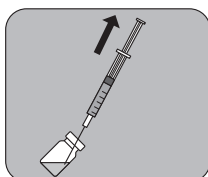
(2)溶液の注射筒への充填方法

- 1 バイアルのキャップのみを外して、ゴム栓部分をアルコール綿等で消毒してください。



注意: 溶液内に粒子がある場合等、外観に異常を認めた場合には使用しないでください。

- 2 投与量に応じて必要な液量を、21ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて注意深く採取します。

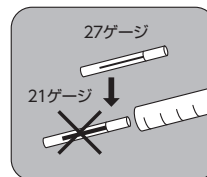


注意: このとき、必要液量を正確に採取できる注射筒を用いてください。最大1.0mLを採取できるよう、バイアルは図のように傾けてください。

注意: 本剤1.0mLがカナキヌマブの投与量150mgに相当します。

(3)投与方法

- 1 溶液を吸引後、27ゲージの注射針に交換し、注射筒内の空気を除いてください。



- 2 皮下注射可能な部位に投与してください(上腕外側、大腿部前面、腹部など)。

注意: ● 瘢痕組織への投与を避けてください。

● 注射部位1カ所につき1.0mL(カナキヌマブとして150mg)以下の投与量としてください。2回以上の注射を必要とする患者には、同一部位に投与しないようにしてください。

● 1バイアルは1回のみを使用とし、使用後の残液は使用しないでください。

4)投与液量一覧表

(体重40kg以下の患者に対する投与液量 = 用量レベル×患者の体重÷投与濃度)

① 2mg/kgの場合

体重 kg	カナキマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量 mL	投与濃度*
8	16mg	0.11	150mg/mL
10	20mg	0.13	
12	24mg	0.16	
14	28mg	0.19	
16	32mg	0.21	
18	36mg	0.24	
20	40mg	0.27	
22	44mg	0.29	
24	48mg	0.32	
26	52mg	0.35	
28	56mg	0.37	
30	60mg	0.40	
32	64mg	0.43	
34	68mg	0.45	
36	72mg	0.48	
38	76mg	0.51	
40	80mg	0.53	
>40	150mg	1.0	

② 4mg/kgの場合

体重 kg	カナキマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量 mL	投与濃度*
8	32mg	0.21	150mg/mL
10	40mg	0.27	
12	48mg	0.32	
14	56mg	0.37	
16	64mg	0.43	
18	72mg	0.48	
20	80mg	0.53	
22	88mg	0.59	
24	96mg	0.64	
26	104mg	0.69	
28	112mg	0.75	
30	120mg	0.80	
32	128mg	0.85	
34	136mg	0.91	
36	144mg	0.96	
38	152mg	1.01	
40	160mg	1.07	
>40	300mg	2.0	

*本剤は、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mgを注射するに足る量を確認するために過量充填されている。

③ 6mg/kgの場合

体重 kg	カナキマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量 mL	投与濃度*
8	48mg	0.32	150mg/mL
10	60mg	0.40	
12	72mg	0.48	
14	84mg	0.56	
16	96mg	0.64	
18	108mg	0.72	
20	120mg	0.80	
22	132mg	0.88	
24	144mg	0.96	
26	156mg	1.04	
28	168mg	1.12	
30	180mg	1.20	
32	192mg	1.28	
34	204mg	1.36	
36	216mg	1.44	
38	228mg	1.52	
40	240mg	1.60	
>40	450mg	3.0	

④ 8mg/kgの場合

体重 kg	カナキマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量 mL	投与濃度*
8	64mg	0.43	150mg/mL
10	80mg	0.53	
12	96mg	0.64	
14	112mg	0.75	
16	128mg	0.85	
18	144mg	0.96	
20	160mg	1.07	
22	176mg	1.17	
24	192mg	1.28	
26	208mg	1.39	
28	224mg	1.49	
30	240mg	1.60	
32	256mg	1.71	
34	272mg	1.81	
36	288mg	1.92	
38	304mg	2.03	
40	320mg	2.13	
>40	600mg	4.0	

5)国内臨床試験での用法・用量

(1)国内臨床試験(第Ⅲ相/D2308試験)²²⁾

〔試験デザイン〕

- **目的** クリオピリン関連周期性症候群患者を対象に、イラリスの24週投与及びそれに続く継続投与の有効性及び安全性を検討する。
- **評価項目** 1)主要評価項目:24週時点で再燃していなかった患者の割合
2)副次評価項目:炎症マーカー(CRP、SAA)の推移
- **試験方法** 非盲検、非対照、多施設共同試験
- **対象** FCAS、MWS、NOMID患者19例(2~14歳の患者11例を含む)
- **投与方法** 体重40kg以下の患者にはイラリスを1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には1回150mgを8週毎に皮下投与し、寛解[#]が得られない場合又は投与後8週以内に再燃^{##}がみられた場合は1回2mg/kg又は150mgずつ増量した。ただし、1回最高用量は8mg/kg又は600mgとした。
- **解析計画** 1)主要評価項目:24週までに完全寛解した患者に対する、24週時点で再燃していなかった患者の割合を示した。
2)副次評価項目:炎症マーカーの推移はCRP及びSAAについて、測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を示した。
- **判定基準** 16ページの寛解[#]、再燃^{##}の定義を参照
- **副作用** 投与48週までに、副作用は19例中12例(63.2%)に認められた。主な副作用は鼻咽頭炎3例(15.8%)、口内炎2例(10.5%)等であった。
本試験において死亡例は報告されなかった。重篤な副作用は2例(パルボウイルス感染、エプスタイン・バーウイルス感染、ムンプス性髄膜炎及び肺炎が各1件)認められた。投与中止に至った有害事象はみられなかった。
#、##:5.2)用法及び用量、「十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法」の脚注参照(16ページ)

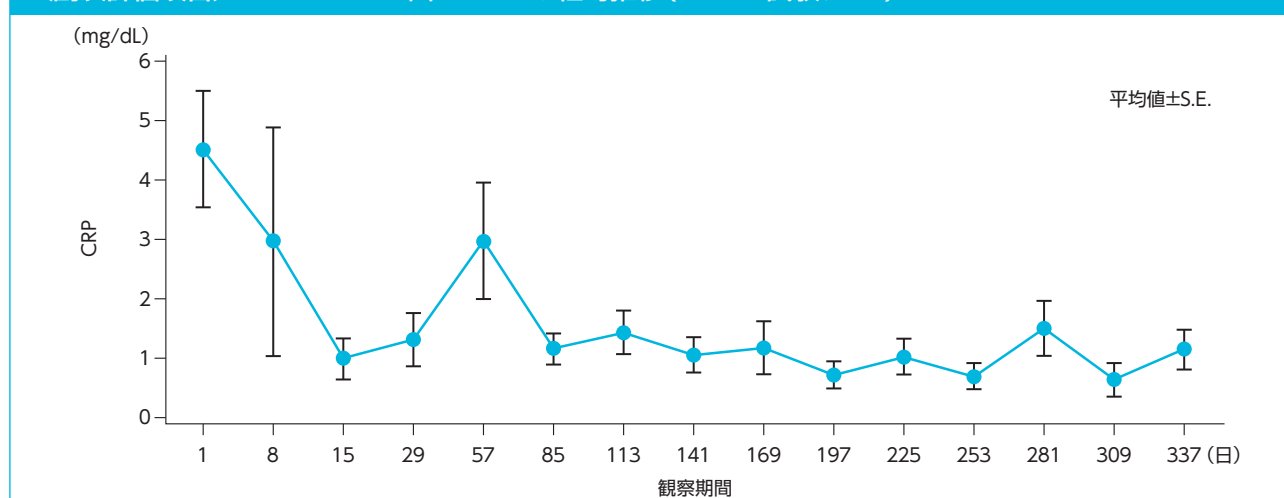
〔主要評価項目〕

投与24週以内に寛解を得た患者の割合は94.7%(18/19例)、寛解を得た患者のうち投与24週後の時点までに再燃がみられなかった患者の割合は77.8%(14/18例)でした。

〔副次評価項目〕

CRP及びSAAはいずれもイラリスの初回投与後8日より減少しました。投与後15日でのCRP及びSAAの平均値(範囲)は、それぞれ1.00(0.0~6.2)mg/dL及び46.26(0.0~301.0)μg/mLでした。

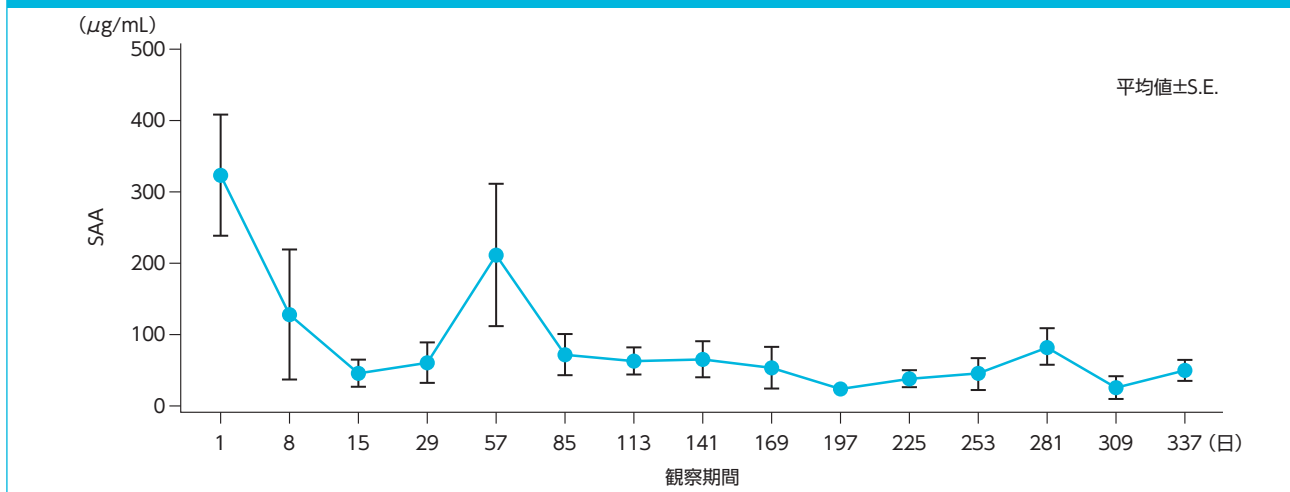
〔副次評価項目〕 図5：CRPの経時推移(D2308試験、FAS)



22) 社内資料:日本人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験(D2308)(承認時評価資料)

〔副次評価項目〕

図6：SAAの経時推移(D2308試験、FAS)



6) 最高用量の8週毎投与でも再燃した場合

本剤8mg/kg又は600mgの8週毎投与でも再燃した場合の増量については、これまでの臨床試験から画一的なアルゴリズムの設定は困難なため、患者毎に以下を勘案して投与量及び投与間隔の調整を考慮することとします。

- 臨床症状
- 炎症マーカー推移 (CRP、SAA)
- 前投与からの臨床症状の推移 (いつ頃から臨床症状が発現していたか)
- 直近の投与量及び投与間隔 (新しい投与量及び投与間隔は、8週毎の曝露量を維持あるいは若干の増量の範囲内とします)

増量又は投与間隔の調整に際しては、本剤の臨床使用経験を有する4ページ記載のイラリス治験実施施設等の専門医と密接な連絡をとり、患者の症状を共有しながら治療を行っていただきますようお願いいたします。

7) 体重40kg以下から40kg超えとなった場合の投与量

国内D2308試験では、3例に体重増加に伴い、体重換算(mg/kg)から固定用量(150mg単位)での投与量に変更しました。

- ・1例目は、51日目に78mg(2mg/kg/1回)から1回150mgに変更されました。
- ・2例目は、57日目に79.5mg(2mg/kg/1回)から1回150mgに変更されました。
- ・3例目は、8mg/kg/1回の8週間隔投与を実施していましたが、体重39.0kgから40.8kgに増加していたため、295日目に、8mg/kg/1回投与から1回600mg投与への変更が考えられましたが、プロトコル上の1段階下の用量450mg投与で、8週間隔投与を実施されました。

これら3例については、再燃することなく有効性を維持し、安全性に関しても特に懸念される事象は発現しませんでした。

今回の試験では、体重増加と同時に効果不十分のため増量が必要になった患者がいなかったことから、体重増加に伴う体重換算投与量から固定用量への変更に際しては、以下のように考えます。

- (1) 1回投与量が2mg/kgである患者の場合、体重増加に伴う150mgへの変更のみで、2倍近い増量になることから、効果不十分となった場合でも、重ねて増量(150mgから300mgへの増量)する必要はありません。
- (2) 高用量域での投与量の変更は、過度な総投与量の増量にならないよう注意して、投与量を設定する必要があります。

8)海外臨床試験での用法・用量

(1)クリオピリン関連周期性症候群(第Ⅱ相/A2102試験)(ステージ2)〈海外データ〉²³⁾

〔試験デザイン〕

- **目的** NALP3遺伝子変異を有する患者を対象にイラリスを皮下投与したときの有効性、安全性、PK、PD、用法及び用量について臨床症状の改善を指標に検討する。
- **評価項目** 1)主要評価項目:2mg/kg及び150mgの皮下投与から再燃までの期間
2)副次評価項目:炎症マーカー(CRP及びSAA)
- **試験方法** 非盲検、非対照、多施設共同試験
- **対象** NALP3遺伝子変異を有するCAPS患者34例(4~17歳の患者7例を含む)
- **投与方法** 初回投与時及び再燃時に16歳を超える患者にはイラリスを1回150mg、4~16歳の患者(5例)には1回2mg/kgを皮下投与した。
- **解析計画** 本解析には、全患者の全投与期データを使用した。
- **判定基準** 16ページの寛解[#]、再燃[#]の定義を参照
- **副作用** 副作用は34例中13例(38.2%)に認められた。その内訳は、18歳以上の患者27例中8例(29.6%)、4~17歳の患者7例中5例であった。主な副作用は18歳以上の患者では回転性めまい、下気道感染、体重増加等でいずれも1例(3.7%)、4~17歳の患者では頻脈、回転性めまい、口唇乾燥、悪心等でいずれも1件(14.3%)であった。本試験において死亡例は報告されなかった。重篤な副作用は2例(下気道感染及び回転性めまいが各1例)であった。投与中止に至った有害事象は1例(妊娠)であった。

〔結果〕

主要評価項目:

150mg皮下投与の再燃までの期間は中央値115.2日(95%CI[94.1~136.4]、2mg/kg皮下投与では中央値48.6日(95%CI[29.3~67.9])でした。

16歳未満の患者では初回投与後2~8日以内に5例全例、16歳以上の患者では初回投与後2~9日以内に96.6%(28/29例)の患者で寛解を得ました。

(2)クリオピリン関連周期性症候群(第Ⅲ相長期投与/D2306試験)〈海外データ〉²⁴⁾

〔試験デザイン〕

- **目的** CAPS患者を対象に、イラリスの長期投与時の安全性及び忍容性を検討する。
- **評価項目** 1)安全性
2)有効性(有効性評価は副次目的であり、主要及び副次評価項目は設定しなかった。):寛解して再燃しなかった患者の割合/炎症マーカーの推移
- **試験方法** 非盲検、非対照、長期投与、多施設共同試験
- **対象** FCAS、MWS、NOMID患者166例(イラリスによる治療未経験患者109例<3~17歳の患者38例を含む>、A2102試験及びD2304試験からの移行例57例<5~17歳の患者9例を含む>)
- **投与方法** 治療未経験例には初回用量として、体重40kgを超える患者にはイラリスを1回150mg、体重40kg以下の患者には1回2mg/kgを8週毎に皮下投与し、寛解が得られない場合又は再燃がみられた場合には1回最高用量として600mg又は8mg/kgまで漸増し、6ヵ月~最長2年間投与した。
- **解析計画** イラリス治療未経験例に投与して完全寛解した患者及び試験移行した患者を対象に、寛解して最終評価時まで再燃しなかった患者数及び割合を示した。
CRP及びSAAは、実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を示した。

6. 用法及び用量(抜粋)〈クリオピリン関連周期性症候群〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ(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。最高用量まで増量し、8週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を4週間まで短縮できる。なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。

23) 社内資料:外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第I/IIa相試験(A2102)(承認時評価資料)

24) 社内資料:外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした長期投与試験(D2306)(承認時評価資料)

■ **判定基準** 16ページの寛解[#]、再燃[#]の定義を参照

■ **副作用** 副作用は166例中52例(31.3%)に認められた。主な副作用は、頭痛6例(3.6%)、回転性めまい、口唇乾燥、妊娠時の薬物曝露、体重増加、皮膚乾燥がいずれも3例(1.8%)であった。
本試験において死亡例は報告されなかった。重篤な副作用は4例(頭痛、腹部膿瘍、扁桃炎、パートナーの自然流産及び妊娠時の薬物曝露が各1件)であった。薬剤投与中止に至った副作用は2例(脱髄、血清病様反応)であった。

〔結果〕

- 1) 安全性(上記「副作用」を参照)
- 2) 有効性:治療未経験例で寛解した患者及び他試験からの移行患者では、141例中127例(90.1%)が再燃しなかった。

図7：CRPの経時推移(D2306試験)

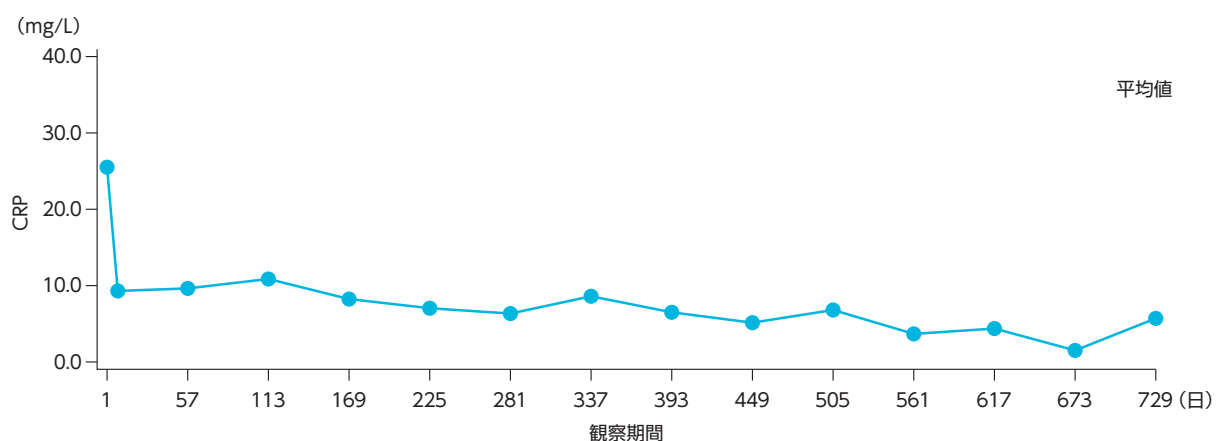
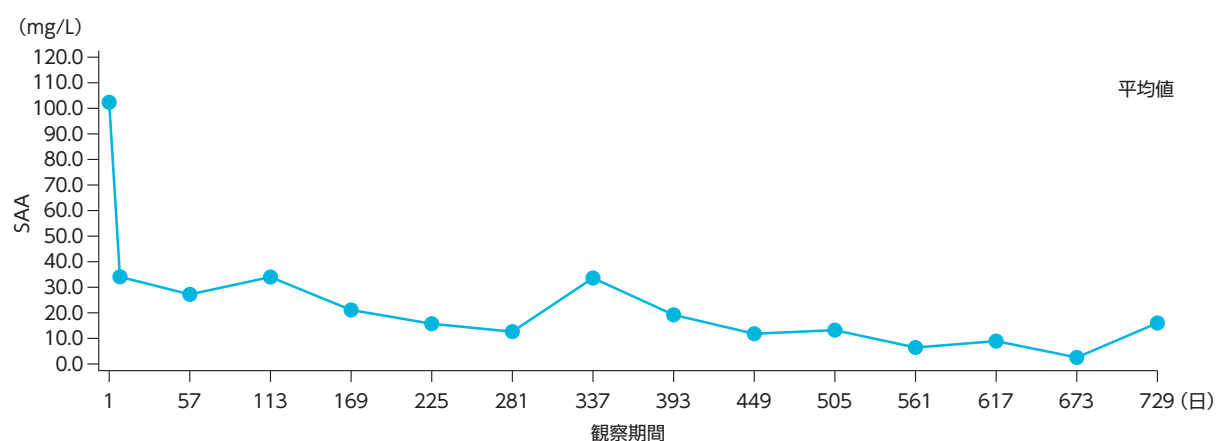


図8：SAAの経時推移(D2306試験)



(3) マックル・ウェルズ症候群(第Ⅲ相プラセボ対照/D2304試験)〈海外データ〉²⁵⁾

〔試験デザイン〕

- **目的** MWS患者に対するイラリスの有効性及び安全性をプラセボを対照として検討する。
- **評価項目** 主要評価項目:パート2で再燃した患者の割合
副次評価項目:炎症マーカーの推移
パート1及び3におけるイラリスの有効性
- **試験方法** 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験
- **対象** NALP3変異を有するMWS患者35例(4~16歳の患者4例を含む)。イラリス投与群15例、プラセボ群16例
- **投与方法** 本試験はパート1~3の3期で構成され、パート1、パート3は非盲検、パート2はプラセボを対照とする二重盲検で実施された。
パート1:全例にイラリスを単回投与後、8週後に寛解及び再燃を評価
パート2:パート1で寛解し、かつ再燃がみられなかった患者を対象に、イラリス群又はプラセボ群にランダム化し、8週毎に最大3回又は再燃までイラリス又はプラセボを投与(最長24週)
パート3:パート2で再燃又は24週経過後の患者を対象に、イラリスを8週毎に投与(16週)
イラリスの投与量は、体重15kg以上40kg以下の患者にはイラリス2mg/kg、体重40kgを超える患者には150mgを8週毎に皮下投与した。
- **解析計画** 1) 主要評価項目:群間比較には、コホートで調整した共通オッズ比について、正確検定(超幾何確率分布に基づく)を用い、p値と共通オッズ比とその95%信頼区間を算出した。また、Kaplan-Meier法を用いて再燃した患者の割合を推定し、Greenwood法でその95%信頼区間を算出した。
2) 副次評価項目:炎症マーカーは、パート2最終評価時のSAA及びCRPの8週からの変化量に対する投与群間の比較には、コホートを層別因子とする層別Wilcoxon順位和検定を用いた。

■ 判定基準

<寛解、パート1、3での再燃、パート2での再燃の定義>

◆ 寛解(以下の項目すべてを満たす場合)

- ・医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽微以下
- ・皮膚疾患の評価^{*2}が軽微以下
- ・CRPが10mg/L(=1mg/dL)未満又はSAAが10mg/L(=10μg/mL)未満

◆ パート1、3での再燃(同一日の評価で、以下の項目すべてを満たす場合)

- ・CRPが30mg/L(=3mg/dL)超又はSAAが30mg/L(=30μg/mL)超
- ・医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽微かつ皮膚疾患の評価^{*2}が軽度以上

◆ パート2での再燃(同一日の評価で、以下の1、2の基準を同時に満たす場合、又は3の基準に合致する場合)

1. CRP又はSAAが30mg/L超
2. 医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性^{*1}の総合評価^{*2}が軽微かつ皮膚疾患の評価^{*2}が軽度以上
3. パート2を早期中止(中止理由は問わない)

※1 評価項目:皮膚疾患の評価(尋麻疹様皮疹)、関節痛、筋痛、頭痛及び片頭痛、結膜炎、疲労及び倦怠感、自己炎症性症候群に関連する症状の評価、自己炎症性症候群に関連しない症状の評価

※2 評価基準:なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階評価

■ 副作用

パート1:副作用は35例中12例(34.3%)に認められた。主な副作用は体重増加3例(8.6%)、気管支炎及び無力症2例(5.7%)等であった。

パート2:副作用はイラリス群の15例中7例(46.7%)、プラセボ群の16例中4例(25.0%)に認められた。主な副作用は、イラリス群では鼻咽頭炎及び尿路感染がいずれも2例(13.3%)等、プラセボ群では悪心、気管支炎、口腔ヘルペス、鼻炎及び上気道感染がいずれも1例(6.3%)であった。

パート3:副作用は31例中9例(29.0%)に認められた。主な副作用は下痢2例(6.5%)、回転性めまい、発熱、敗血症及び尿路感染がいずれも1例(3.2%)等であった。

本試験において死亡例は全てのパートで報告されなかった。重篤な副作用はパート1及び2では認められなかったが、パート3では2例(発熱、敗血症及び回転性めまいが各1件)にみられた。投与中止に至った副作用はパート1及び2では認められなかったが、パート3では1例(尿路感染症)にみられた。

25) 社内資料:外国人マックル・ウェルズ症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験(D2304)(承認時評価資料)

〔結果〕

主要評価項目:

パート2…二重盲検期の24週以内に本剤投与群全例(15例)で再燃がみられなかったのに対し、プラセボ投与群では81.3%(13/16例)で再燃がみられました。

副次評価項目:

パート1…初回投与後8週以内に97.1%(34/35例)の患者が寛解を得ました。

パート3…24週後以降も投与を継続した31例中、再燃がみられたのは1例でした。

炎症マーカー…パート2におけるイラリス群のCRP及びSAAはいずれも、初回投与後8週からパート2最終評価時まで低値で推移し、その変化量はイラリス群で有意に小さい値でした。[CRPの変化量(平均値):イラリス群1.1mg/L、プラセボ群19.9mg/L($p < 0.0001$)、SAAの変化量(平均値):イラリス群2.3mg/L、プラセボ群71.1mg/L($p = 0.002$)、いずれもコホートを層別因子とする層別Wilcoxon順位検定]

9)副作用の発現状況

(1)国内における副作用発現状況

19例中12例(63.2%)に副作用が認められました。主な副作用は鼻咽頭炎3例(15.8%)、口内炎2例(10.5%)等でした。(承認時までの集計)

国内臨床試験における副作用発現例数(D2308試験)

副作用評価対象例数	19
副作用発現例数	12
副作用発現症例率	63.2%

副作用名	発現例数(%)
胃腸障害	
口内炎	2(10.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	
歩行障害	1(5.3)
注射部位反応	1(5.3)
感染症および寄生虫症	
エプスタイン・バーウイルス感染	1(5.3)
胃腸炎	1(5.3)
ムンプス性髄膜炎	1(5.3)
鼻咽頭炎	3(15.8)
バルボウイルス感染	1(5.3)
肺炎	1(5.3)
副鼻腔炎	1(5.3)
上気道感染	1(5.3)

副作用名	発現例数(%)
臨床検査	
心電図T波振幅減少	1(5.3)
神経系障害	
浮動性めまい	1(5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
アレルギー性咳嗽	1(5.3)
肺水腫	1(5.3)
アレルギー性鼻炎	1(5.3)
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	1(5.3)
蕁麻疹	2(10.5)
血管障害	
高血圧	1(5.3)

(承認時までの集計)

(2) 海外における副作用発現状況

169例中68例(40.2%)に副作用が認められました。主な副作用は頭痛7例(4.1%)、体重増加7例(4.1%)、回転性めまい6例(3.6%)、気管支炎5例(3.0%)等でした。(承認時までの集計)

海外臨床試験における副作用発現例数(A2102試験、D2304試験、D2306試験の併合解析、1%以上)

副作用評価対象例数	169
副作用発現例数	68
副作用発現症例率	40.2%

副作用名	発現例数(%)
心臓障害	
動悸	2(1.2)
耳および迷路障害	
回転性めまい	6(3.6)
胃腸障害	
アフタ性口内炎	2(1.2)
下痢	4(2.4)
口唇乾燥	3(1.8)
悪心	3(1.8)
全身障害および投与局所様態	
無力症	2(1.2)
発熱	2(1.2)
感染症および寄生虫症	
気管支炎	5(3.0)
下気道感染	2(1.2)
鼻咽頭炎	3(1.8)
口腔ヘルペス	3(1.8)
鼻炎	3(1.8)
上気道感染	2(1.2)
尿路感染	4(2.4)

副作用名	発現例数(%)
傷害、中毒および処置合併症	
妊娠時の薬物曝露	3(1.8)
臨床検査	
体重増加	7(4.1)
代謝および栄養障害	
食欲亢進	2(1.2)
神経系障害	
平衡障害	2(1.2)
浮動性めまい	2(1.2)
頭痛	7(4.1)
片頭痛	2(1.2)
精神障害	
不眠症	2(1.2)
睡眠障害	2(1.2)
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	2(1.2)
皮膚乾燥	3(1.8)
多汗症	3(1.8)
寝汗	2(1.2)
発疹	2(1.2)

(承認時までの集計)

参考文献

- 1)Hentgen, V. et al.: Intrafamilial variable phenotypic expression of a CIAS1 mutation: from Muckle-Wells to chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. *J. Rheumatol.* 32(4), 747-751, 2005
- 2)Maksimovic, L. et al.: New CIAS1 mutation and anakinra efficacy in overlapping of Muckle-Wells and familial cold autoinflammatory syndromes. *Rheumatology(Oxford)* 47(3), 309-310, 2008
- 3)Hoffman, H. M. et al.: Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108(4), 615-620, 2001
- 4)Muckle, T. J. et al.: Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q. J. Med.* 31, 235-248, 1962
- 5)Prieur, A. M. et al.: A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular(CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand. J. Rheumatol.* 16(Suppl. 66), 57-68, 1987
- 6)Dinarello, C. A.: Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J. Exp. Med.* 201(9), 1355-1359, 2005
- 7)Dinarello, C. A.: The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin. Exp. Rheumatol.* 20(5 Suppl. 27), S1-S13, 2002
- 8)Simon, A. et al.: Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndrome. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 292(1), R86-R98, 2007
- 9)Goldbach-Mansky, R. et al.: Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *N. Engl. J. Med.* 355(6), 581-592, 2006
- 10)Aksentijevich, I. et al.: The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel *CIAS1* mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum.* 56(4), 1273-1285, 2007
- 11)Aksentijevich, I. et al.: Mutational analysis in neonatal-onset multisystem inflammatory disease: comment on the articles by Frenkel et al. and Saito et al. *Arthritis Rheum.* 54(8), 2703-2704, 2006
- 12)Wurster, V. M. et al.: Periodic Fever Syndromes. *Pediatr. Ann.* 40(1), 48-54, 2011
- 13)金兼弘和ほか: 自己炎症性症候群(autoinflammatory syndrome)と遺伝子異常. *リウマチ科* 38(4), 370-379, 2007
- 14)原寿郎: 原因不明の発熱と自己炎症性疾患, *日本臨牀* 69(9), 1679-1689, 2011
- 15)楠原浩一: 自己炎症性疾患の診断と治療. *小児感染免疫* 22(1), 43-51, 2010
- 16)横田俊平ほか: どのような症状をみたら自己炎症症候群を疑うか?. *小児科臨床* 61(6), 1103-1111, 2008
- 17)Alten, R. et al.: The human anti-IL-1 β monoclonal antibody ACZ885 is effective in joint inflammation models in mice and in a proof-of-concept study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis. Res. Ther.* 10(3), R67, 2008
- 18)Church, L. D. et al.: Canakinumab, a fully-human mAb against IL-1 β for the potential treatment of inflammatory disorders. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 11(1), 81-89, 2009
- 19)日本肝臓学会. B型肝炎治療ガイドライン 第4版, 2022
- 20)Chioato, A. et al.: Influenza and meningococcal vaccinations are effective in healthy subjects treated with the interleukin-1 β -blocking antibody canakinumab: results of an open-label, parallel group, randomized, single-center study. *Clin. Vaccine Immunol.* 17(12), 1952-1957, 2010
- 21)小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン(追補版), 2020
- 22)社内資料: 日本人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験(D2308)(承認時評価資料)
- 23)社内資料: 外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第I/IIa相試験(A2102)(承認時評価資料)
- 24)社内資料: 外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした長期投与試験(D2306)(承認時評価資料)
- 25)社内資料: 外国人マックル・ウェルズ症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験(D2304)(承認時評価資料)

Drug Information

ヒト型抗ヒト IL-1 β モノクローナル抗体
カナキマブ（遺伝子組換え）注射液

イラリス®皮下注射液 150mg

ILARIS® solution for s.c. injection 150mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
（注意—医師等の処方箋により使用すること）

日本標準商品分類番号	873999
貯法	2～8℃に保存
有効期間	36ヵ月
承認番号	23000AMX00191000
承認年月	2018年2月
薬価収載	2018年5月
販売開始	2018年7月
国際誕生	2009年6月
効能追加	2018年7月

1. 警告

- 1.1 本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。また、本剤の投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2、2.1、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1 参照]
- 1.2 敗血症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1 参照]
- 1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な感染症の患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕[1.1、1.2、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1 参照]
- 2.2 活動性結核の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕[8.3、9.1.2 参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

*3.1 組成

販売名	イラリス皮下注射液 150mg		
有効成分	1mL 中 ^{注1)} カナキマブ（遺伝子組換え）150.0mg		
添加剤	1mL 中 ^{注1)}		
	D-マンニトール	49.2mg	
	L-ヒスチジン	2.1mg	
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.3mg	
	ポリソルベート 80	0.4mg	

本剤の有効成分であるカナキマブ（遺伝子組換え）は、マウスハイブリドーマ細胞 Sp2/0-Ag14 から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。本剤は、製造工程において、ヒト血清アルブミン、ヒト血清トランスフェリン及びブタトリプシン（豚臓由来）を使用している。注1) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから1mLを注射するに足る量を確保するため過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	イラリス皮下注射液 150mg
性状	無色～微黄褐色の澄明又は混濁した液
pH	6.2～6.8
浸透圧	350～450mOsm/kg

4. 効能又は効果

- 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
 - 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）
 - TNF受容体関連周期性症候群
- 既存治療で効果不十分な下記疾患
- 家族性地中海熱
 - 全身型若年性特発性関節炎

5. 効能又は効果に関する注意

（家族性地中海熱）

5.1 コルヒチンによる適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

（全身型若年性特発性関節炎）

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

6. 用法及び用量

（クリオピリン関連周期性症候群）

通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ（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。最高用量まで増量し、8週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を4週間まで短縮できる。なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。

（高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症））

通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ（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、4週毎に皮下投与する。

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

（TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱）

通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ（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、4週毎に皮下投与する。

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

（全身型若年性特発性関節炎）

通常、カナキマブ（遺伝子組換え）として1回4mg/kgを、4週毎に皮下投与する。1回最高用量は300mgとする。

7. 用法及び用量に関する注意

（効能共通）

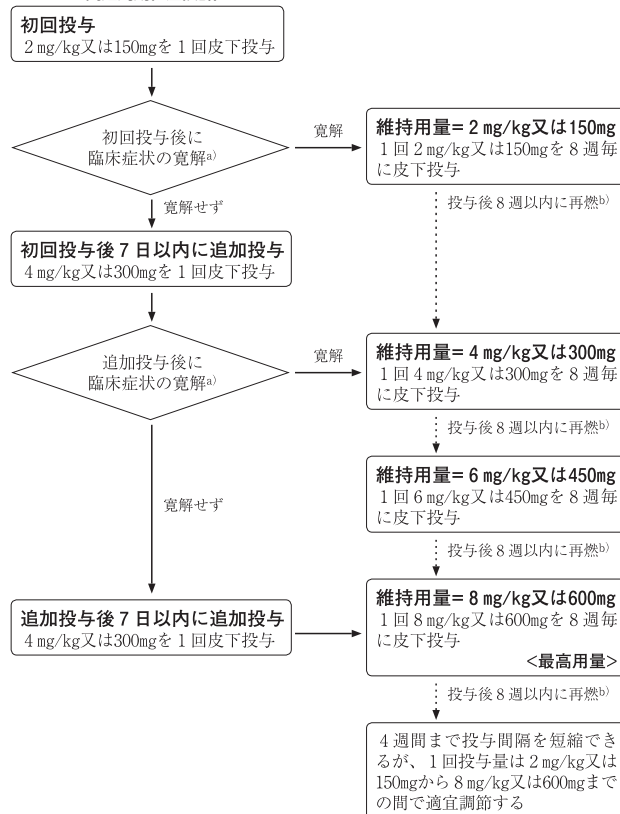
7.1 本剤の至適用量は患者の体重及び臨床症状によって異なり、投与量は患者毎に設定する必要がある。

7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。〈クリオピリン関連周期性症候群、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱〉

7.3 投与は1回2mg/kg又は150mgの低用量から開始し、十分な効果がみられない、もしくは再燃がみられた場合に限り、下図を参考に投与量の増量を行うこと。[17.1.1、17.1.5 参照]

十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法

（クリオピリン関連周期性症候群）



a) 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2)}が軽微以下
 2. 皮膚疾患の評価^{注2)}が軽微以下
- <血清学的寛解>
3. CRPが10mg/L (=1mg/dL) 未満又はSAAが10mg/L (=10 μ g/mL) 未満

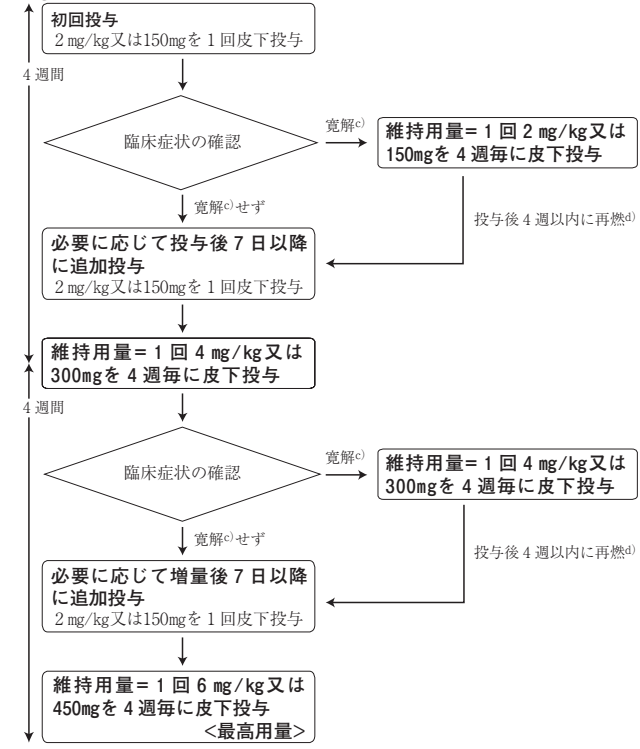
b) 国内臨床試験における再燃の基準（以下の1～2をすべて満たす場合）

<臨床的再燃>

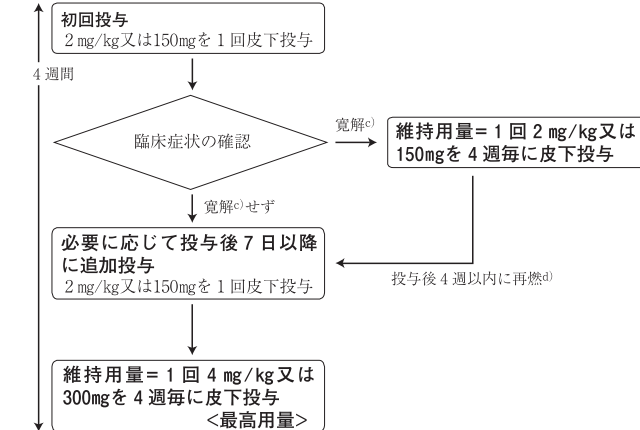
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注2)}が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注2)}が軽微かつ皮膚疾患の評価^{注2)}が軽度以上
- <血清学的再燃>
2. CRPが30mg/L (=3mg/dL) 超又はSAAが30mg/L (=30 μ g/mL) 超

注2) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

(高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症))



(TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱)



- c) 臨床試験における寛解の基準 (以下の1~2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3)}が軽微以下
 - <血清学的寛解>
 - 2. CRPが10mg/L以下又はベースラインと比べ70%以上の減少
- d) 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3)}が軽微以上
 - <血清学的再燃>
 - 2. CRPが30mg/L (= 3 mg/dL) 以上

注3) 評価基準: なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

8. 重要な基本的注意

- 臨床試験において、上気道感染等の感染症が高頻度に報告されており、重篤な感染症も報告されているため、本剤投与中は感染症の発現、再発及び増悪に十分注意すること。[1.1.1.2、2.1、9.1.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1.1参照]
- 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ため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。[1.1.1.2、2.1、9.1.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1.1参照]
- 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線(レントゲン)検査に加えインターフェロンの遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[2.2、9.1.2参照]
- 本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、初回投与前、概ね投与1ヵ月後、及びその後本剤投与中は定期的に好中球数を測定すること。[11.1.2参照]
- 臨床試験において、アナフィラキシー又はアナフィラキシーショックは報告されていないが、本剤の投与に対する過敏症反応が報告されているため、重篤な過敏症反応のリスクを除外することはできない。本剤を投与する際には過敏症反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 本剤を投与された患者において、悪性腫瘍が報告されている。本剤を含む抗IL-1製剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1参照]
- 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。
- 抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.5参照]
- 他の生物製剤から変更する場合は、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

*8.10 本剤は、マスターセルバンク作製時において、培地成分の一部としてヒト血清アルブミン及びヒト血清トランスフェリンを使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分のうち、ヒト血清アルブミンの原血漿に対してC型肝炎ウイルス(HCV)に対する核酸増幅検査を実施している。原血漿を対象としたその他の核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びカナキマブ(遺伝子組換え)の製造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしており、最終製品へのB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)及びヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)混入の可能性は極めて低い。また、ヒト血清アルブミンの製造にオランダで採血したヒト血液を用いているが、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はなく、TSEに関する理論的リスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者
感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、11.1.1参照]
 - 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者
結核の診察経験がある医師に相談すること。結核を活性化させるおそれがある。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。
 - 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
 - インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
 [2.2、8.3参照]
 - 再発性感染症の既往歴のある患者
感染症が再発するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、11.1.1参照]
 - 易感染性の状態にある患者
感染症を誘発するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、11.1.1参照]
 - B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBs抗体又はHBs抗体陽性)
最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.8参照]
- 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(マウス)で胎児への移行が認められている。
- 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(マウス)でマウス抗マウスIL-1β抗体を母動物に授乳期まで投与した際、マウス新生児に同抗体が移行したとの報告がある。
- 小児等
低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性及び有効性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。
- 高齢者
一般に生理機能が低下しているので注意すること。

10. 相互作用

本剤と他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。代謝酵素チクロームP450(CYP450)の発現は、IL-1β等の炎症性サイトカインにより抑制されているとの報告があり、本剤のIL-1β阻害作用により、CYP450の発現が増加する可能性がある。CYP450により代謝され、治療域が狭い薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の効果や血中濃度に関するモニタリングを行い、必要に応じて投与量を調節すること。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗TNF製剤	重篤な感染症発現のリスクが増大するおそれがある。また、他の抗IL-1製剤と抗TNF製剤との併用により、重篤な感染症の発現頻度増加が認められているため、本剤との併用は行わないことが望ましい。	共に免疫抑制作用を有するため。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 重篤な感染症(10.2%)
敗血症や日和見感染症(アスペルギルス症、非定型抗酸菌症、帯状疱疹等)等の重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4参照]
- 11.1.2 好中球減少(頻度不明)
[8.4参照]
- 11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症	鼻咽頭炎	胃腸炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染、咽頭炎	尿路感染、気管支炎、ウイルス感染、扁桃炎、鼻炎、耳感染、外陰部腫瘍カンジダ症、下気道感染、肺感染
神経系	—	頭痛	回転性めまい
過敏症	—	—	過敏症反応
皮膚	注射部位反応	—	—
消化器	—	口内炎	下痢、腹痛
肝臓	—	AST・ALT上昇	—
血液	—	白血球数減少	血小板数減少
その他	—	—	体重増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与前の準備

- 巻末の投与量一覧表を参考に、必要数のバイアル、投与用注射筒(必要量を正確に採取できる注射筒)及び注射針(21ゲージ及び27ゲージ)を用意すること。
- 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。また、バイアルを振ったり、上下を逆にしなすこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 溶液内に粒子がある場合等、外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
- 14.2.2 パイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。
- 14.2.3 投与量に応じて必要な液量を、21ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて注意深く採取する。このとき、必要液量を正確に採取できる注射筒を用いること。
- 14.2.4 採取後、27ゲージの注射針を用いて皮下投与する。
- 14.2.5 瘢痕組織への投与を避けること。
- 14.2.6 1回につき1.0mLを超えて投与する場合には、1箇所あたり1.0mLを超えないように部位を分けて投与すること。
- 14.2.7 1パイアルは1回のみを使用とし、使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、白血球数及び血小板数の平均値が減少したが、これらの変動は炎症反応の低下による可能性がある。
- 15.1.2 クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした海外臨床試験において、トランスアミンアーゼ上昇を伴わない、無症候性で軽度の血清ビリルビン上昇が報告されている。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

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

22. 包装

1パイアル

*2021年11月改訂（第2版） ●詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。
2020年4月改訂 ●電子添文の改訂にご留意下さい。

製造販売 (文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026
受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)



製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝祭日及び当社休日を除く)

ILA00001ZR0002

2024年6月作成