

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資料は医薬品リスク管理計画に
基づき作成された資料です

全身型若年性特発性関節炎
(Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis : SJIA) 治療における
イラリス® 皮下注射液150mgの
使用指針
2023年4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 カナキヌマブ(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、既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎 (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis : SJIA^{*}) 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：カナキヌマブ(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に作成いたしました。

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、安全性の確保を最優先に治療を行っていただきたいと思っております。

臨床試験において、イラリスはSJIAの炎症病態を高い頻度で抑制しましたが、一方、国内における使用経験は限られており、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。本使用指針を十分に理解した上で、イラリスによる治療を行っていただきますようお願いいたします。

監修：森 雅亮 (東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 教授)

※4. 効能又は効果(抜粋)

既存治療で効果不十分な下記疾患

○全身型若年性特発性関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈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。

目次

はじめに	4
1. 全身型若年性特発性関節炎 (SJIA) の定義と分類	5
2. SJIAの診断	6
3. SJIAにおけるIL-1 β の薬理作用	7
4. イラリスの作用機序	8
5. イラリスの効能又は効果と用法及び用量	9
(1)効能又は効果	9
(2)用法及び用量	9
6. 安全性に関する検査・測定項目と注意事項等	10
7. 注意を要する患者への投与	13
8. その他の留意点	13
9. マクロファージ活性化症候群(MAS)について	14
10. 参考資料	16
(1)治療効果判定項目	16
(2)投与方法	17
(3)投与液量一覧表	18
(4)国内臨床試験成績(第Ⅲ相/G1301試験)	19
(5)海外臨床試験成績(第Ⅲ相/G2305試験)	22
(6)海外臨床試験成績(第Ⅲ相/G2301試験)	24
(7)副作用の発現状況	29
参考文献	34

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年にクリオピリン関連周期性症候群(Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome：CAPS)の治療薬として承認され、日本においても2011年9月にCAPSの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(Familial Mediterranean Fever：FMF*)、TNF受容体関連周期性症候群(TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome：TRAPS)及び高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)[Hyper IgD Syndrome：HIDS(Mevalonate Kinase Deficiency：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*)に対しての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疾患に対する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のある薬剤です。また、これらの疾患の診断や治療には高度な専門性を要すると考えられます。

イラリスの投与にあたっては、全身型若年性特発性関節炎の治療経験があり、かつ、以下のいずれかの要件を満たすことが必要です。

1. 日本リウマチ学会が設定するリウマチ専門医
なお、小児科専門医であってもリウマチ専門医の資格認定が必要となります。
2. 本剤の全身型若年性特発性関節炎の治験に参加した医師
3. 本剤による全身型若年性特発性関節炎の治療経験がある医師による教育を受けた医師

上記以外の医師で、SJIA治療のためイラリスの使用が必要である場合、以下の両方の条件を満たす必要があります。(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。)

- 1)イラリスによる治療経験を有する医師からSJIAの治療及びイラリスの適正使用情報の知識を得ている(SJIAに対するイラリスの適正使用研修動画の視聴を含む)。
- 2)SJIAの診断が上記要件1～3に該当する医師により下され、イラリスによる治療が開始されている患者に対し、上記医師と相談できる環境下で治療を進めることが可能である。

さらに、イラリスは、下記要件をすべて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. 全例調査に協力及び契約締結が可能な医療機関であること
3. 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
4. イラリスを使用中の患者が転院する際、転院先の施設名や医師名等、連絡することが可能な医療機関であること

※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。

1. 全身型若年性特発性関節炎 (SJIA) の定義と分類

国際リウマチ学会 (ILAR) では、若年性特発性関節炎 (JIA) を、「16歳未満で発症し、6週間以上持続する原因不明の関節炎」と定義しています¹⁾。イラリスの効能又は効果は「既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎 (抜粋)」であり、下表の全身型のみが対象となります。

※<効能又は効果に関連する使用上の注意 (抜粋)>

全身型若年性特発性関節炎

- (1) 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。
- (2) 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。

JIAの分類基準 (ILAR、2001年Edmonton改訂)¹⁾

分類	定義	除外
全身型	2週間以上続く発熱 (うち3日間は連続) が伴うか又は先行し、次のいずれかの徴候を伴う1関節以上の関節炎： 1. 暫時の紅斑性皮疹 2. 全身のリンパ節腫脹 3. 肝腫及び/又は脾腫 4. 漿膜炎	a, b, c, d
少関節炎	発症6ヵ月以内の罹患関節が1～4関節の関節炎： 以下2つのサブカテゴリーに分類される 1. 持続型：全経過を通じて関節炎は4関節以下 2. 進展型：発症6ヵ月以降、5関節以上の関節炎がみられる	a, b, c, d, e
多関節炎 (RF陰性)	発症6ヵ月以内に5関節以上の関節炎；RF陰性	a, b, c, d, e
多関節炎 (RF陽性)	発症6ヵ月以内に5関節以上の関節炎；3ヵ月以上の間隔で2回以上RF陽性	a, b, c, e
関節症性乾癬	関節炎及び乾癬、又は以下2項目以上を伴う関節炎： 1. 指趾炎 2. 爪甲点状凹窩又は爪甲剥離 3. 親又は同胞に乾癬患者	b, c, d, e
付着部炎関連関節炎	関節炎と付着部炎、もしくは関節炎又は以下の2項目以上を伴う付着部炎： 1. 仙腸関節の圧痛及び/又は炎症性の腰仙関節痛の存在又は病歴 2. HLA-B27陽性 3. 6歳以上の男児での関節炎の発症 4. 急性 (症候性) 前部ぶどう膜炎 5. 親又は同胞に強直性脊椎炎、付着部炎関連関節炎、炎症性腸疾患に伴う仙腸関節炎、Reiter症候群又は急性前部ぶどう膜炎の罹患歴	a, d, e
未分類関節炎	上記の基準を満たさないか、2つ以上の基準に該当する関節炎	

ILAR：International League of Associations for Rheumatology。RF：リウマトイド因子。

除外項目：a. 患者、親又は同胞に乾癬又はその病歴

b. 6歳以上で発症した HLA-B27 陽性の男児における関節炎

c. 強直性脊椎炎、付着部炎関連関節炎、炎症性腸疾患に伴う仙腸関節炎、Reiter 症候群又は急性前部ぶどう膜炎のいずれかに罹患、もしくは親又は同胞に罹患歴がある。

d. 3ヵ月以上の間隔で2回以上の IgM リウマトイド因子陽性

e. SJIA

1) Petty, R.E. et al: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J. Rheumatol. 31(2), 390-392, 2004

2. SJIAの診断

SJIAには、単一の検査方法や診断基準は存在しません。弛張熱または間欠熱、紅斑性皮疹、関節炎などの特徴的な症候と検査所見、他の疾患との鑑別により総合的に診断されます。

SJIAの症候

	症候
主な症候*	弛張熱又は間欠熱、紅斑性皮疹 (リウマトイド疹)、関節炎
その他	肝脾腫、リンパ節腫脹、胸膜炎、心膜炎

※紅斑性皮疹は発熱時に生じ、その後消退する。発症初期には関節症状を欠く症例も存在する。

SJIAにおける主な検査項目 (行われる可能性のあるものとその目的)²⁾

目的	検査項目
炎症の把握	CBC、CRP、ESR、SAA、凝固線溶系 (FDP-E、D-ダイマー)、免疫グロブリン
関節炎の把握	MMP-3
鑑別診断	CBC、血清補体価、自己抗体、各種ウイルス抗体価、培養検査、便潜血、骨髄検査、各種穿刺液、胸腹部CT・超音波検査

CBC：全血球計算、CRP：C反応性タンパク、ESR：赤血球沈降速度、SAA：血清アミロイドA、FDP-E：フィブリン/フィブリノゲン分解産物-E分画、MMP-3：マトリックスメタロプロテアーゼ-3

SJIAの鑑別診断²⁾

- 1) 血管炎症候群：川崎病、高安動脈炎、結節性多発動脈炎等
- 2) 他のリウマチ性疾患：全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病、シェーグレン症候群、ベーチェット病、リウマチ熱等
- 3) 自己炎症性疾患：家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠乏症、TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS)、クリオピリン関連周期性症候群 (CAPS)、ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス等
- 4) 感染症：細菌感染症、ウイルス感染症 [Epstein-Barr (EB) ウイルス、サイトメガロウイルス等]、特殊な感染症 (結核、Q熱、ツツガムシ病、猫ひっかき病、デング熱等)
- 5) 血球貪食性リンパ組織球症 (HLH)：一次性HLH、二次性HLH
- 6) 炎症性腸疾患 (IBD)：クローン病、潰瘍性大腸炎
- 7) 血液・腫瘍性疾患：白血病、悪性リンパ腫、神経芽細胞腫、キャッスルマン病等
- 8) 薬剤熱

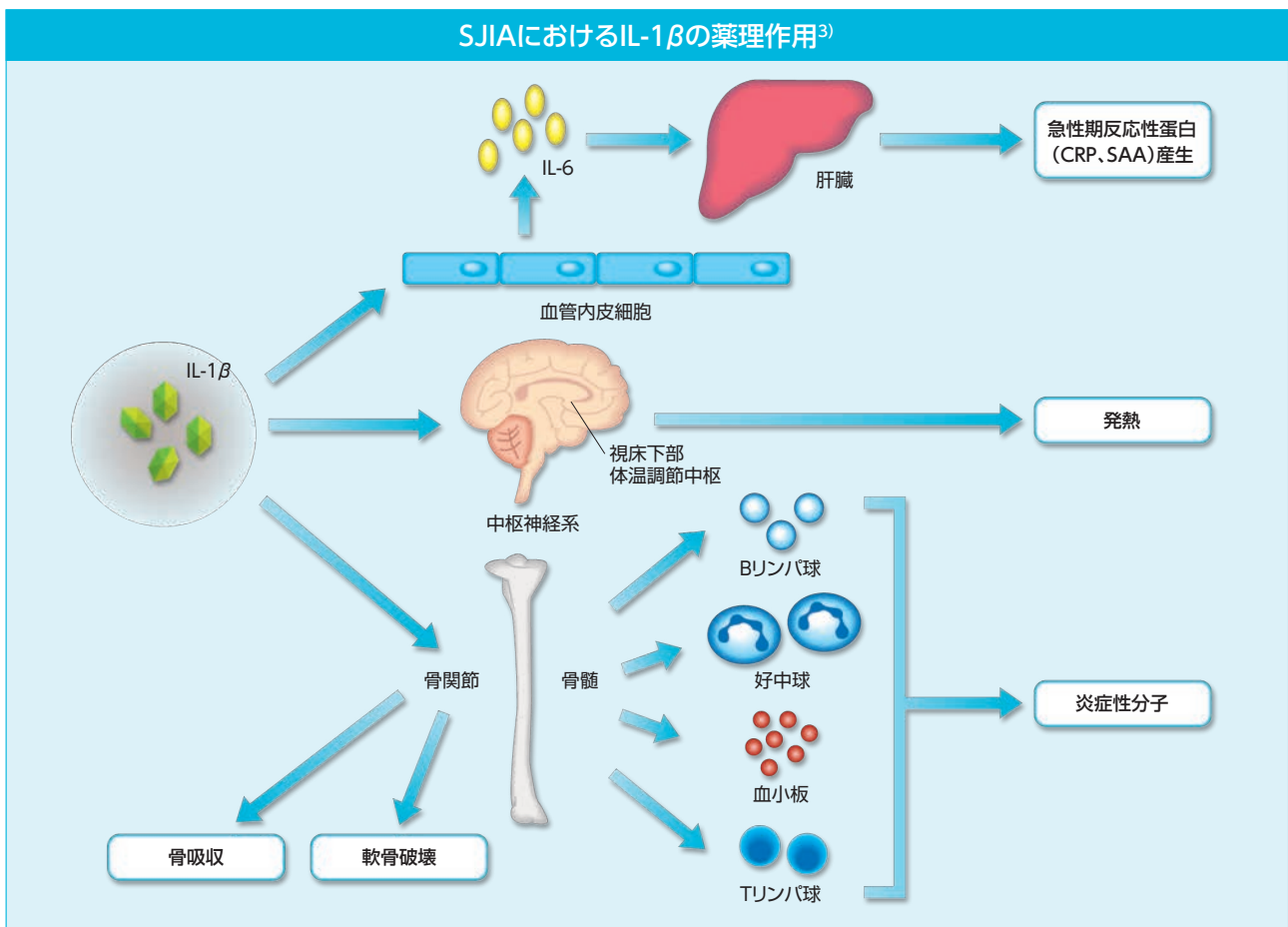
2) 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編. 若年性特発性関節炎初期診療の手引き. 2015 (一部改変)

3. SJIAにおけるIL-1βの薬理作用

IL-1β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、SJIAの病態形成においても重要な役割を果たすものと考えられています³⁻⁴⁾。

【IL-1βの作用】

- ▶ **中枢神経系** : 発熱、頭痛、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、急性期反応蛋白であるCRPやSAA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。

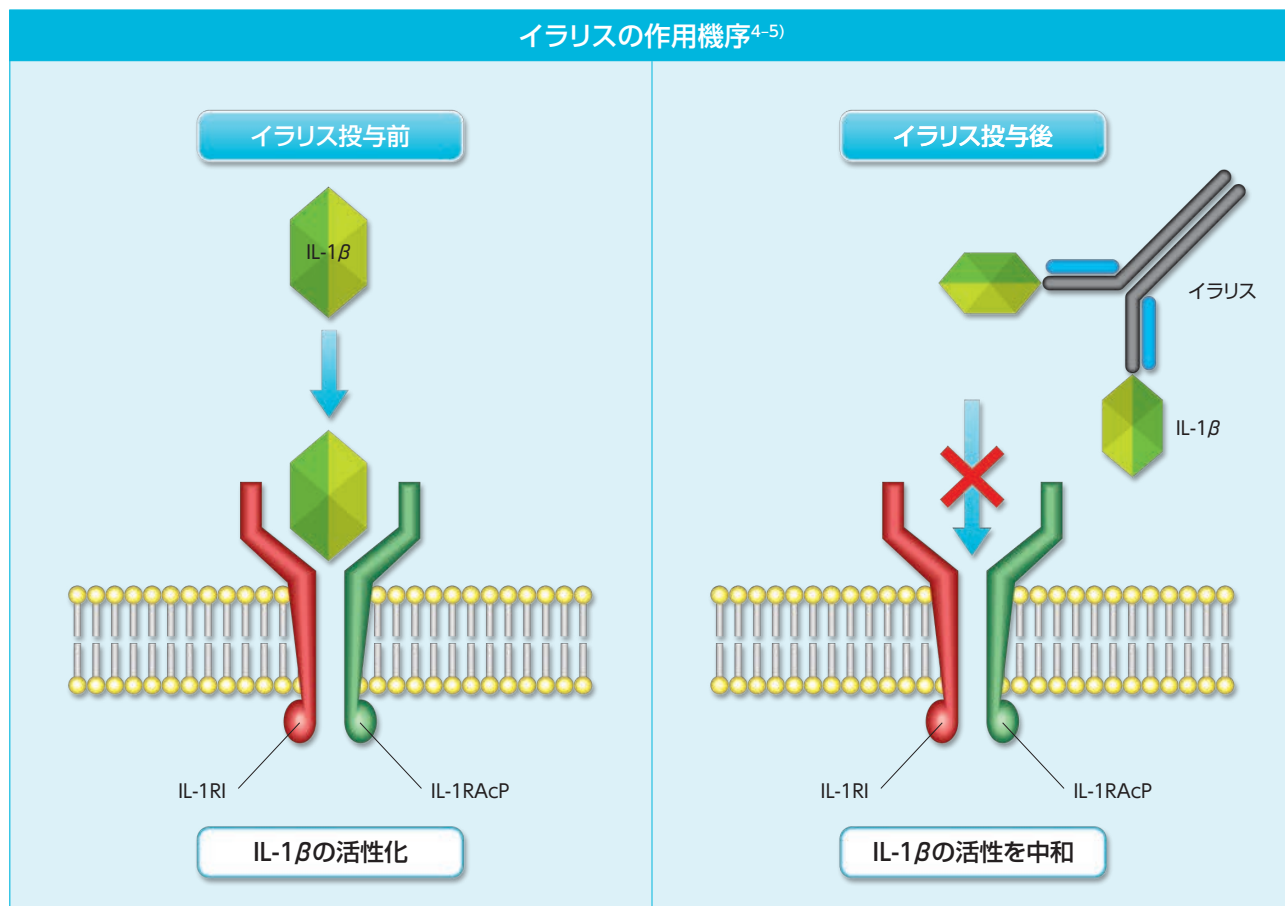


文献3)より改変

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

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。



IL-1RI : I 型インターロイキン-1受容体
IL-1RAcP : インターロイキン-1受容体関連タンパク

文献4-5)より改変

4)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

5)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

イラリス皮下注射液150mg電子添文 2021年11月改訂(第2版)より抜粋

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 全身型若年性特発性関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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。

(1) 効能又は効果

2018年7月に「既存治療果不十分な全身型若年性特発性関節炎」の効能が追加されました。

本効能に関しては、以下の効能又は効果に関連する注意が設定されています。

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

イラリス皮下注射液150mg電子添文 2021年11月改訂(第2版)より抜粋

6. 用法及び用量

〈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。

(2) 用法及び用量(全身型若年性特発性関節炎の場合)

本剤として1回4mg/kgを、4週毎に皮下投与します。1回最高用量は300mgであり、体重75kg以上の患者では1回投与量は300mgとなります(P.18の投与液量一覧表を参照してください)。

6. 安全性に関する検査・測定項目と注意事項等

イラリス皮下注射液150mg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

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。なお、患者又はその家族(保護者)に対しては、本剤投与後に副作用が発現した場合や、何か体調に不調が生じた場合には、速やかに主治医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(イソニアジドなど)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⁶⁾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。

(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

6) 日本肝臓学会, B型肝炎治療ガイドライン第4版, 2022

(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⁷⁾、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⁸⁾。
- 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。

7) 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

8) 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. マクロファージ活性化症候群(MAS)について

イラリス皮下注射液150mg電子添文 2021年11月改訂(第2版)より抜粋

5. 効能又は効果に関連する注意

〈全身型若年性特発性関節炎〉

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。

SJIAでは、重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することが知られていません。MASは、感染症や非ステロイド性抗炎症薬等の薬剤の使用、原疾患の悪化が契機となり発症すると考えられていますが²⁾、発症機序の詳細は解明されていません。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でください。

2018年6月時点において、イラリスの投与がMASの発症リスクを増大させるとの知見は得られていませんが、本剤投与中のMASの徴候には十分に注意し、MASの発症が疑われる場合には、速やかに適切な治療を行ってください。

(1) MASの診断

MASの診断については、2016年にEULAR及びACRから下表の分類基準が公表されています⁹⁾。

SJIAにおけるMASの分類基準⁹⁾

SJIAと診断されているか、またはSJIAの疑いのある発熱を呈する患者で、下記の基準を満たす患者はMASに分類される。

- 血清フェリチン > 684 ng/mL

上記に加え、下記の2つ以上を満たすもの：

- 血小板数 $\leq 181 \times 10^3 / \mu\text{L}$
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ > 48 IU/L
- トリグリセリド > 156 mg/dL
- フィブリノゲン $\leq 360 \text{ mg/dL}$

臨床検査値の異常は、他の理由によるもの(免疫学的機序による血小板減少症、感染性肝炎、内臓リーシュマニア症、家族性高脂血症)等、患者の状況では説明できないものであることが必要である。

9) A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative.: 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 68(3), 566-576, 2016

(2) イラリスの投与によるMASのリスクについて

① 海外臨床試験におけるMASの発現

イラリスのSJIAを対象とした海外臨床試験 (A2203試験*、G2305試験、G2301試験、G2301E1試験*)において、MAS関連事象は324例中26例(8.0%)に発現しました。MAS関連事象の主なものは貪食細胞性組織球症23例(7.1%)で、うち重篤なものは22例でした。貪食細胞性組織球症により13例がイラリスの投与を中止し、うち6例が投与中止を含む処置により回復しました。他の7例は試験期間中に未回復でした。

重篤な貪食細胞性組織球症を発現した2例で死亡が報告されました。1例は貪食細胞性組織球症に合併して発現した肺高血圧症により、イラリスの投与中止から約3週間後に死亡しました。他の1例は貪食細胞性組織球症及び敗血症により試験中止2日後(プラセボの最終投与から約1ヵ月後)に死亡しました。

貪食細胞性組織球症の初回発現時期とイラリスの投与期間との間に特定の関連はみられませんでした。

*ノバルティス ファーマ社内資料

MAS関連事象(海外臨床試験併合解析)

イラリス投与例 N=324			
PT(基本語)	発現例数(%)	PT(基本語)	発現例数(%)
MAS	26 (8.0)	錯乱状態	1 (0.3)
貪食細胞性組織球症	23 (7.1)	医療機器関連敗血症	1 (0.3)
汎血球減少症	2 (0.6)	失見当識	1 (0.3)
敗血症	2 (0.6)	痙攣発作	1 (0.3)
敗血症性ショック	2 (0.6)	膿創	1 (0.3)

なお、イラリスのSJIAを対象とした臨床試験の実施にあたっては、外部に独立したMAS判定委員会が設置され、MASと疑われる事象^{*}を発現した72例が審査されました。このうち、Probable MASと判定された21例につき、総曝露期間で調整したところ、100人年あたりの発現件数は、イラリス群で2.8(総曝露期間668.61人年、発現件数19件)、プラセボ群で7.7(総曝露期間26人年、発現件数2件)でした(95%信頼区間-15.6~5.9)。

MASに対する薬物療法の主なものは、ステロイド薬、シクロスポリン(本邦適応外)、免疫グロブリン製剤投与でした。MASは、イラリスにより疾患活動性がコントロールされた患者でも発現しました。また、Probable MASと判定されたほとんどの患者が、MASと同時期に感染症を併発していたか、感染症が消失した直後にMASを発症しており、感染症を契機にMASが発現したと報告されています¹⁰⁾。

^{*}治験担当医師が貪食細胞性組織球症として報告した事象に限らず、臨床検査値又は潜在的なMASを示唆する有害事象をMAS判定委員会で審査した。

② 国内臨床試験におけるMASの発現¹¹⁾

イラリスのSJIAを対象とした国内臨床試験(G1301試験)においては、貪食細胞性組織球症が19例中1例(5.3%)に発現しました。この1例の貪食細胞性組織球症は薬物治療により消失しました。

10) Grom A.A. et al.: Rate and clinical presentations of macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with canakinumab. Arthritis Rheumatol. 68(1), 218-228, 2016

11) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(G1301)(承認時評価資料)

10. 参考資料

(1) 治療効果判定項目

SJIAに対する薬剤の治療効果は、臨床症状、炎症マーカーなどにより総合的に判定されます。

参考)

イラリスの臨床試験(海外第Ⅲ相試験/G2305試験及び国内第Ⅲ相試験/G1301試験)で使用された評価項目

<Adapted ACR Pediatric 反応基準>

■ Adapted ACR Pediatric 30、50、70、90、100の判定で評価されるコンポーネント

1. 医師による疾患活動性の全般的評価：
0mm(=疾患活動性なし)～100mm(=極めて重度の疾患活動性)の100mm VASにより評価
2. 保護者又は患者(適切な年齢)による患者の健康状態の全般的評価：
0mm(=非常に良い)～100mm(=非常に悪い)をCHAQに含まれる100mm VASにより評価
3. CHAQを用いたDisability score
4. 活動性関節炎がみられる関節数(ACRの定義では、関節の腫脹がみられるもの、腫脹がない場合は変形が原因でない運動時の疼痛又は圧痛のいずれかを伴う動作制限がみられるものを活動性関節炎と定義)
5. 動作制限がみられる関節数
6. 炎症マーカーの臨床検査値：CRP(mg/L)
7. 過去1週間にSJIAによる発熱がない(体温38℃以下)

Adapted ACR Pediatric 30、50、70、90、100は、上記1～6のうち3項目以上がベースラインからそれぞれ30%以上、50%以上、70%以上、90%以上、100%改善し、かつ過去1週間に発熱がなく(上記7)、上記1～6のうち30%を超えて悪化した項目が1項目以下である場合をさす。

<疾患非活動性の定義>

■ 疾患非活動性(以下の基準をすべて満たすもの)

- ◆ 活動性関節炎がみられる関節がない
- ◆ 発熱がない(体温38℃以下)
- ◆ JIAに起因するリウマトイド疹、漿膜炎、脾腫大、肝腫大及び全身性リンパ節腫脹がない
- ◆ CRPが正常
- ◆ 医師による疾患活動性の全般的評価のスコアが10mm以下
- ◆ 持続的な朝のこわばりが15分以下である(G1301試験のみ当該基準を追加した場合でも解析)

<再燃>

■ 再燃(以下のいずれか1つ以上を満たすもの)

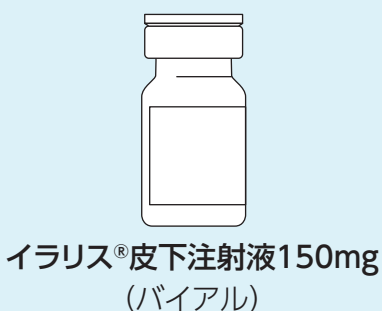
1. 2日以上連続で持続するSJIAに関連する(感染によるものでない)発熱(体温38℃超)の再発
2. JIA のフレア基準による再燃(以下のすべての基準を満たすこと)
 - ◆ Adapted ACR Pediatric 反応基準1～6のうち3項目以上が30%以上悪化
 - ◆ Adapted ACR Pediatric 反応基準1～6のうち30%以上改善した項目が1項目以下
 - ・ 3つの反応基準の1つとして治験担当医師又は保護者による全般的評価を用いる場合は、20mm以上の悪化がみられる必要がある。
 - ・ 3つの反応基準の1つとして活動性関節炎がみられる関節数又は動作制限がみられる関節数を用いる場合は、2関節以上の悪化がみられる必要がある。
 - ・ 再燃の判定にCRPを使用する場合は、CRPが30mg/Lを超えている必要がある。

VAS (visual analog scale)、CHAQ (Child Health Assessment Questionnaire)

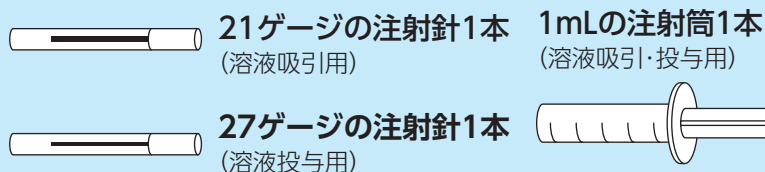
(2) 投与方法

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

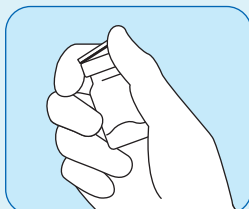


注意1: 投与液量一覧表を参考に、必要な数のバイアル、注射筒及び注射針(21ゲージ、27ゲージ)を準備してください。

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。

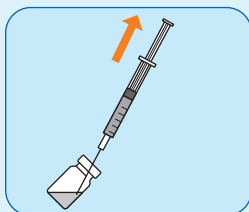
(2) 溶液の注射筒への充填方法

- 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。

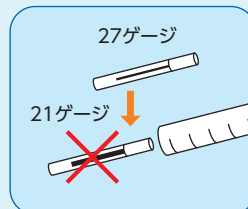


注意: このとき、必要液量を正確に採取できる注射筒を用いてください。最大1.0mLを採取できるよう、バイアルは図のように傾けてください。

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回のみで使用とし、使用後の残液は使用しないでください。

(3) 投与液量一覧表

イラリスの全身型若年性特発性に対する用法・用量は、「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。」とされています。

$$\text{投与液量} = \text{用量レベル} \times \text{患者の体重} \div \text{投与濃度}$$

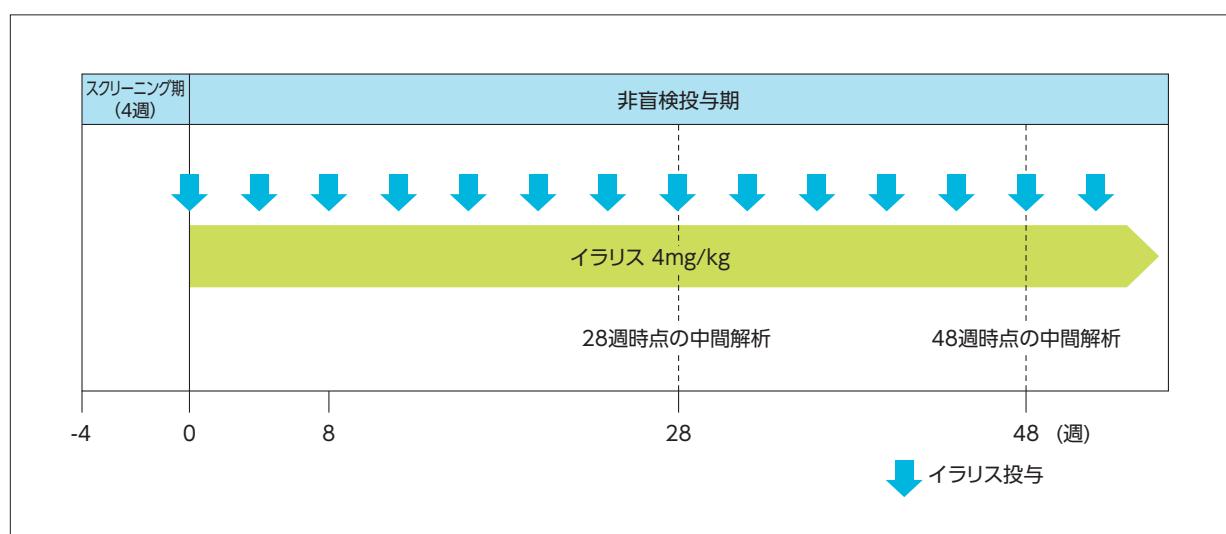
用量レベル = 1回 4mg/kg		最高用量 1回 300mg	
体重	カナキマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度※
8kg	32mg	0.21mL	150mg/mL
10kg	40mg	0.27mL	
12kg	48mg	0.32mL	
14kg	56mg	0.37mL	
16kg	64mg	0.43mL	
18kg	72mg	0.48mL	
20kg	80mg	0.53mL	
22kg	88mg	0.59mL	
24kg	96mg	0.64mL	
26kg	104mg	0.69mL	
28kg	112mg	0.75mL	
30kg	120mg	0.80mL	
32kg	128mg	0.85mL	
34kg	136mg	0.91mL	
36kg	144mg	0.96mL	
38kg	152mg	1.01mL	
40kg	160mg	1.07mL	
42kg	168mg	1.12mL	
44kg	176mg	1.17mL	
46kg	184mg	1.23mL	
48kg	192mg	1.28mL	
50kg	200mg	1.33mL	
52kg	208mg	1.39mL	
54kg	216mg	1.44mL	
56kg	224mg	1.49mL	
58kg	232mg	1.55mL	
60kg	240mg	1.60mL	
62kg	248mg	1.65mL	
64kg	256mg	1.71mL	
66kg	264mg	1.76mL	
68kg	272mg	1.81mL	
70kg	280mg	1.87mL	
72kg	288mg	1.92mL	
74kg	296mg	1.97mL	
≥75kg	300mg	2.00mL	

※ 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保するために過量充填されている。1回投与量が150mgを超える場合は、2バイアル以上が必要となる。

(4) 国内臨床試験成績(第Ⅲ相/G1301試験)¹¹⁾

〔試験デザイン〕

- **主要目的** 8週時点のAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者の割合を指標として、イラリスの有効性を評価する。
28週時点でイラリスの投与により副腎皮質ステロイド薬 (以下ステロイド薬) を減量できた患者の割合を評価する。
- **主要評価項目** 8週時点でAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者の割合
28週時点で経口ステロイド薬を減量できた患者の割合
- **副次評価項目** 28週までにAdapted ACR Pediatric 反応基準を達成した患者の割合
28週までに経口ステロイド薬を減量できた患者の割合
- **試験方法** 非盲検、非対照、多施設共同試験
- **対象** 目標症例数：約20例 評価例数：19例
- **投与方法** イラリス4mg/kgを4週間隔で皮下投与した。イラリスの投与1回あたりの最大用量は300mgとした。なお、8週以降は経口ステロイド薬の減量を認めた。
経口ステロイド薬漸減の手順は以下のとおりとした。
 - 0.1mg/kg/日を超える経口プレドニゾロン (又は等価量のステロイド薬) を使用している場合は1週間につき0.1mg/kgずつ漸減した。
 - 0.1mg/kg/日の経口プレドニゾロン (又は等価量のステロイド薬) を使用している場合は0.05mg/kg/日に漸減して1週間投与した。その後、0.05mg/kgの48時間毎の投与に変更して2週間投与した後投与を中止した。
- **解析計画** 有効性、安全性ともイラリスが1回以上投与されたすべての患者を対象とした。本試験は患者数が少ないため、記述的に有効性の結果を提示し、統計的モデルに基づく解析及び仮説検定は行わなかった。本試験では、2回の間中間解析(28週時点及び48週時点)を計画した。
- **試験スケジュール**



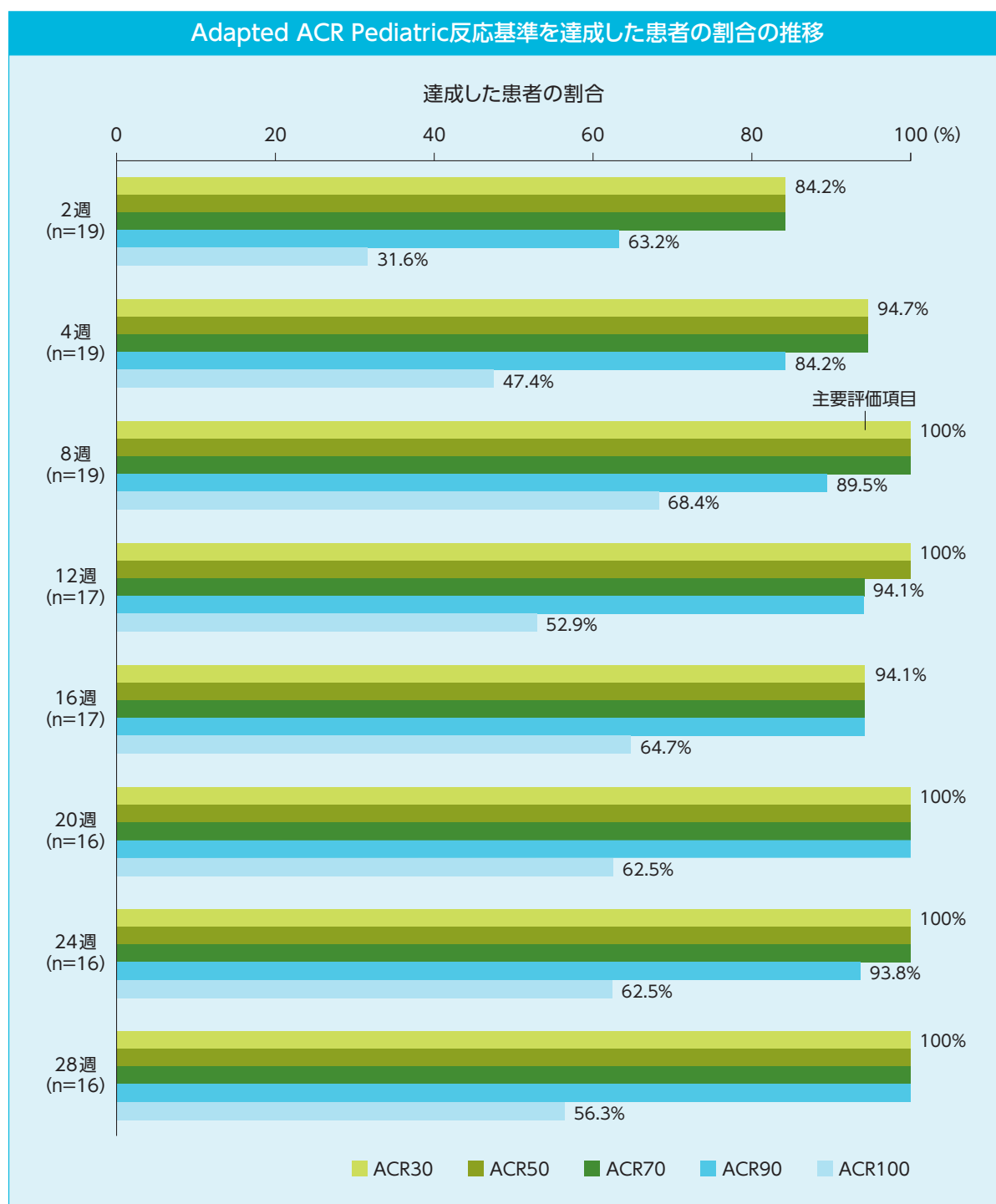
11) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(G1301) (承認時評価資料)

【結 果】

① Adapted ACR Pediatric反応基準を達成した患者の割合（主要評価項目・副次評価項目）

Adapted ACR Pediatric 30を達成した患者は、2週時点で19例中16例(84.2%)、4週時点で19例中18例(94.7%)であり、8週時点で19例全例(100%)（主要評価項目）が達成した。なお、19例中4例がベースラインから8週までの間に、SJIAの再燃又は悪化により、経口ステロイド薬を増量又は静注ステロイド薬の使用、あるいはその両方を行った*。

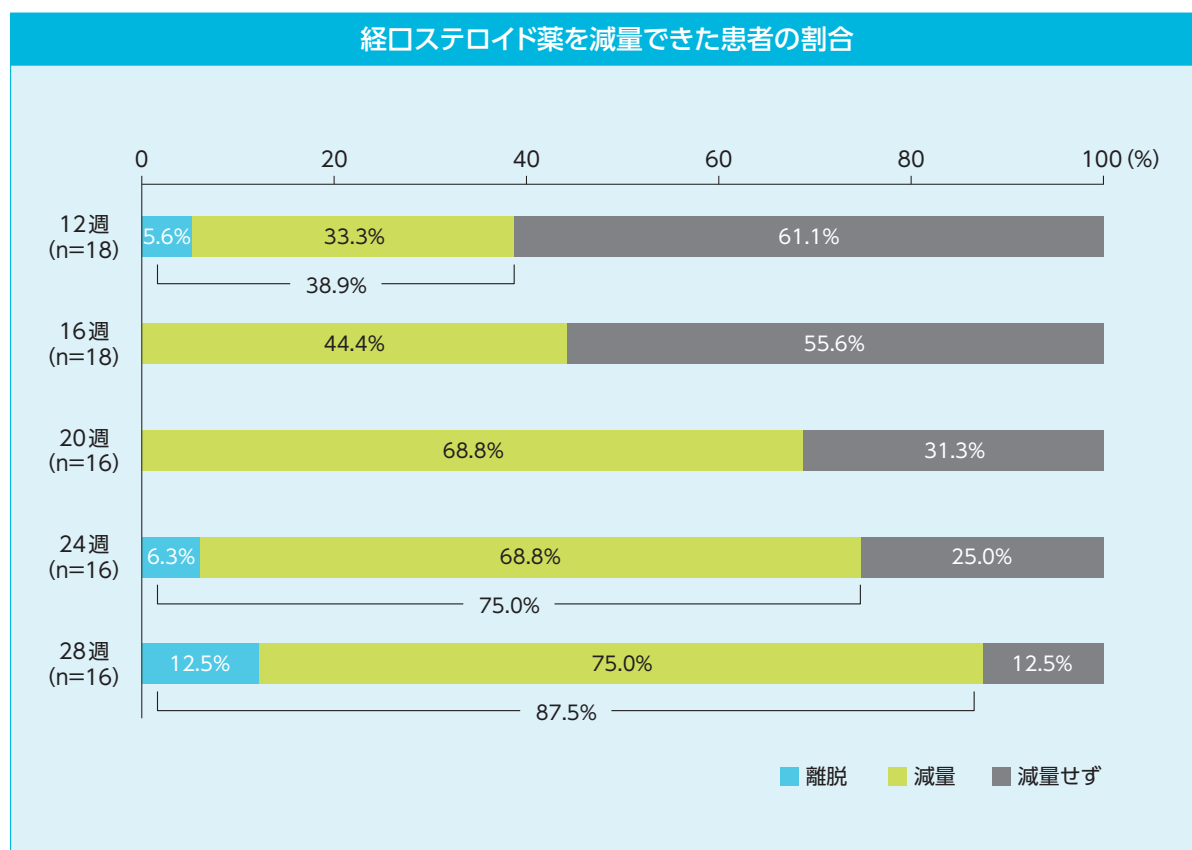
*いずれも治験実施計画書からの逸脱として報告された。



② 経口ステロイド薬を減量できた患者の割合（主要評価項目・副次評価項目）

経口ステロイド薬を減量又は離脱できた患者の割合は、経口ステロイド薬の減量を開始できる8週以降、12週時点で18例中7例(38.9%)、16週時点で18例中8例(44.4%)であり、その後28週(16例中14例、87.5%)まで経時的に増加した*。

※主要評価項目としては、全19例を母集団とした解析が行われ、経口ステロイド薬を減量できた患者は19例中14例(73.7%)と評価された。



経口ステロイド薬を減量できた患者：Adapted ACR Pediatric 30を維持し、かつ以下のいずれかに該当するもの。

- ・ベースラインの投与量が0.8mg/kg/日超の場合、0.5mg/kg/日以下へ減量
- ・ベースラインの投与量が0.5mg/kg/日以上0.8mg/kg/日以下の場合、ベースラインからの減量が0.3mg/kg/日以上
- ・ベースラインの投与量にかかわらず0.2mg/kg/日以下に減量
- ・ベースラインの投与量が0.2mg/kg/日以下の場合、ベースラインからの減量

8週以前の早期中止例は、経口ステロイド薬を減量できなかった患者(減量せず)とみなした。

③ 安全性

副作用は19例中13例(68.4%)に認められた。主な副作用は注射部位反応3例(15.8%)等であった。

本試験において死亡例は報告されなかった。

重篤な副作用は胃腸炎、貪食細胞性組織球症、発熱、咽頭炎、エプスタイン・バーウイルス感染(各1例)であった。

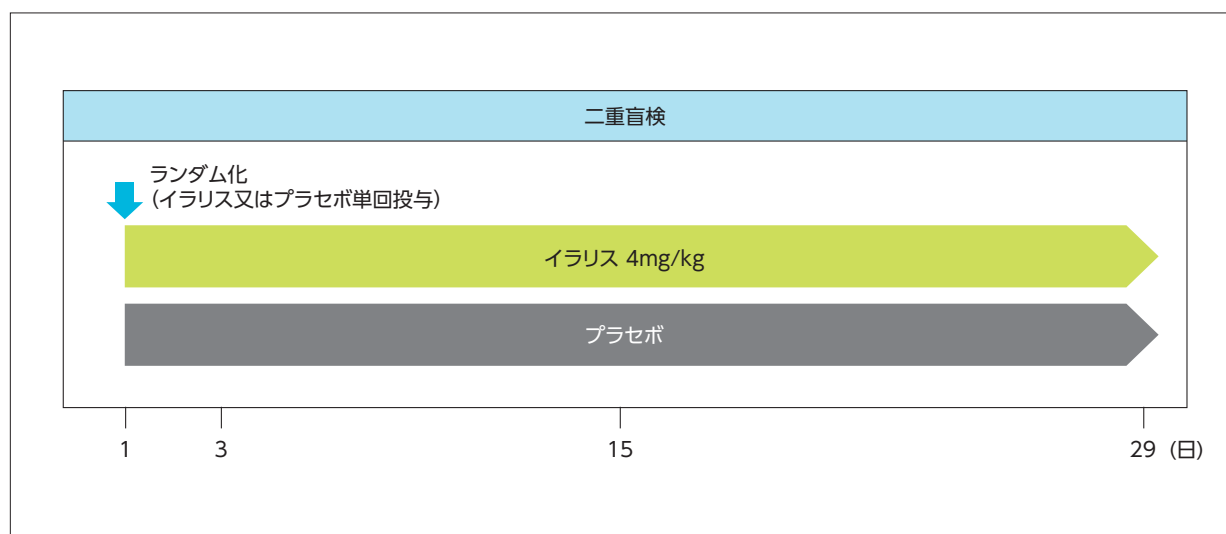
投与中止に至った副作用はみられなかった。

(5) 海外臨床試験成績(第Ⅲ相/G2305試験)¹²⁾ 〈海外データ〉

〔試験デザイン〕

- 目的 SJIA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。
- 主要評価項目 15日時点でAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者の割合
- 副次評価項目
 - 15日時点でAdapted ACR Pediatric 50/70/90/100を達成した患者の割合
 - 29日時点でAdapted ACR Pediatric 30/50/70/90/100を達成した患者の割合
- 試験方法 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、多施設共同試験
- 対象 目標症例数 122例；1群あたり61例
評価例数84例；イラリス群43例、プラセボ群41例
- 投与方法 イラリス4mg/kg又はプラセボを単回皮下投与した。イラリスの最大用量は300mgとした。
- 解析計画 有効性、安全性ともイラリスが1回以上投与されたすべての患者を対象とした。Adapted ACR Pediatric反応基準を達成した患者の割合については、層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて投与群間を比較し、片側検定のp値、共通オッズ比及びその両側95%信頼区間を算出した。

■ 試験スケジュール

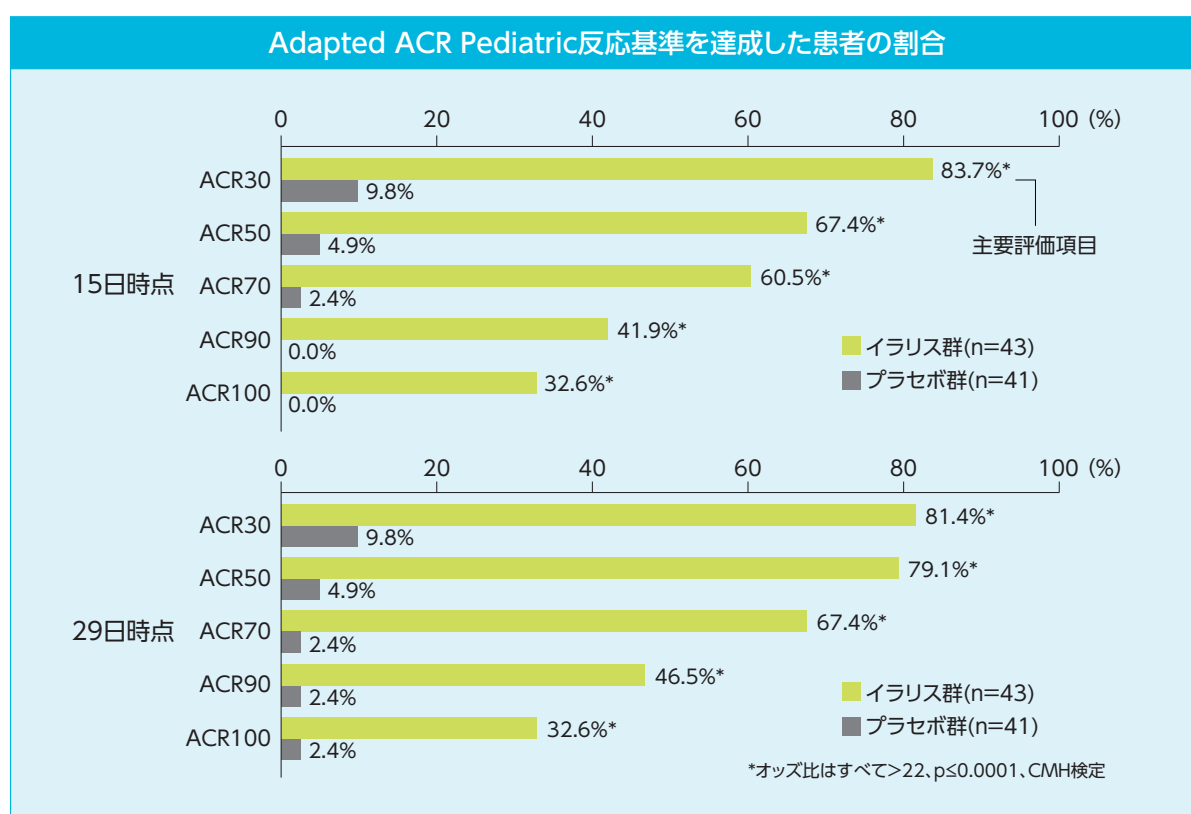


12) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(G2305) (承認時評価資料)

【結 果】

① Adapted ACR Pediatric反応を達成した患者の割合（主要評価項目・副次評価項目）

15日時点でAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者の割合（主要評価項目）は、プラセボ群41例中4例（9.8%）、イラリス群43例中36例（83.7%）であった。オッズ比（95%信頼区間）は、62.29（12.68～306.07）であり、投与群間で有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、CMH検定）。
29日時点でAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者の割合、15日又は29日時点でAdapted ACR Pediatric 50/70/90/100を達成した患者の割合は、いずれもプラセボ群に比較してイラリス群で有意に高かった（オッズ比はすべて > 22 、 $p \leq 0.0001$ 、CMH検定）。



② 安全性

副作用はイラリス群43例中5例（11.6%）、プラセボ群41例中1例（2.4%）に発現した。イラリス群の副作用の内訳は、気管支肺炎、斑状丘疹状皮疹、貪食細胞性組織球症、肝炎、好中球減少症、白血球減少症、アレルギー性浮腫、頭痛、水痘、浮動性めまい、そう痒症（各1例）であった。

プラセボ群の副作用の内訳は、疲労、口渇（各1例）であった。

本試験において死亡例は報告されなかった。

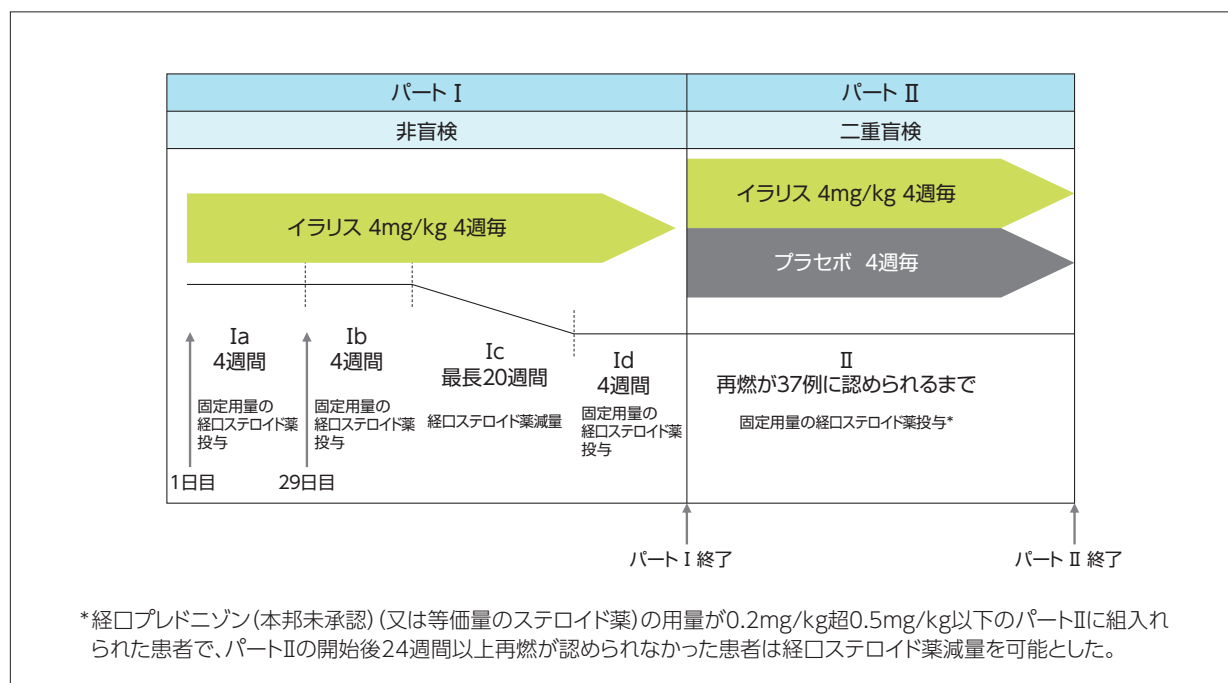
重篤な副作用はイラリス群のみで認められ、その内訳は気管支肺炎、白血球減少症、好中球減少症、肝炎、貪食細胞性組織球症、斑状丘疹状皮疹（各1例、いずれも同一患者）、水痘（1例）であった。

投与中止に至った副作用はみられなかった。

(6) 海外臨床試験成績(第Ⅲ相/G2301試験)¹³⁾〈海外データ〉

〔試験デザイン〕

- 主要目的
 - パート I (非盲検期)：イラリスの投与により、25%以上の患者で治験実施計画書に従って経口ステロイド薬を減量できるかどうかを評価する。
 - パート II (二重盲検期)：イラリスの投与により、プラセボと比べ再燃までの期間を延長できるかどうかを評価する。
- 主要評価項目
 - パート I：パート I の組入時に経口ステロイド薬を使用していた患者のうち、パート I 開始時からパート Ic 終了時まで、治験実施計画書*に従って経口ステロイド薬の減量を達成した患者の割合
 - パート II：再燃までの期間
- 副次評価項目
 - パート Ic 終了時に経口ステロイド薬を0.2mg/kg/日以下まで減量できた患者の割合
 - パート I でAdapted ACR Pediatric 30/50/70/90/100を達成した患者の割合
- 試験方法
 - パート I：非盲検、非対照、多施設共同試験
 - パート II：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験
- 対象
 - 目標症例数：パート I 214例、パート II 58例(各群29例)
 - 評価例数：パート I 177例、パート II 100例(各群50例)
- 投与方法
 - パート I では、すべての患者に対しイラリス4mg/kgを4週毎に皮下投与した。パート II では、イラリス4mg/kg又はプラセボを4週毎に皮下投与した。
- 試験スケジュール



- *治験実施計画書に規定された経口ステロイドの減量の手順は以下のとおりである。
- ・Adapted ACR Pediatric 50を達成し発熱がない場合、経口ステロイド薬の減量を開始した。
 - ・0.1mg/kg/日を超える経口プレドニゾン(又は等価量のステロイド薬)を使用している場合は0.05mg/kg/日に減量して1週間投与した。その後、0.05mg/kgの48時間ごとの投与に変更して2週間投与したのち、投与を中止した。

13) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(G2301)(承認時評価資料)

- 解析計画 パートIの有効性についてはイラリスが1回以上投与されたすべての患者を対象とした。安全性については、イラリスが1回以上投与され、かつ投与後に安全性が1回以上評価されたすべての患者を対象とした。25%以上の患者で経口ステロイド薬を減量できたかどうかを片側二項検定により検定した。
- パートIIについては、有効性はパートIIにランダム化され、イラリス又はプラセボが1回以上投与されたすべての患者を対象とした。解析はITTの原則に従い、ランダム化された投与群に基づき実施した。安全性はパートIIにランダム化され、イラリス又はプラセボが1回以上投与され、かつ投与後に安全性が1回以上評価されたすべての患者を対象とした。再燃までの期間は、カプランマイヤー法を用いてパートII開始時を起点に再燃した患者の割合を推定し、Greenwood法を用いて再燃までの期間の中央値及びその95%信頼区間を算出した。

【結 果】

① 主要評価項目：パート Iにおいて経口ステロイド薬を減量できた患者の割合

パート I の組入時に経口ステロイド薬を使用していた128例中、経口ステロイド薬を減量できた患者は57例(44.5%)であり、パート I の主要目的(25%以上の患者で経口ステロイド薬の減量が可能かどうか)が達成された($p < 0.0001$ 、90%信頼区間37.1~52.2：片側二項検定)。

試験のパート	組入時に経口ステロイド薬を使用していた患者	N=177			
		減量の可否 ^{※1}	患者数(%)	90% exact CI	p値 ^{※2}
I	128/177例(72.3%)	減量 減量せず	57/128例(44.5) 71/128例(55.5)	37.1~52.2 47.8~62.9	<0.0001*
Ic	92/177例(52.0%)	減量 減量せず	57/ 92例(62.0) 35/ 92例(38.0)	52.9~70.4 29.6~47.1	

※1 経口ステロイド薬を減量できた患者:Adapted ACR Pediatric 30を維持し、かつ以下のいずれかに該当
 ・パート I 開始時からパート Ic 終了時まで経口ステロイド薬を0.8mg/kg/日超から0.5mg/kg/日以下へ減量
 ・0.5mg/kg/日以上0.8mg/kg/日以下の場合、ベースラインからの減量が0.3mg/kg/日以上
 ・ベースラインの投与量にかかわらず0.2mg/kg/日以下に減量
 ・ベースラインの投与量が0.2mg/kg/日以下の場合、ベースラインからの減量

試験組入時に経口ステロイド薬を使用していたがパート Icに移行しなかった患者は、経口ステロイド薬を減量できなかった患者(減量せず)とみなした。

※2 25%以上の患者で経口ステロイド薬を減量できたかどうかを片側二項検定により検定した。

*有意水準は0.05(片側)。パート Icに移行した患者については統計学的仮説検定を実施しなかった。

② 副次評価項目：パート Ic終了時に経口ステロイド薬を0.2mg/kg/日以下まで減量できた患者の割合

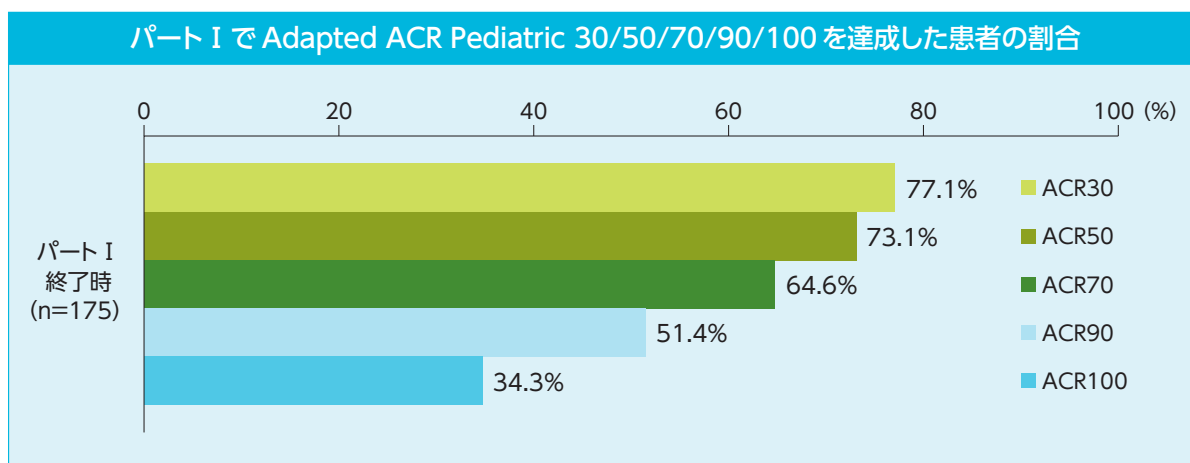
パート Icの開始時に経口ステロイド薬を使用していた患者92例のうち、パート Ic終了時に経口ステロイド薬を離脱できた患者は42例(45.7%)、経口ステロイド薬の用量が0mg/kg/日超0.2mg/kg/日以下であった患者は24例(26.1%)であった。

試験のパート	組入時に経口ステロイド薬を使用していた患者	N=177		
		パート Ic終了時の経口ステロイド薬の用量 [※]	患者数(%)	95% exact CI
Ic	92/177例(52.0%)	離脱 0mg/kg/日超 0.2mg/kg/日以下 0.2mg/kg/日超	42/92例(45.7) 24/92例(26.1) 26/92例(28.3)	35.2~56.4 17.5~36.3 19.4~38.6

※プレドニゾン以外の経口ステロイド薬を使用していた場合はプレドニゾン換算で算出した。

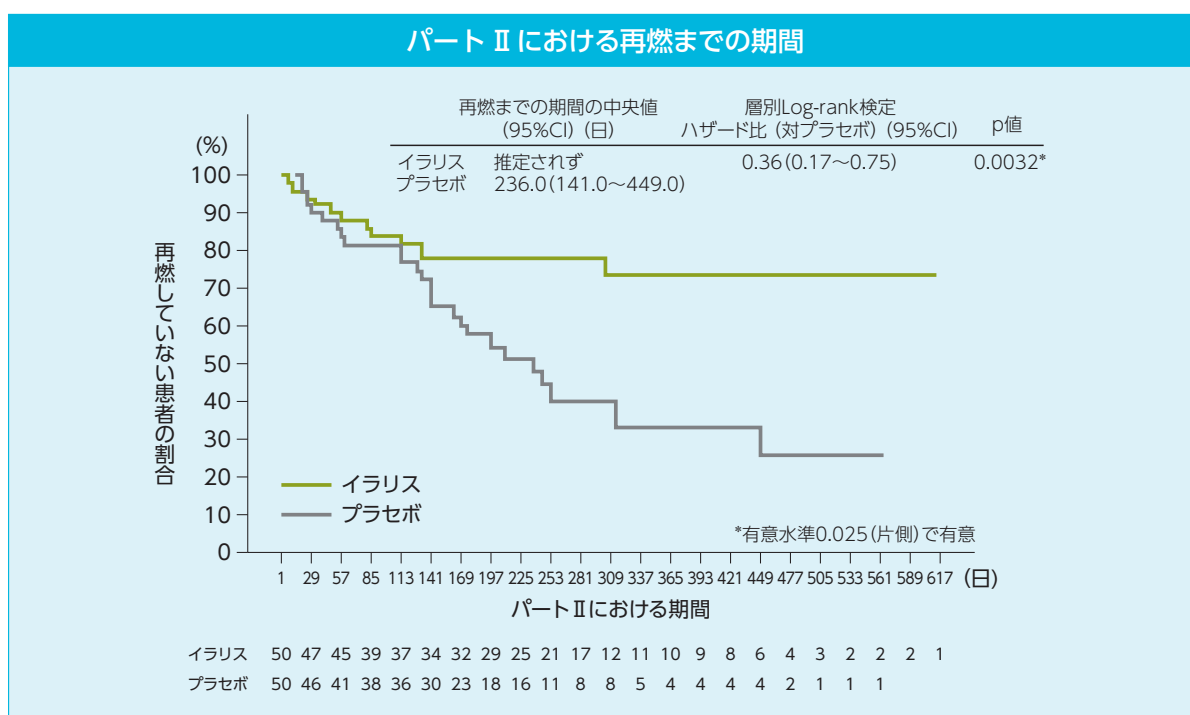
③ 副次評価項目：パート I でAdapted ACR Pediatric 30/50/70/90/100を達成した患者の割合

パート I 終了時におけるAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者は175例中135例(77.1%)、Adapted ACR Pediatric 70を達成した患者は175例中113例(64.6%)、Adapted ACR Pediatric 100を達成した患者は175例中60例(34.3%)であった。



④ 主要評価項目：パート II における再燃までの期間

Kaplan-Meier法で推定した再燃までの期間の中央値は、イラリス群では推定されず、プラセボ群では236日(95%信頼区間141.0~449.0)であり、イラリスはプラセボに比べ再燃のリスクを64%減少させた(ハザード比0.36、95%信頼区間0.17~0.75、 $p=0.0032$ 、層別Log-rank検定)。



⑤ 安全性

パートIにおける副作用は177例中30例(16.9%)に認められた。器官別大分類(SOC)別で最も発現率が高かった副作用は「感染症および寄生虫症」(4.5%)であり、次いで「胃腸障害」、「臨床検査」(各3.4%)であった。基本語(PT)別で3例以上にみられた副作用は、貪食細胞性組織球症4例(2.3%)、頭痛3例(1.7%)であった。

パートIIにおけるイラリス群の副作用は、50例中13例(26.0%)に認められた。SOC別では「感染症および寄生虫症」(14.0%)が最も高かった。PT別で3例以上に認められた副作用は、上気道感染3例(6.0%)であった。

パートIIにおけるプラセボ群の副作用は、50例中6例(12.0%)に認められた。SOC別では、「臨床検査」(6.0%)、「感染症及び寄生虫症」(4.0%)であった。PT別で3例以上に認められた副作用はなかった。

パートIにおいて肺高血圧症による死亡が1例報告された。本症例は64日目に貪食細胞性組織球症と診断され、probable MASと判定、81日目にMASに合併して発現した肺高血圧症のため死亡した。

パートIIでの死亡は報告されなかったが、イラリス群において試験中止2日後(イラリス最終投与から約1ヵ月後)に貪食細胞性組織球症の併発による死亡が報告された。本症例はprobable MASと判定された。

パートIにおける重篤な副作用は、貪食細胞性組織球症4例、発熱1例、肝炎、リンパ節腫瘍、C-反応性蛋白増加、凝固検査異常、肝酵素上昇、血小板数増加、血清フェリチン増加、白血球数増加、傾眠、間質性肺疾患、肺高血圧症(各1例)であった。

パートIIにおけるイラリス群の重篤な副作用は、血小板数減少、白血球数減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、ハプトグロビン減少(各1例、いずれも同一患者)、肝酵素上昇(1例)であった。プラセボ群の重篤な副作用は心停止、敗血症性ショック、敗血症、貪食細胞性組織球症(各1例、いずれも同一患者)であった。

投与中止に至った有害事象は、パートIにおいて5例(2.8%)であった。2例以上に認められた有害事象は、貪食細胞性組織球症(2例)であり、これら2例はMASとして報告された。パートIIのイラリス群ではみられなかった。プラセボ群では6例(12.0%)が有害事象により投与を中止し、うち敗血症1例、貪食細胞性組織球症は重篤な有害事象として報告された。

(7) 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13例(68.4%)に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応3例(15.8%)等であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

国内臨床試験における副作用発現例数(G1301試験)

副作用評価対象例数	19例
副作用発現例数	13例
副作用発現症例率	68.4%

副作用の種類	発現例数(%)
血液およびリンパ系障害	3 (15.8)
貪食細胞性組織球症	1 (5.3)
白血球減少症	1 (5.3)
リンパ節症	1 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (21.1)
注射部位反応	3 (15.8)
発熱	1 (5.3)
肝胆道系障害	2 (10.5)
肝機能異常	2 (10.5)
感染症および寄生虫症	5 (26.3)
咽頭炎	2 (10.5)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (5.3)
胃腸炎	1 (5.3)
带状疱疹	1 (5.3)
鼻咽喉頭炎	1 (5.3)
臨床検査	4 (21.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.3)
血中クレアチニン増加	1 (5.3)
代謝および栄養障害	1 (5.3)
高尿酸血症	1 (5.3)
神経系障害	1 (5.3)
振戦	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)
蕁麻疹	1 (5.3)

承認時社内集計

② 海外における副作用発現状況

324例中128例(39.5%)に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎14例(4.3%)、貪食細胞性組織球症13例(4.0%)、上気道感染12例(3.7%)、頭痛12例(3.7%)、咳嗽12例(3.7%)、腹痛10例(3.1%)、口腔咽頭痛10例(3.1%)等であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

海外臨床試験における副作用発現例数(A2203試験、G2305試験、G2301試験、G2301E1試験の併合解析)

副作用評価対象例数	324例
副作用発現例数	128例
副作用発現症例率	39.5%

副作用の種類	発現例数(%)
血液およびリンパ系障害	26 (8.0)
貪食細胞性組織球症	13 (4.0)
白血球減少症	8 (2.5)
好中球減少症	7 (2.2)
リンパ節症	3 (0.9)
腹部リンパ節腫脹	1 (0.3)
貧血	1 (0.3)
凝血異常	1 (0.3)
リンパ節炎	1 (0.3)
リンパ球減少症	1 (0.3)
汎血球減少症	1 (0.3)
脾腫	1 (0.3)
心臓障害	2 (0.6)
心停止	1 (0.3)
心室性期外収縮	1 (0.3)
移動性ペースメーカー	1 (0.3)
耳および迷路障害	7 (2.2)
耳痛	3 (0.9)
回転性めまい	3 (0.9)
難聴	1 (0.3)
耳管障害	1 (0.3)
眼障害	1 (0.3)
眼の炎症	1 (0.3)
胃腸障害	26 (8.0)
腹痛	10 (3.1)
下痢	6 (1.9)
悪心	5 (1.5)

副作用の種類	発現例数(%)
嘔吐	4 (1.2)
上腹部痛	3 (0.9)
大腸炎	1 (0.3)
潰瘍性大腸炎	1 (0.3)
便秘	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.3)
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)
膵脂肪変性	1 (0.3)
口内炎	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (5.9)
発熱	9 (2.8)
インフルエンザ様疾患	3 (0.9)
注射部位紅斑	3 (0.9)
薬効欠如	1 (0.3)
疲労	1 (0.3)
注射部位不快感	1 (0.3)
注射部位疼痛	1 (0.3)
注射部位発疹	1 (0.3)
注射部位反応	1 (0.3)
注射部位腫脹	1 (0.3)
注射部位蕁麻疹	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.3)
漿膜炎	1 (0.3)
口渇	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
肝胆道系障害	7 (2.2)
肝炎	3 (0.9)
自己免疫性肝炎	1 (0.3)
中毒性肝炎	1 (0.3)
肝細胞損傷	1 (0.3)
肝腫大	1 (0.3)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)
免疫系障害	3 (0.9)
アレルギー性浮腫	1 (0.3)
低補体血症	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	70 (21.6)
鼻咽頭炎	14 (4.3)
上気道感染	12 (3.7)
鼻炎	8 (2.5)
胃腸炎	7 (2.2)
口腔カンジダ症	6 (1.9)
中耳炎	5 (1.5)
扁桃炎	5 (1.5)
結膜炎	4 (1.2)
肺炎	4 (1.2)
尿路感染	4 (1.2)
膀胱炎	3 (0.9)
せつ	3 (0.9)
带状疱疹	3 (0.9)
下気道感染	3 (0.9)
伝染性軟属腫	3 (0.9)
口腔ヘルペス	3 (0.9)
気道感染	3 (0.9)
皮下組織膿瘍	3 (0.9)
足部白癬	3 (0.9)
皮膚真菌感染	2 (0.6)
膿痂疹	2 (0.6)
咬傷感染	2 (0.6)
リンパ節膿瘍	2 (0.6)
外耳炎	2 (0.6)

副作用の種類	発現例数 (%)
副鼻腔炎	2 (0.6)
皮膚感染	2 (0.6)
水痘	2 (0.6)
外陰腔真菌感染	2 (0.6)
頸部膿瘍	1 (0.3)
真菌性肛門感染	1 (0.3)
蜂巣炎	1 (0.3)
コクサッキーウイルス感染	1 (0.3)
サイトメガロウイルス肝炎	1 (0.3)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3)
耳感染	1 (0.3)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.3)
毛包炎	1 (0.3)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.3)
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.3)
ジアルジア症	1 (0.3)
歯肉炎	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (0.3)
鉤虫感染	1 (0.3)
感染	1 (0.3)
注射部位感染	1 (0.3)
細菌性下気道感染	1 (0.3)
リンパ管炎	1 (0.3)
マイコプラズマ感染	1 (0.3)
食道カンジダ症	1 (0.3)
爪真菌症	1 (0.3)
パルボウイルス感染	1 (0.3)
細菌性肺炎	1 (0.3)
膿疱性皮疹	1 (0.3)
敗血症	1 (0.3)
敗血症性ショック	1 (0.3)
水痘带状疱疹ウイルス感染	1 (0.3)
ウイルス感染	1 (0.3)
皮膚ウイルス感染	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.5)
動静脈瘻部位合併症	1 (0.3)
転倒	1 (0.3)
注射に伴う反応	1 (0.3)
関節損傷	1 (0.3)
過量投与	1 (0.3)
処置による疼痛	1 (0.3)
皮膚擦過傷	1 (0.3)
創部分泌	1 (0.3)
臨床検査	28 (8.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.5)
肝酵素上昇	4 (1.2)
C-反応性蛋白増加	3 (0.9)
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.9)
血中トリグリセリド増加	2 (0.6)
好中球数減少	2 (0.6)
血清フェリチン増加	2 (0.6)
体重増加	2 (0.6)
白血球数減少	2 (0.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.3)
アミラーゼ増加	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)
血中トリグリセリド異常	1 (0.3)
凝固検査異常	1 (0.3)
好酸球数増加	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
ハプトグロビン減少	1 (0.3)
リパーゼ増加	1 (0.3)
肝機能検査値上昇	1 (0.3)
血小板数減少	1 (0.3)
血小板数増加	1 (0.3)
洞調律	1 (0.3)
白血球数増加	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
代謝および栄養障害	2 (0.6)
高トリグリセリド血症	2 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	16 (4.9)
若年性特発性関節炎	7 (2.2)
関節痛	4 (1.2)
関節炎	1 (0.3)
内骨腫	1 (0.3)
筋痙縮	1 (0.3)
筋骨格硬直	1 (0.3)
肋間筋肉痛	1 (0.3)
滑膜炎	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4 (1.2)
皮膚乳頭腫	3 (0.9)
未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型	1 (0.3)
神経系障害	22 (6.8)
頭痛	12 (3.7)
浮動性めまい	3 (0.9)
傾眠	2 (0.6)
注意力障害	1 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.3)
痙攣発作	1 (0.3)
上矢状洞血栓症	1 (0.3)
失神	1 (0.3)
振戦	1 (0.3)
精神障害	5 (1.5)
不安	2 (0.6)
錯乱状態	1 (0.3)
失見当識	1 (0.3)
易刺激性	1 (0.3)
睡眠障害	1 (0.3)
睡眠時驚愕	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (0.6)
排尿困難	1 (0.3)
血尿	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (5.9)
咳嗽	12 (3.7)
口腔咽頭痛	10 (3.1)
鼻閉	2 (0.6)
発声障害	1 (0.3)
鼻出血	1 (0.3)
間質性肺疾患	1 (0.3)
肺塞栓症	1 (0.3)
肺高血圧症	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	23 (7.1)
湿疹	5 (1.5)
発疹	5 (1.5)
蕁麻疹	5 (1.5)
そう痒症	2 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.6)
ざ瘡	1 (0.3)
皮膚炎	1 (0.3)
接触皮膚炎	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.3)
紅斑	1 (0.3)
全身性そう痒症	1 (0.3)
紅斑性皮疹	1 (0.3)
斑状皮疹	1 (0.3)
丘疹性皮疹	1 (0.3)
血管障害	3 (0.9)
血腫	1 (0.3)
ほてり	1 (0.3)
高血圧	1 (0.3)

承認時社内集計

参考文献

- 1) Petty, R.E. et al: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 31(2), 390-392, 2004
- 2) 日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編. 若年性特発性関節炎初期診療の手引き. 2015
- 3) Dinarello, C. A.: Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J. Exp. Med.* 201(9), 1355-1359, 2005
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 日本肝臓学会. B型肝炎治療ガイドライン第4版, 2022
- 7) 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
- 8) 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
- 9) A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative.: 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 68(3), 566-576, 2016
- 10) Grom A.A. et al.: Rate and clinical presentations of macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with canakinumab. *Arthritis Rheumatol.* 68(1), 218-228, 2016
- 11) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(G1301) (承認時評価資料)
- 12) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(G2305) (承認時評価資料)
- 13) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(G2301) (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）

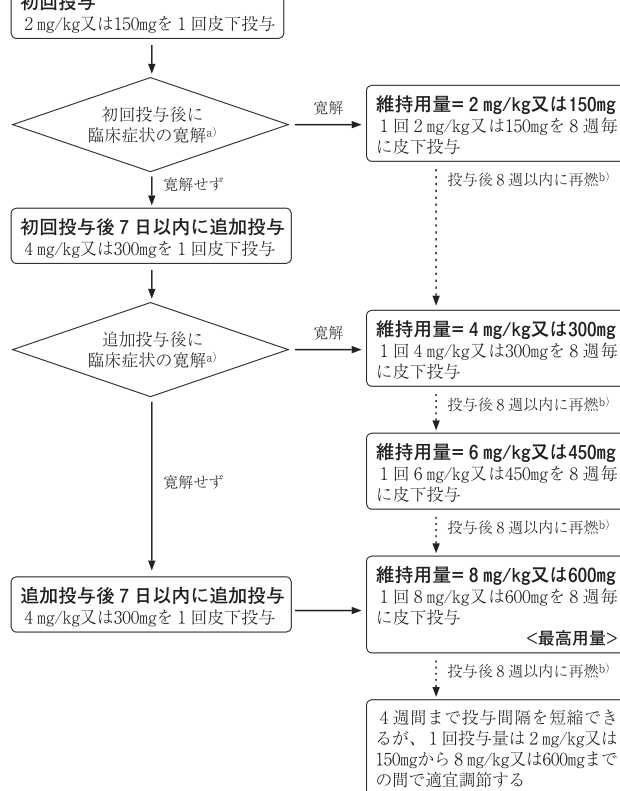
7.1 本剤の至適用量は患者の体重及び臨床症状によって異なり、投与量は患者毎に設定する必要がある。

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

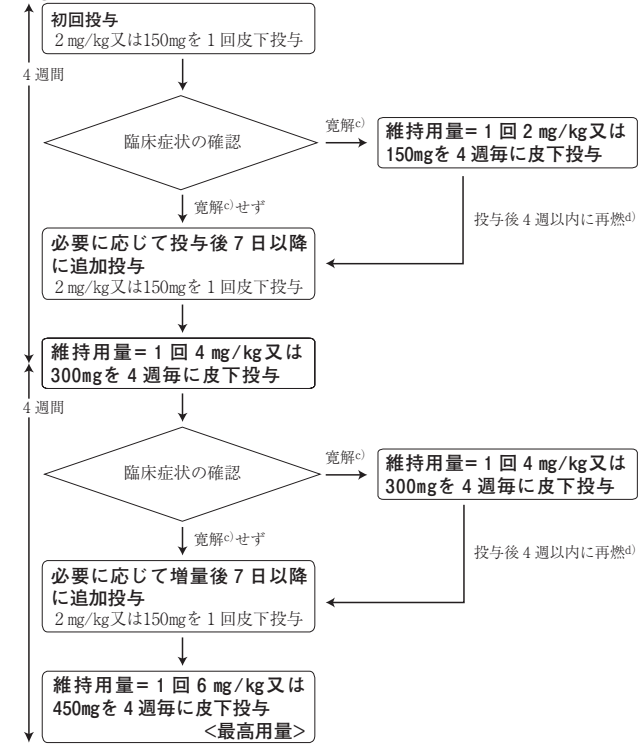
b) 国内臨床試験における再燃の基準（以下の1～2をすべて満たす場合）

<臨床的再燃>

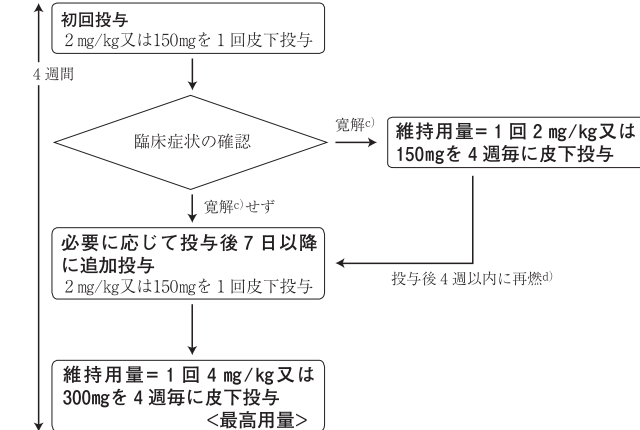
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注2)}が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注2)}が軽微かつ皮膚疾患の評価^{注2)}が軽度以上
- ### <血清学的再燃>
2. CRPが30mg/L (=3mg/dL) 超又はSAAが30mg/L (=30 μ g/mL) 超

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(マ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

- 8.1 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]
- 8.2 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こと。[1.1.1.2、2.1、9.1.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1.1参照]
- 8.3 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γ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]
- 8.4 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]
- 8.5 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。
- 8.6 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]
- 8.7 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。
- 8.8 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]
- 8.9 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

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 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]
 - 9.1.2 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
 - 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。
 - 胸部画像検査で陈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
 - 9.1.3 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]
 - 9.1.4 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]
 - 9.1.5 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]
- 9.5 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。
- 9.6 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。
- 9.7 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。
- 9.8 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。代謝酵素チトクローム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

- (1) 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。
- (2) 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)