

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)

 NOVARTIS

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)} カナキヌマブ（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-ヒスタジン	2.1mg	
	L-ヒスタジン塩酸塩水和物	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ヌマブ（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。

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、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、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、カナキヌマブ（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。

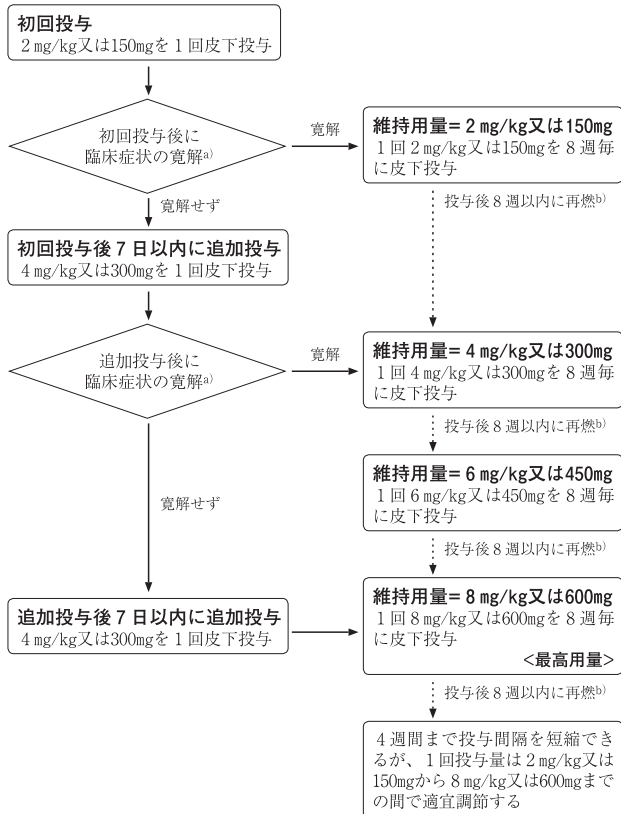
7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

(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 (= 1 mg/dL) 未満又はSAAが10mg/L (= 10µg/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>

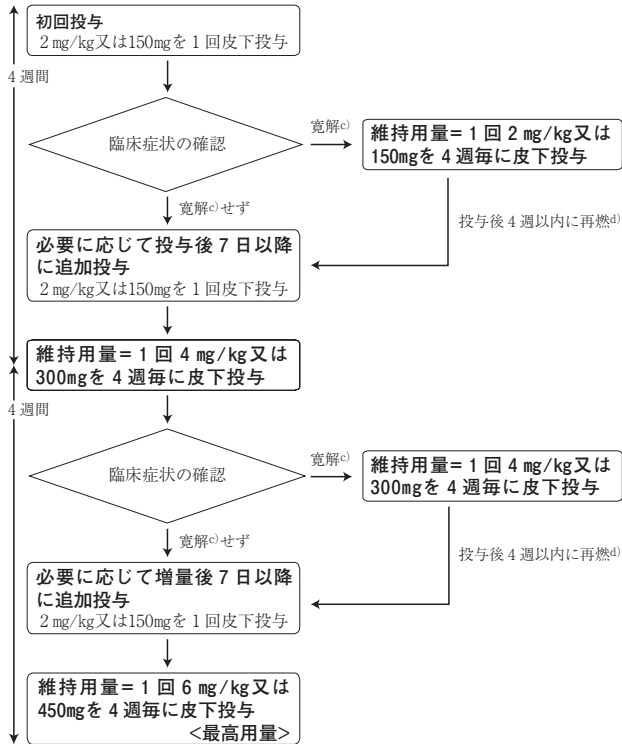
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注2)} が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注2)} が軽微かつ皮膚疾患の評価^{注2)} が軽度以上

<血清学的再燃>

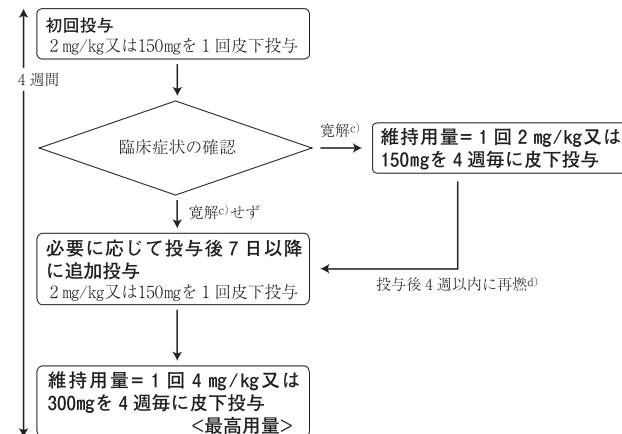
2. CRPが30mg/L (= 3 mg/dL) 超又はSAAが30mg/L (= 30µg/mL) 超

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
2. CRPが10mg/L以下又はベースラインと比べ70%以上の減少

<血清学的寛解>

1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注3)} が軽度以上
2. CRPが30mg/L (= 3 mg/dL) 以上

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)} が軽度以上
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、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]

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、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]

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

結核の診療経験がある医師に相談すること。結核を活動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]

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HBc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（マーマセット）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、带状疱疹等）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) 巻末の投与用量一覧表を参考に、必要数のバイアル、投与用注射筒（必要用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、上下を逆にしなないこと。

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 バ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用量を、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、必要用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バイアルは1回のみ使用とし、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

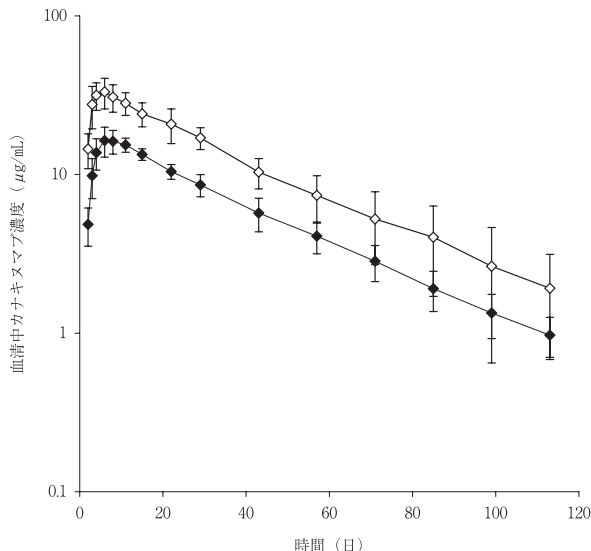
- 15.1.1 クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、白血球数及び血小板数の平均値が減少したが、これらの変動は炎症反応の低下による可能性がある。
- 15.1.2 クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした海外臨床試験において、トランスアミナーゼ上昇を伴わない、無症候性で軽度の血清ビリルビン上昇が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人での成績

日本人健康成人男子にカナキスマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを皮下投与したとき、血清中カナキスマブ濃度は投与後5日目に最高となり、消失半減期は約26日であった¹⁾。



◆: 150mg、◇: 300mg (平均値±標準偏差)

日本人健康成人男子にカナキスマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移 (n=6)

日本人健康成人男子にカナキスマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ (n=6)

	150mg	300mg
Cmax (µg/mL)	16.9±2.62	34.1±6.09
Tmax (day)	5 [5~10]	5 [2~5]
AUC _{0-inf} (µg·day/mL)	663±79.6	1,300±275
T _{1/2} (day)	26.3±2.02	26.9±8.23
CL/F (L/day)	0.229±0.0319	0.238±0.0421
Vz/F (L)	8.70±1.34	8.92±1.64

平均値±標準偏差、Tmaxに関しては中央値 [最小~最大]

日本人健康成人男子にカナキスマブ（遺伝子組換え）を静脈内投与したときのクリアランス (CL) は0.160~0.174L/day、定常状態における分布容積 (V_{ss}) は5.44~5.77Lであった。カナキスマブ（遺伝子組換え）150mg~300mgの皮下投与時又は0.30~10.0mg/kgの静脈内投与時、AUC及びCmaxは用量に比例して増加した¹⁾（本剤の承認された投与経路は皮下投与であり、1回最高用量は600mgである）。

16.1.2 患者での成績

<クリオピリン関連周期性症候群患者>

母集団薬物動態-薬学解析よりベイズ推定したD2308試験の日本人クリオピリン関連周期性症候群患者（平均体重：28.8kg）のCL及びV_{ss}の平均値±標準偏差は0.0915±0.048L/day及び2.45±1.15Lであった。

外国人成人クリオピリン関連周期性症候群患者にカナキスマブ（遺伝子組換え）150mgを皮下投与したとき、血清中カナキスマブ濃度は投与後約7日目に最高となり、消失半減期は約26日であった。また、皮下投与時のバイオアベイラビリティは約67%であった。4~17歳の外国人クリオピリン関連周期性症候群患者にカナキスマブ（遺伝子組換え）2mg/kg又は150mgを皮下投与したとき、血清中カナキスマブ濃度は投与後2~7日目に最高となり、薬物動態パラメータの値は18歳以上の外国人で認められている値と同程度であった²⁾。

母集団薬物動態-薬学解析の結果、カナキスマブ（遺伝子組換え）のクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。

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

日本人及び外国人のクリオピリン関連周期性症候群患者、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）患者、TNF受容体関連周期性症候群患者、家族性地中海熱患者から得られた血清中カナキスマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。カナキスマブ（遺伝子組換え）のクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。平均体重（55kg）でのCL及びV_{ss}の母集団平均値はそれぞれ0.14L/day及び4.96Lであった。日本人と外国人でカナキスマブ（遺伝子組換え）の薬物動態は同様であった³⁾。

<全身型若年性特発性関節炎患者>

日本人及び外国人の全身型若年性特発性関節炎患者から得られた血清中カナキスマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。カナキスマブ（遺伝子組換え）のクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。日本人全身型若年性特発性関節炎患者（体重33kg）のCL及びV_{ss}の母集団平均値は0.079L/day及び2.95Lであった。日本人と外国人でカナキスマブ（遺伝子組換え）の薬物動態は同様であった⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<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）>

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

クリオピリン関連周期性症候群（マックル・ウェルズ症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患）患者19例（2～14歳の患者11例を含む）を対象とした非盲検、非対照試験（D2308試験）で、体重40kg以下の患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを皮下投与し、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本剤1回2mg/kg又は150mgずつ増量して投与した。ただし、1回最高用量は本剤8mg/kg又は600mgとした。その結果、投与24週以内及び投与48週以内に寛解した患者の割合はそれぞれ94.7%（18/19例）及び100%（19/19例）、寛解した患者のうち投与24週後及び投与48週後の時点で再燃がみられなかった患者の割合はそれぞれ77.8%（14/18例）及び84.2%（16/19例）であった。また、初回投与後14日以内に炎症マーカーであるCRP及び血清アミロイドA蛋白（SAA）の低下がみられた⁵⁾。

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%）、蕁麻疹、口内炎（各2例、10.5%）であった。[7.3参照]

17.1.2 外国第Ⅱ相試験

NALP3（NLRP3）変異を有するクリオピリン関連周期性症候群患者34例（4～17歳の患者7例を含む）を対象とした非盲検、非対照試験（A2102試験）で、初回投与時及び再燃時に16歳未満の患者（5例）には本剤1回2mg/kg、16歳以上の患者には本剤1回150mgを皮下投与した。その結果、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）の患者が寛解した。また、初回投与後1週間以内にCRP及びSAAの低下がみられた²⁾。

副作用は34例中13例（38.2%）に認められた。主な副作用は回転性めまい、多汗症、発疹（各2例、5.9%）であった。

17.1.3 外国第Ⅲ相試験

マックル・ウェルズ症候群患者35例を対象としたD2304試験で、全例に初回用量として体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを皮下投与した（非盲検期）。この初回投与で寛解した患者に対して、8週以降は体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg又はプラセボ、体重40kgを超える患者には本剤1回150mg又はプラセボを8週毎に再燃がみられるまで投与し（二重盲検期：最大24週間）、再燃後又は24週経過後は全例に体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを8週毎に投与した（非盲検期）。その結果、初回投与後8週以内に97.1%（34/35例）の患者が寛解した。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）で再燃がみられた。24週以降も投与を継続した31例中、再燃がみられたのは1例であった。また、初回投与後8日以内にCRP及びSAAの低下がみられた⁶⁾。

非盲検期（0～8週）の副作用は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%）、無力症、気管支炎（各2例、5.7%）であった。

二重盲検期（8～32週）の副作用は本剤群で15例中7例（46.7%）に認められた。主な副作用は鼻咽頭炎、尿路感染（各2例、13.3%）であった。

非盲検期（32週以降）の副作用は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%）であった。

17.1.4 外国第Ⅲ相試験

本剤による治療未経験のクリオピリン関連周期性症候群患者109例（3～17歳の患者38例を含む）、A2102及びD2304試験からの移行例57例（5～17歳の患者9例を含む）、計166例を対象とした非盲検、非対照試験（D2306試験）を実施した。治療未経験例には初回用量として体重40kg以下の患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者

には本剤1回150mgを8週毎に皮下投与し、再燃がみられた場合には1回最高用量として本剤8mg/kg又は600mgまで漸増し、6ヵ月～最長2年間投与した。その結果、試験全体では投与終了時まで再燃が一度もみられなかった患者の割合は76.5%（127/166例）であった。また、治療未経験例では78.0%（85/109例）の患者が初回投与後21日以内に寛解した⁷⁾。

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（各3例、1.8%）であった。

<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>

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

高IgD症候群患者（HIDS）／メバロン酸キナーゼ欠損症患者（MKD）72例（日本人1例を含む）、TNF受容体関連周期性症候群患者（TRAPS）46例（日本人6例を含む）、コルヒチン効果不十分又は不耐容な家族性地中海熱患者（crFMF）63例（日本人1例を含む）を対象としたN2301試験で、体重40kg以下の患者には本剤1回2mg/kg又はプラセボ、体重40kgを超える患者には本剤1回150mg又はプラセボを4週毎に再燃がみられるまで投与し（二重盲検期：最大16週間）、寛解が得られない場合は本剤1回2mg/kg又は150mgずつ増量して投与した。ただし、1回最高用量は本剤4mg/kg又は300mgとした。16週後に寛解が得られた患者の割合（投与14日後にindex flareの寛解^{a)}が得られ、かつ16週間の投与中に新たな再燃^{b)}が認められなかった患者の割合）を次表に示す。本剤投与群における16週後に寛解が得られた患者の割合は、いずれの疾患群でもプラセボ群に比べて有意に高かった。また、いずれの疾患群でも初回投与後14日以内に炎症マーカーであるCRP及び血清アミロイドA蛋白（SAA）の低下がみられた⁸⁾。

疾患	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} 、p値 ^{b)}
HIDS/MKD	35 (13/37)	6 (2/35)	29 [6, 50] p=0.0020
TRAPS	45 (10/22)	8 (2/24)	37 [8, 61] p=0.0050
crFMF	61 (19/31)	6 (2/32)	55 [31, 73] p<0.0001

%（例数）

正確な信頼区間

Fisher's exact検定

a) Index flareの寛解：ランダム化時に認められた最初の再燃をindex flareとし、投与14日後に以下の2つの条件を満たした場合、index flareの寛解とした。

・臨床的寛解：医師による全般評価が軽微以下
・血清学的寛解：CRPが正常範囲内（10 mg/L以下）又はベースラインと比べ70%以上の減少

b) 新たな再燃：臨床的再燃と血清学的再燃が同時に認められた場合と定義した。

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

HIDSでは、二重盲検期の副作用は本剤を投与された68例中21例（30.9%）に認められた。主な副作用は注射部位反応（4例、5.9%）、下痢及び外陰部腫カンジダ症（各3例、4.4%）、上腹部痛、発熱、中耳炎、頭痛（各2例、2.9%）であった。

TRAPSでは、二重盲検期の副作用は本剤を投与された43例中14例（32.6%）に認められた。主な副作用は注射部位反応（4例、9.3%）、鼻咽頭炎（3例、7.0%）であった。

crFMFでは、二重盲検期の副作用は本剤を投与された58例中19例（32.8%）に認められた。主な副作用は注射部位反応（6例、10.3%）、上気道感染、頭痛（各3例、5.2%）であった。[7.3参照]

<全身型若年性特発性関節炎>

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

全身型若年性特発性関節炎患者19例（16歳以上の患者2例を含む）を対象とした非盲検、非対照試験（G1301試験）で、本剤1回4mg/kg（最高用量は300mg）を4週毎に非盲

検下で皮下投与した。その結果、8週後のadapted ACR pediatric 30を達成した患者の割合は100% (19/19例)であった。また、28週後に経口副腎皮質ステロイド薬の減量が達成できた患者の割合は73.7% (14/19例)であった⁹⁾。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%)、肝機能異常、咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (各2例、10.5%)であった。

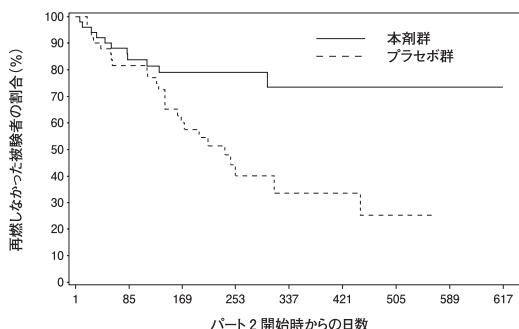
17.1.7 外国Ⅲ相試験 (プラセボ対照単回投与試験)

全身型若年性特発性関節炎患者84例 (16歳以上の患者10例を含む)を対象とした二重盲検比較試験 (G2305試験)で、本剤1回4mg/kg (最高用量は300mg)又はプラセボを二重盲検下で単回皮下投与した。その結果、15日後のadapted ACR pediatric 30を達成した患者の割合は、本剤群83.7% (36/43例)、プラセボ群9.8% (4/41例)であり、本剤群の割合はプラセボ群と比べて有意に高かった (Cochran-Mantel-Haenszel検定、片側p値<0.0001、有意水準は片側0.697%、O'Brien-Fleming法により検定の多重性を調整)¹⁰⁾。

副作用は本剤群で43例中5例 (11.6%)に認められた。本剤群で認められた副作用は、気管支肺炎、斑状丘疹状皮疹、貧食細胞性組織球症、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、2.3%)であった。

17.1.8 外国Ⅲ相試験 (ランダム化投与中止試験)

全身型若年性特発性関節炎患者を対象としたG2301試験で、パート1 [177例 (16歳以上の患者17例を含む)]で本剤1回4mg/kg (最高用量は300mg)を非盲検下で4週毎に皮下投与した (非盲検期)。パート1に引き続いて実施したパート2 [100例 (16歳以上の患者11例を含む)]では本剤1回4mg/kg (最高用量は300mg)又はプラセボを1:1の比 (各50例)で割付し、二重盲検下で4週毎に皮下投与した (二重盲検期)。その結果、パート1における経口副腎皮質ステロイド薬の減量が達成できた患者の割合は44.5% (57/128例)であった。また、パート2における再燃までの期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比と95%信頼区間は0.36 (0.17, 0.75)であり、本剤群の再燃までの期間はプラセボ群と比べて有意に延長した (層別ログランク検定、片側p値=0.0032、有意水準は片側2.5%)¹⁰⁾。



<リスク数>	50	39	32	21	11	8	3	2	1
本剤群	50	39	32	21	11	8	3	2	1
プラセボ群	50	38	23	11	5	4	1		

Kaplan-Meier法で推定した再燃しなかった被験者の割合

パート1 (非盲検期)の副作用は177例中30例 (16.9%)に認められた。主な副作用は、貧食細胞性組織球症 (4例、2.3%)、頭痛 (3例、1.7%)であった。

パート2 (二重盲検期)の副作用は本剤群で50例中13例 (26.0%)に認められた。主な副作用は、上気道感染 (3例、6.0%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カナキヌマブ (遺伝子組換え)は、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である。ヒトIL-1 β に結合し、IL-1 β が受容体に結合することを阻害することにより、その活性を中和する。

18.2 IL-1 β 阻害作用

カナキヌマブ (遺伝子組換え)は、ヒトIL-1 β に結合 (解離定数: 約40pM)し、ヒトIL-1 β とヒトIL-1受容体との結合を阻害した^{11,12)}。

18.3 *In vitro*における薬理活性

カナキヌマブ (遺伝子組換え)は、ヒトIL-1 β によるヒト皮膚線維芽細胞からのIL-6産生及びヒト黒色腫細胞におけるIL-8のプロモーター活性を抑制した^{13,14)}。

18.4 *In vivo*における薬理活性

カナキヌマブ (遺伝子組換え)は、ヒトIL-1 β 誘発マウス関節炎の腫脹を単回腹腔内投与で抑制した¹⁵⁾。また、ヒトIL-1 β で誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤を単回腹腔内投与で抑制した¹⁶⁾。更に、ヒトIL-1 β により誘発されるラットの発熱を単回静脈内投与で抑制した¹⁷⁾。

18.5 その他の作用

カナキヌマブ (遺伝子組換え)は、*in vitro*でヒト混合リンパ球反応におけるT細胞増殖を阻害しなかった¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

カナキヌマブ (遺伝子組換え)

Canakinumab (Genetical Recombination)

分子量

約148,000

本質

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であり、マウスハイブリドーマ細胞Sp2/0-Ag14により産生される448個のアミノ酸残基からなる重鎖 (C₂₁₉₆H₃₃₈₇N₅₈₇O₆₆₈S₁₆; 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 (C₁₀₃₀H₁₅₉₆N₂₇₄O₃₃₆S₅; 分子量: 23,353.65) 2分子で構成される糖蛋白質

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バイアル

23. 主要文献

- 社内資料: 日本人健康成人男子を対象とした単回投与試験 (A1101) (2011年9月26日承認、CTD2.7.6.2.1.1) [20114619]
- 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Ⅱ相試験 (A2102) (2011年9月26日承認、CTD2.7.6.4.2.2) [20114620]
- 社内資料: 母集団薬物動態解析 (2016年12月19日承認、CTD2.7.2.2.4) [20160943]
- 社内資料: 全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした母集団薬物動態解析 (2018年7月2日承認、CTD2.7.2.3.1) [20180287]
- Imagawa, T. et al. : Clin. Exp. Rheumatol. 2013; 31 (2) :302-309 [20131638]
- Lachmann, H. J. et al. : New Engl. J. Med. 2009; 360 (23) :2416-2425 [20114320]
- Kuemmerle-Deschner, J. B. et al. : Ann. Rheum. Dis. 2011; 70 (12) :2095-2102 [20114240]
- 社内資料: 周期性発熱症候群患者を対象とした国際共同試験 (N2301、二重盲検期) (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.4.1.1) [20160944]

- 9) 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試験）（2018年7月2日承認、CTD2.7.6.4.2.4） [20180272]
- 10) Ruperto, N. et al. : New Engl.J.Med. 2012 ; 367 (25) : 2396-2406 [20180289]
- 11) 社内資料：ヒトIL-1 β に対する結合親和性（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.1.1） [20114621]
- 12) 社内資料：ヒトIL-1 β の受容体との結合に対する阻害作用（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.1.4） [20114622]
- 13) 社内資料：ヒトIL-1 β によるヒト皮膚線維芽細胞からのIL-6産生に対する抑制作用（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.2.1） [20114623]
- 14) 社内資料：ヒトIL-1 β によるヒト黒色腫細胞のIL-8プロモーター活性に対する抑制作用（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.2.3） [20114624]
- 15) 社内資料：ヒトIL-1 β によるマウス膝関節の腫脹に対する抑制作用（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.3.1） [20114625]
- 16) 社内資料：ヒトIL-1 β によるマウス空気嚢への好中球浸潤に対する抑制作用（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.3.2） [20114626]
- 17) 社内資料：ヒトIL-1 β によるラット発熱に対する抑制作用（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.3.3） [20114627]
- 18) 社内資料：ヒト混合リンパ球反応に対する作用（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.3.1.1） [20114628]

24. 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 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1



26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

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

(06)

<参考>

イラリス®皮下注射液150mg投与液量一覧表

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

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

用量レベル= 1回 2 mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回150mg（体重40kgを超える患者）

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

用量レベル= 1回 6 mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回450mg（体重40kgを超える患者）

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

用量レベル= 1回 4 mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回300mg（体重40kgを超える患者）

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8 kg	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	
>40kg	300mg	2.0mL	

用量レベル= 1回 8 mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回600mg（体重40kgを超える患者）

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

*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。

全身型若年性特発性関節炎

投与液量=用量レベル×患者の体重÷投与濃度

用量レベル= 1回 4 mg/kg

最高用量 1回300mg

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8 kg	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。