

イラリス皮下注用 150 mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ノバルティス ファーマ株式会社

イラリス皮下注用 150 mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|-----------------|----------|-----------------|
| 販売名 | イラリス皮下注用150 mg | 有効成分 | カナキヌマブ (遺伝子組換え) |
| 製造販売業者 | ノバルティス ファーマ株式会社 | 薬効分類 | 873999 |
| 提出年月 | | 平成28年12月 | |

1.1. 安全性検討事項

| 【重要な特定されたリスク】 | 頁 | 【重要な潜在的リスク】 | 頁 | 【重要な不足情報】 | 頁 |
|----------------|---|----------------|---|-----------|---|
| 感染症 (日和見感染を含む) | 5 | ショック, アナフィラキシー | 7 | なし | 9 |
| 好中球減少 | 6 | 悪性腫瘍 | 7 | | |
| | | 肝機能障害 | 8 | | |

1.2. 有効性に関する検討事項

| | | | |
|------------------------------|-----|--|-----|
| 使用実態下におけるクリオピリン関連周期性症候群での有効性 | 10頁 | 使用実態下における既存治療で効果不十分な家族性地中海熱, TNF 受容体関連周期性症候群, 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) での有効性 | 10頁 |
|------------------------------|-----|--|-----|

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 | 頁 |
|--|----|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | 11 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 市販直後調査 | 11 |
| クリオピリン関連周期性症候群 使用成績調査 (D1401試験) | 11 |
| 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱, TNF 受容体関連周期性症候群, 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 使用成績調査 (N1401試験) | 12 |
| コルヒチン抵抗性家族性地中海熱, TNF 受容体関連周期性症候群, 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 製造販売後臨床試験 (N2301試験) | 13 |
| コルヒチン抵抗性家族性地中海熱, TNF 受容体関連周期性症候群, 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 製造販売後臨床試験 (N2301E2試験) | 14 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 頁 |
| クリオピリン関連周期性症候群 使用成績調査 (D1401試験) | 16 |
| 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱, TNF 受容体関連周期性症候群, 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 使用成績調査 (N1401試験) | 16 |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画 | 頁 |
|--|----|
| 通常のリスク最小化活動 | 16 |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 市販直後調査 (既存治療で効果不十分な家族性地中海熱, TNF 受容体関連周期性症候群, 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)) | 16 |
| 医療関係者向け資材 (イラリス皮下注用 150 mg の使用指針) の作成と配布 | 16 |
| 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 | 17 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 12 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門一丁目 23 番 1 号

氏名：ノバルティスファーマ株式会社

代表取締役社長 ダークコッシャ 印

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要 | | | |
|--------|---|------|------------------|
| 承認年月日 | 2011年9月26日 | 薬効分類 | 873999 |
| 再審査期間 | 1. クリオピリン関連 周期性症候群： 10年（2011年9月 26日～2021年9月 25日） 2. TNF受容体関連周 期性症候群，高 IgD症候群（メバ ロン酸キナーゼ欠 損症），既存治療 で効果不十分な家 族性地中海熱： 10年（2016年12 月19日～2026年 12月18日） | 承認番号 | 22300AMX01216000 |
| 国際誕生日 | 2009年6月17日 | | |
| 販売名 | イラリス皮下注用 150 mg | | |
| 有効成分 | カナキヌマブ（遺伝子組換え） | | |
| 含量及び剤型 | 1 バイアル中カナキヌマブ 180.0 mg を含有する。 | | |
| 用法及び用量 | 1. クリオピリン関連周期性症候群 通常，体重 40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として 1回 2 mg/kg を，体重 40 kg を超える患者には1回 150 mg を8週毎に皮 下投与する。 | | |

| 品目の概要 | |
|--------|--|
| | <p>十分な臨床的効果（皮疹及び炎症症状の寛解）がみられない場合には適宜漸増するが、1回最高用量は体重40 kg以下の患者では8 mg/kg、体重40 kgを超える患者では600 mgとする。</p> <p>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。</p> <p>なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。</p> <p>2. 家族性地中海熱及びTNF受容体関連周期性症候群</p> <p>通常、体重40 kg以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として1回2 mg/kgを、体重40 kgを超える患者には1回150 mgを、4週毎に皮下投与する。</p> <p>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40 kg以下の患者では4 mg/kg、体重40 kgを超える患者では300 mgとする。</p> <p>3. 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）</p> <p>通常、体重40 kg以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として1回2 mg/kgを、体重40 kgを超える患者には1回150 mgを、4週毎に皮下投与する。</p> <p>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40 kg以下の患者では6 mg/kg、体重40 kgを超える患者では450 mgとする。</p> |
| 効能又は効果 | <p>1. 以下のクリオピリン関連周期性症候群：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 <p>2. 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱</p> <p>3. TNF受容体関連周期性症候群</p> <p>4. 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）</p> |
| 承認条件 | <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>クリオピリン関連周期性症候群</p> <p>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</p> |

| 品目の概要 | |
|-------|---|
| | <p>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。</p> <p>TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症），既存治療で効果不十分な家族性地中海熱</p> <p>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。</p> |
| 備 考 | <p>再審査期間中</p> <p>2011年9月26日に「クリオピリン関連周期性症候群」の効能・効果でイラリス皮下注用150mgの承認を取得</p> <p>2016年12月19日に「TNF受容体関連周期性症候群」，「高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）」及び「既存治療で効果不十分な家族性地中海熱」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得</p> |

| 品目の概要 |
|---------------|
| 変更の履歴 |
| 前回提出日：該当なし。 |
| 変更内容の概要：該当なし。 |
| 変更理由：該当なし。 |

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク | |
|----------------------|---|
| 感染症（日和見感染を含む） | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はヒト IL-1β に対するヒトモノクローナル抗体である。IL-1 はマクロファージ及び樹状細胞が分泌する炎症性サイトカインであり、免疫反応（抗原刺激による T 細胞及び B 細胞の活性化及び増殖）、炎症過程及び造血を強化する。そのため IL-1 の阻害は、細菌や他の感染性病原体に対する免疫反応に影響を及ぼすと考えられる（Juffermans et al. 2000）。</p> <p>また、市販後の本剤投与例（クリオピリン関連周期性症候群）で、日和見感染（アスペルギルス症、非定型抗酸菌症、带状疱疹を含む）が報告された。これらの事象と本剤との関連は否定できないと判断された。重症度は高度、転帰は潜在的に重篤となる可能性があった。</p> <p>本剤の作用機序より、本剤投与によって感染症が発現する可能性を否定できないため、また本剤投与例で感染症の報告があることから、感染症を重要な特定されたリスクとした。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査2. クリオピリン関連周期性症候群 使用成績調査3. 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における感染症（再活性化，増悪又は再燃，日和見感染を含む）の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 添付文書の「警告」，「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項への記載による注意喚起2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査による情報提供2. 医療関係者向け資材の作成（改訂含む），配布3. 医薬品の使用条件の設定 |

| | |
|---------------------|--|
| | <p>【選択理由】 製造販売後における感染症（再活性化，増悪又は再燃，日和見感染を含む）の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p> |
| <p>好中球減少</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由： IL-1 は種々のコロニー刺激因子と相乗作用し，骨髓造血前駆細胞の増殖を刺激する。IL-1 を投与すると好中球増加が起こる（Rosenwasser 1998）。IL-1β には骨髓系細胞を増加させ，好中球の放出を促進する骨髓刺激作用がある（Dinarelo 2005）。本剤の作用機序であるIL-1の阻害は，炎症に伴って高値となった好中球数を正常化することが期待されるが，好中球減少に至る可能性が否定できない。さらに，本剤投与例で好中球減少の報告があることから，好中球減少を重要な特定されたリスクとした。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. クリオピリン関連周期性症候群 使用成績調査 3. 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） 使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後における好中球減少の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として，以下を実施する。 添付文書の「重要な基本的注意，重大な副作用」の項への記載による注意喚起 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 ● 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成（改訂含む），配布 2. 市販直後調査による情報提供 3. 医薬品の使用条件の設定 <p>【選択理由】 製造販売後における好中球減少の発現状況に関する情報を医療関係者に対して提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p> |

重要な潜在的リスク

ショック，アナフィラキシー

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤による過敏症が認められており，本剤による重篤な過敏症（ショック，アナフィラキシー）が発現する可能性があることから，重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 市販直後調査
 2. クリオピリン関連周期性症候群 使用成績調査
 3. 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） 使用成績調査

【選択理由】

製造販売後におけるショック，アナフィラキシーの発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 添付文書の「重要な基本的注意」，「その他の副作用」の項（過敏症反応を記載）への記載による注意喚起
 2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起
- 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成（改訂含む），配布
 2. 市販直後調査による情報提供
 3. 医薬品の使用条件の設定

【選択理由】

製造販売後におけるショック，アナフィラキシーの発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し，適正使用に関する理解を促すため。

悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした臨床試験（D2308（48 週データ），D2304，A2102，D2306，D2201），及び家族性地中海熱患者，TNF 受容体関連周期性症候群患者，メバロン酸キナーゼ欠損症／高 IgD 症候群患者を対象とした臨床試験（N2301）で悪性腫瘍の報告はなかったが，本剤は免疫機能を担う IL-1 β を阻害することで悪性腫瘍のリスクを増加させる可能性が否定できないことから，重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

| | |
|--------------|---|
| | <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. クリオピリン関連周期性症候群 使用成績調査 3. 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における悪性腫瘍の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「警告」，「重要な基本的注意」の項への記載による注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成（改訂含む），配布 2. 市販直後調査による情報提供 3. 医薬品の使用条件の設定 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における悪性腫瘍の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対して提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p> |
| 肝機能障害 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤による軽度の AST，ALT 上昇が認められており，また，因果関係は明らかではないものの，治験において肝不全の発現が認められていることから重要な潜在的リスクとした。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. クリオピリン関連周期性症候群 使用成績調査 3. 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> |

| |
|---|
| 製造販売後における肝機能障害の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。 |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 添付文書の「その他の副作用」の項への記載による注意喚起（肝トランスアミナーゼ上昇） ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供 2. 医薬品の使用条件の設定 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における肝機能障害の発現状況に関する情報を医療関係者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> |
| 重要な不足情報 |
| 該当なし |

引用文献

Dinarello CA (2005) Interleukin-1 β . Crit Care Med; 33(12) Suppl: S460-S462.

Juffermans NP, Florquin S, Camoglio L, et al. (2000) Interleukin-1 signaling is essential for host defense during murine pulmonary tuberculosis. J Infect Dis; 182(3):902-8.

Rosenwasser LJ (1998) Biologic activities of IL-1 and its role in human disease. J Allergy Clin Immunol; 102:344-50.

1.2 有効性に関する検討事項

| | |
|--|---|
| 使用実態下におけるクリオピリン関連周期性症候群での有効性 | |
| | 有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における本剤の長期投与の有効性を確認するため。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： クリオピリン関連周期性症候群 使用成績調査 (D1401 試験) |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下における本剤長期投与の有効性を確認することを目的として、使用成績調査で有効性に関する情報も収集する。詳細は「2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動」の使用成績調査の項を参照。 |
| 使用実態下における既存治療で効果不十分な家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）での有効性 | |
| | 有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における本剤の長期投与の有効性を確認するため。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） 使用成績調査 (N1401 試験) |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下における本剤長期投与の有効性を確認することを目的として、使用成績調査で有効性に関する情報も収集する。詳細は「2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動」の使用成績調査の項を参照。 |

2 医薬品安全性監視計画の概要

| | |
|--|---|
| 通常 of 医薬品安全性監視活動 | |
| 通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討 | |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 | |
| 市販直後調査 | |
| | 実施期間：既存治療で効果不十分な家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） of 承認から 6 ヶ月間 評価，報告 of 予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内 |
| クリオピリン関連周期性症候群 使用成績調査（D1401 試験） | |
| | <p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：感染症（日和見感染を含む），好中球減少 重要な潜在的リスク：ショック，アナフィラキシー，悪性腫瘍，肝機能障害</p> <p>【目的】 本調査は，本剤を使用したクリオピリン関連周期性症候群（cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS）患者における，長期使用実態下 of 情報を収集，評価することを目的とする。</p> <p>【実施計画】 実施期間：本剤 of 販売開始日～再審査期間終了日（2021 年 9 月 25 日）まで 目標症例数：製造販売後一定期間に本剤を使用した全症例を調査対象とするため，症例数は定めない。 なお，本調査において本剤発売後 3 年を目途に，それまでに収集した調査票 of 情報を基に本剤 of 安全性・有効性を集計・解析し，解析結果を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告の上，本調査 of 実施の方針について協議する。その協議結果に基づき，その後 of 本調査 of 実施方法，症例登録期間等を見直す。ただし，症例登録は更なる症例 of 集積が必要ないと判断される時点まで継続する。 観察期間：本剤投与開始より 2 年間。また，投与開始 2 年後時点で本剤投与を継続している症例を対象として，本剤投与後 5 年後（投与中止・脱落している場合には，投与中止・脱落時点まで）まで追跡調査を実施する。 実施方法：オープン方式，多施設共同，単群，中央登録方式による観察調査 重点調査項目：感染症 of 発現状況，結核 of 発現状況，重度 of 注射部位反応 of 発現状況，悪性腫瘍 of 発現状況，脱髄性疾患 of 発現状況，好中球減少症 of 発現状況，高コレステロール血症 of 発現状況，肝機能障害 of 発現状況 有効性調査項目：医師による疾患活動性 of 全般的評価（PGA），医師による疾患特異的徴候・症状 of 重症度評価，C 反応性蛋白（CRP）測定値，血清アミロイド A 測定値</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>【当該調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の観点で、医薬品リスク管理計画を見直す。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更の要否を検討する。 • 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否を検討する。 • 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否を検討する。 <p>【調査の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告ごとに安全性情報を包括的に検討する。</p> |
| <p>既存治療で効果不十分な家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） 使用成績調査（N1401 試験）</p> | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク：感染症（日和見感染を含む），好中球減少 重要な潜在的リスク：ショック，アナフィラキシー，悪性腫瘍，肝機能障害</p> <p>【目的】</p> <p>既存治療で効果不十分な家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）の患者に対する本剤の長期の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、評価することを目的として実施する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：適応追加承認日～再審査期間終了（2026/12/18）まで 目標症例数：適応追加後一定期間に本剤を使用した全症例を調査対象とするため、症例数は定めない。なお、本剤の FMF，TRAPS，MKD/HIDS の適応追加承認後、全例調査から登録のみへの移行を目的として、長期投与時の安全性及び有効性が十分検討できる一定数の症例が登録された場合には PMDA と登録のみへの移行可否について協議を行う。</p> <p>観察期間：本剤投与開始より 2 年間。また、投与開始 2 年後時点で本剤投与を継続している症例を対象として、本剤投与 5 年後（投与中止・脱落している場合には、投与中止・脱落時点まで）まで追跡調査を実施する。</p> <p>実施方法：オープン方式，多施設共同，単群，中央登録方式による観察調査 重点調査項目：感染症（日和見感染を含む），好中球減少，ショック，アナフィラキシー，悪性腫瘍，肝機能障害 有効性調査項目：医師による疾患活動性の全般的評価（PGA），医師による疾患特異的徴候・症状の重症度評価，C 反応性蛋白（CRP）測定値，血清アミロイド A 測定値</p> <p>【当該調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>節目となる時期に、以下の観点で、医薬品リスク管理計画を見直す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更の要否を検討する。 ● 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否を検討する。 ● 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否を検討する。 <p>【調査の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告ごとに安全性情報を包括的に検討する。</p> |
| <p>コルヒチン抵抗性家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） 製造販売後臨床試験（N2301 試験）</p> | |
| | <p>周期性発熱症候群 [コルヒチン抵抗性家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）] 患者を対象に、カナキヌマブのプラセボに対する優越性を検証する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、国際共同試験（N2301 試験）を、承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施する。</p> <p>【安全性検討事項】</p> <p>カナキヌマブの長期安全性及び忍容性、並びに免疫原性</p> <p>【目的】</p> <p>主要目的：二重盲検期及び治験全体の主要目的は、Day 15 に index flare の寛解（臨床的に意義のある疾患活動性の低下）を認め、かつ 16 週間の投与中に再燃を認めないことを指標として、プラセボに対するカナキヌマブの 4 週間隔皮下投与の優越性を検証する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2014 年 04 月～2017 年 11 月</p> <p>試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、国際共同（その後の投与中断・投与頻度低減期及び非盲検期を含む）</p> <p>登録例数（二重盲検期）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● TNF 受容体関連周期性症候群 ランダム化群 46 名（うち日本人 6 名） ● 高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） ランダム化群 72 名（うち日本人 1 名）、非ランダム化群 2 名（うち日本人 1 名） ● コルヒチン抵抗性家族性地中海熱 ランダム化群 63 名（うち日本人 1 名）、非ランダム化群 2 名（すべて日本人） <p>製造販売後臨床試験に移行する日本人被験者数：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● TNF 受容体関連周期性症候群 3 名 ● コルヒチン抵抗性家族性地中海熱 1 名 |

| | |
|--|--|
| | <p>有効性評価項目：寛解率，医師による全般評価，血清学的寛解（CRP 10 mg/L 以下），血清アミロイド A の正常化，臨床的に意義のある寛解（再燃なし）の維持</p> <p>安全性評価項目：有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），身体的検査，バイタルサイン，身長・体重，心電図，妊娠検査</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>試験終了時</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>試験終了時に，必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <p>【当該試験で使用する試験薬】</p> <p>製造販売承認後も海外から輸入した製造販売後臨床試験薬を使用する。</p> |
| | <p>コルヒチン抵抗性家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） 製造販売後臨床試験（N2301E2 試験）</p> |
| | <p>周期性発熱症候群 [コルヒチン抵抗性家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）] 患者を対象に，カナキヌマブのプラセボに対する優越性を検証する多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，国際共同試験（N2301 試験）の継続投与非盲検試験（N2301E2 試験）を，承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施する。</p> <p>【安全性検討事項】</p> <p>カナキヌマブの安全性及び忍容性</p> <p>【目的】</p> <p>主要目的：カナキヌマブを周期性発熱症候群患者に継続投与した時の安全性及び忍容性を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2016 年 7 月～2017 年 5 月</p> <p>試験デザイン：N2301 試験のエポック 4（非盲検期）を完了した日本人被験者に対して，N2301 試験の最終投与と同じ用法用量により，4 又は 8 週間隔で 1 又は 2 バイアルのカナキヌマブの皮下投与を行う。</p> <p>登録例数：日本人 4 名</p> <ul style="list-style-type: none"> ● TNF 受容体関連周期性症候群 2 名 ● 高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）1 名 ● コルヒチン抵抗性家族性地中海熱 1 名 <p>有効性評価項目：なし（本試験では評価しない）</p> <p>安全性評価項目：有害事象，臨床検査，妊娠検査</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>試験終了時</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及</p> |

びその開始の決定基準】

試験終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

【当該試験で使用する試験薬】

製造販売承認後に本剤投与は行わない（検査・観察のみ）。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| | |
|---|----------------------------|
| クリオピリン関連周期性症候群 使用成績調査 (D1401 試験) | |
| | 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。 |
| 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱, TNF 受容体関連周期性症候群, 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 使用成績調査 (N1401 試験) | |
| | 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。 |

4 リスク最小化計画の概要

| | |
|--|---|
| 通常のリスク最小化活動 | |
| 通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 市販直後調査 (既存治療で効果不十分な家族性地中海熱, TNF 受容体関連周期性症候群, 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)) | |
| | 実施期間：家族性地中海熱, TNF 受容体関連周期性症候群, 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) の承認から 6 ヶ月間 評価, 報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内 |
| 医療関係者向け資材 (イラリス皮下注用 150 mg の使用指針) の作成と配布 | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク：感染症 (日和見感染を含む), 好中球減少 重要な潜在的リスク：ショック, アナフィラキシー, 悪性腫瘍, 肝機能障害</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の安全性の包括的な情報, 副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の納入時及び本資材の改訂時に MR が提供, 説明し, 資材の活用を依頼する。 ● 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期, 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から, リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合, 新たな安全性検討事項が認められた場合, また添付文書が改訂された場合には資材の改訂, 配布方法等の実施方法の改訂, 追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時, 使用成績調査の中間報告書提出時, 使用成績調査の最終報告書提出時</p> |

適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【目的】

本剤の作用機序から懸念される安全性について、各施設での本剤使用前に情報提供を行い、有害事象の発現又は重篤化回避のための理解を促すため。また、適正使用情報として本剤の投与対象に関する注意についても情報提供を行う。

【具体的な方法】

本剤の納入前に、納入予定施設を訪問し、処方予定医師に対し、

- 添付文書の警告の項において注意喚起しているとおおり、「本剤及び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又は高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）について十分な知識をもつ医師」により本剤が使用されるよう、医師要件を満たすことを確認する。また、適応疾患及び本剤の安全性プロファイルや副作用発現時の対応について、十分な知識を持つことの重要性を説明し、理解を得る。
- 添付文書の警告の項において注意喚起しているとおおり、「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」されるよう、施設要件を満たすことを確認する。また、重篤な感染症等に対する迅速な対応や定期的な検査が可能な施設で使用する事又は施設要件を満たす施設と協力体制を構築した上で使用することの重要性を説明し、理解を得る。

また、処方予定医師が協力体制を構築する場合は、具体的な協力先や医師名を確認し、協力先医師に対しても訪問し、本剤の安全性情報と副作用時の対処法を説明し、理解を得る。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

該当なし

5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動 | | | | |
|---|---|---|------------------|---------------------------|
| 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
| 市販直後調査（既存治療で効果不十分な家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）） | 該当せず | 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）の適応追加承認から 6 ヶ月間 | 実施中 | 調査終了から 2 ヶ月以内 |
| クリオピリン関連周期性症候群 使用成績調査 | 全例 | 安全性定期報告時 開始後 10 年（最終報告書作成時） | 実施中* | 安全性定期報告時 最終報告書作成時 |
| 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） 使用成績調査 | 全例 | 安全性定期報告時 開始後 10 年報（最終報告書作成時） | 2017 年 1 月より開始予定 | 安全性定期報告時 最終報告書作成時 |
| コルヒチン抵抗性家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，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 ランダム化群 46 名（うち日本人 6 名） | 最終報告書作成時 | 実施中 | 最終報告書作成時期（2017 年 11 月を予定） |

| | | | | |
|--|---|-----------------|------------|----------------------------------|
| <p>製造販売後臨床試験 (N2301 試験)</p> | <p>高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) ランダム化群 72 名 (うち日本人 1 名), 非ランダム化群 2 名 (うち日本人 1 名) コルヒチン抵抗性家族性地中海熱 ランダム化群 63 名 (うち日本人 1 名), 非ランダム化群 2 名 (すべて日本人)</p> | | | |
| <p>コルヒチン抵抗性家族性地中海熱, TNF 受容体関連周期性症候群, 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 製造販売後臨床試験 (N2301E2 試験)</p> | <p>日本人 4 名</p> <ul style="list-style-type: none"> • TNF 受容体関連周期性症候群 2 名 • 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 1 名 • コルヒチン抵抗性家族性地中海熱 1 名 | <p>最終報告書作成時</p> | <p>実施中</p> | <p>最終報告書作成時期 (2017 年 5 月を予定)</p> |

*医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
|--|----------------|------------------------------------|------------------|--------------------------|
| クリオピリン関連周期性症候群 使用成績調査 | 全例 | 安全性定期報告時 開始後 10 年 (最終報告書作成時) | 実施中* | 安全性定期報告時 最終報告書作成時 |
| 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱, TNF 受容体関連周期性症候群, 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 使用成績調査 | 全例 | 安全性定期報告時 開始後 10 年 (最終報告書作成時) | 2017 年 1 月より開始予定 | 安全性定期報告時 最終報告書作成時 |

*医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|--|---|------|
| 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。 | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 追加のリスク最小化活動の 名称 | 節目となる 予定の時期 | 実施状況 |
| 市販直後調査（既存治療で効果不十分な家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）） | 実施期間：既存治療で効果不十分な家族性地中海熱，TNF 受容体関連周期性症候群，高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）の適応追加承認から 6 ヶ月間 評価の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内に報告の予定 | 実施中 |
| 医療関係者向け資材の作成と配布 | 安全性定期報告書提出時 添付文書改訂時 | 実施中* |
| 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 | 本剤の納入前 | 実施中* |

*医薬品リスク管理計画策定以前より開始