

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

- ・ 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)

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、周期性発熱症候群(Periodic Fever Syndrome : PFS)に含まれる次の3疾患、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、イラリスはこれら3疾患の炎症病態を高い頻度で抑制しましたが、一方、3疾患の発症頻度は低く、イラリスにより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3疾患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*：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 教授)

高田 英俊

(九州大学大学院医学研究院 周産期・小児医療学講座 教授)

伊藤 秀一

(横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学 教授)

金子 詩子

(新潟大学大学院医歯学総合研究科 小児科学分野)

※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。

*2016年12月時点の監修医師所属施設

目次

はじめに	4
1. 家族性地中海熱(FMF)	5
2. TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)	7
3. 高IgD症候群(HIDS)(メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD))	9
4. 自己炎症性疾患について	11
5. イラリスの作用機序	13
6. イラリスの効能又は効果と用法及び用量	15
(1)効能又は効果	15
(2)用法及び用量	17
①家族性地中海熱(FMF)及びTNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)	17
②高IgD症候群(HIDS)(メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD))	19
7. 安全性に関する検査・測定項目と注意事項等	22
(1)本剤投与開始前の検査	23
(2)本剤投与中の検査	24
(3)本剤投与中の患者で注意すべきこと	24
(4)予防接種	25
(5)併用薬	25
8. 注意を要する患者への投与	26
9. その他の留意点	26
10. 参考資料	27
(1)治療効果判定項目と増量(又は追加投与)判定項目	27
(2)投与方法	28
(3)投与液量一覧表	29
(4)国際共同検証試験(第Ⅲ相/N2301試験)(承認時評価資料)	30
(5)副作用の発現状況	37
参考文献	40

はじめに

イラリスは、ノバルティス社が創製したヒトIL-1β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)}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、イラリス皮下注用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

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

SJIA：全身型若年性特発性関節炎(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)イラリスのPFS治験実施施設は、京都大学附属病院 小児科、九州大学病院 小児科、横浜市立大学附属病院 小児科、新潟大学医歯学総合病院 小児科の4施設です。

1. 家族性地中海熱(FMF)¹⁾

1)概要

FMFは、炎症経路のひとつであるインフラマソームの働きを抑えるパイリンの異常で発症する自己炎症性疾患である。発作性の発熱や随伴症状として漿膜炎による激しい疼痛を特徴とする。

2)原因

*MEFV*遺伝子が疾患関連遺伝子として知られているが、その発症メカニズムは明らかになっていない。また、浸透率が低いことや典型的な家族性地中海熱の症状を呈しながらも*MEFV*遺伝子に疾患関連変異を認めない症例が少なくないことから、発症には他の因子も関与していると考えられている。

3)症状

典型例では突然高熱を認め、半日から3日間持続する。発熱間隔は、4週間毎が多い。随伴症状として漿膜炎による激しい腹痛や胸背部痛を訴える。胸痛によって呼吸が浅くなる。また、関節炎や丹毒様皮疹を伴うことがある。非典型例は、発熱期間が1～2週間のことが多く、上肢の関節症状などを伴いやすい。検査所見は、発作時にCRP、血清アミロイドAの著明高値を認め、間歇期にこれらは劇的に陰性化する。

1)難病情報センター、nanbyou.or.jpより転載

4) 診断

FMFの診断フローチャート¹⁾

必須項目：12時間から72時間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返す。
発熱時には、CRPや血清アミロイドA(SAA)などの炎症検査所見の著明な上昇を認める。発作間歇期にはこれらが消失する。

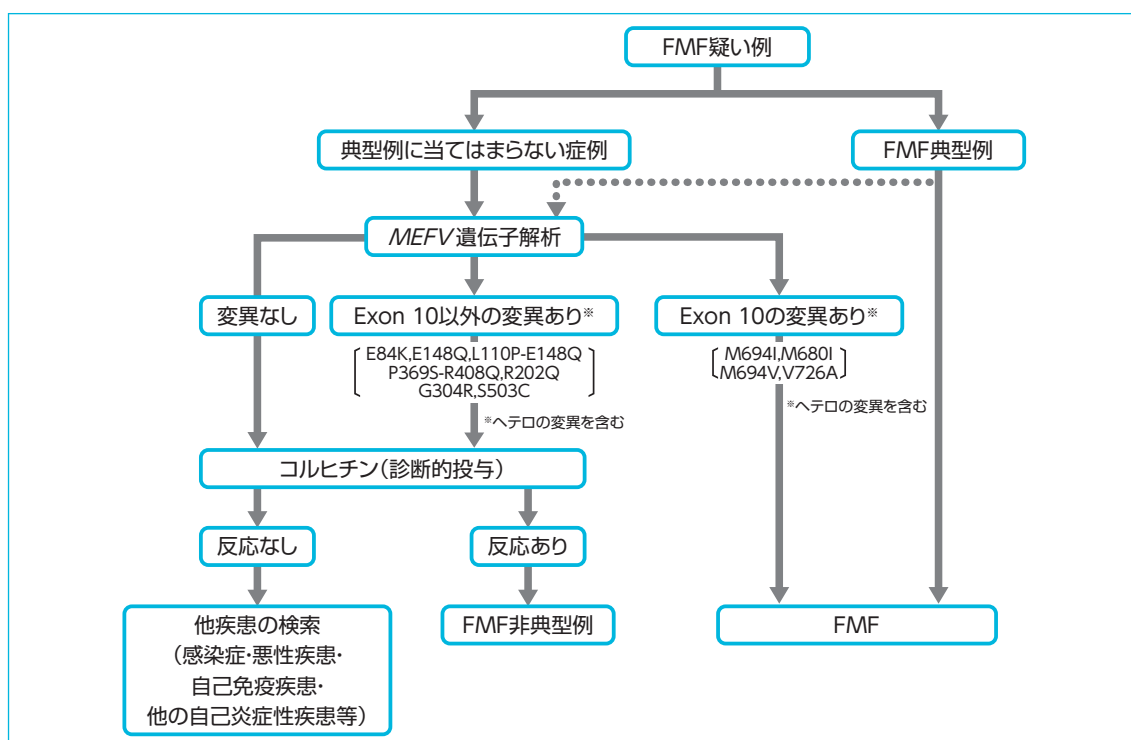
補助項目：

1 発熱時の随伴症状として、以下のいずれかを認める。

- a 非限局性の腹膜炎による腹痛
- b 胸膜炎による胸背部痛
- c 関節炎
- d 心膜炎
- e 精巣漿膜炎
- f 髄膜炎による頭痛

2 コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する。

必須項目と、補助項目のいずれか1項目以上を認める症例を臨床的にFMF典型例と診断する。FMFを疑わせるが、典型例の基準を満たさない(繰り返す発熱のみ、補助項目の1項目以上のみを有する、等)症例については、下記のフローチャートに従い診断する。ただし、感染症、自己免疫疾患、他の自己炎症疾患、悪性腫瘍などの発熱の原因となる疾患を除外する。



1) 難病情報センターホームページ、nanbyou.or.jpに記載の情報より作図

2. TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)¹⁾

1)概要

近年、国内外で注目されている自己炎症性疾患の一つであり、発熱、皮疹、筋肉痛、関節痛、漿膜炎などを繰り返し、時にアミロイドーシスを合併する。TNF受容体1型(*TNFRSF1A*)を責任遺伝子とするが、詳しい病態は解明されていない。全身型若年性特発性関節炎や成人スチル病と症状が類似しており、鑑別が重要となる。国内の患者数は100人未満であると推定されている。

2)原因

1999年に責任遺伝子としてTNF受容体1型が同定された。常染色体優性遺伝形式をとるものの、本疾患の浸透率は70～80%であり、家系内に同一変異を有しながらも無症状のものが存在し、重症度のばらつきも認められる。このため、家族歴が明らかでないということのみで本症を否定できないことを留意する必要がある。

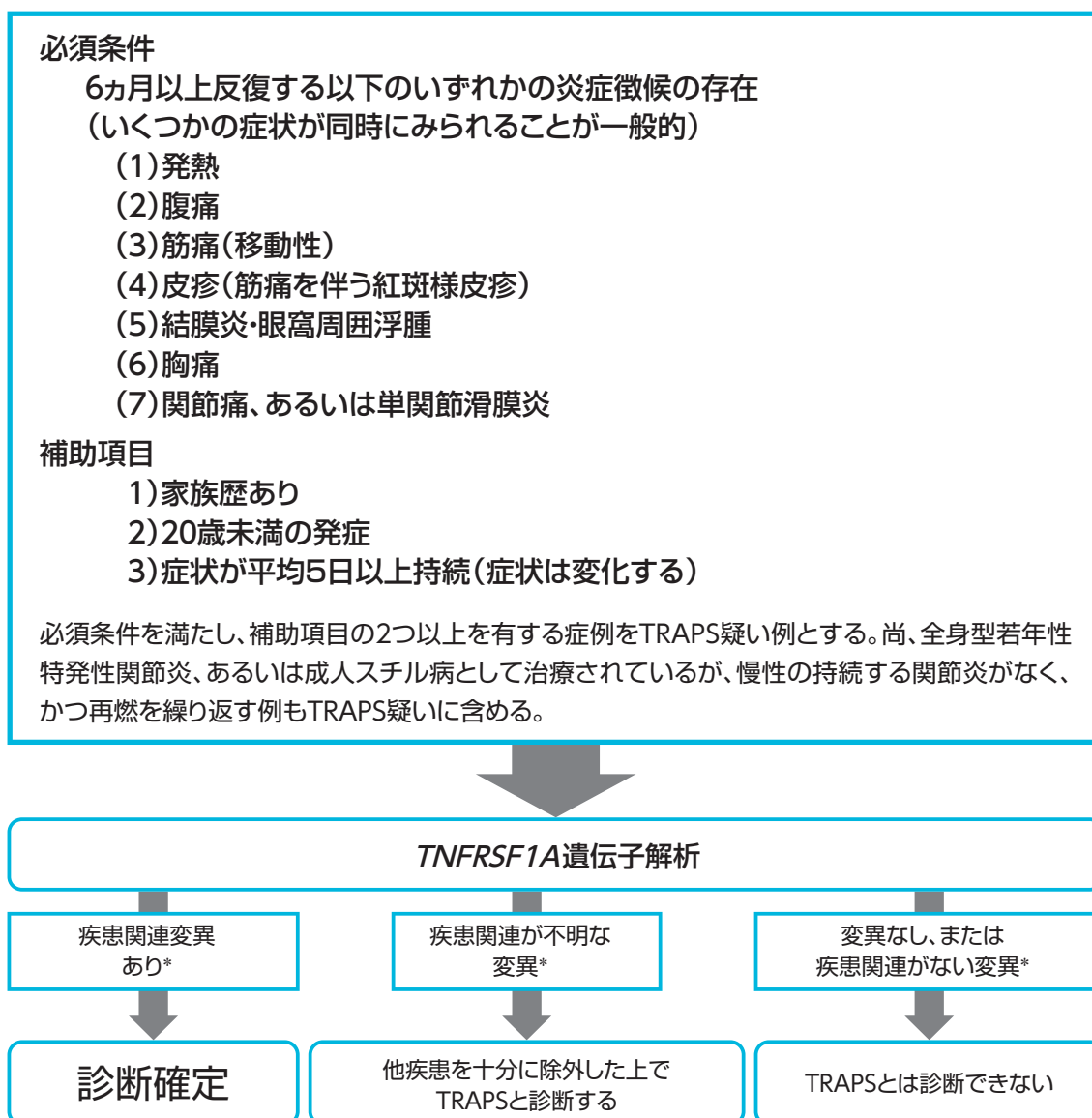
3)症状

典型例は幼児期に発症し、3日間から数週間と比較的長い期間にわたる発熱発作を平均5～6週間の間隔で繰り返す。随伴症状として筋肉痛、結膜炎や眼周囲の浮腫などの眼症状、腹痛などの消化器症状、皮膚症状などがみられる。皮膚症状では、圧痛、熱感を伴う体幹部や四肢の紅斑が多く、筋肉痛の部位に一致して出現し、遠心性に移動するのが典型的とされる。

1)難病情報センター、nanbyou.or.jpより転載

4) 診断

TRAPSの診断フローチャート¹⁾



*疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。
疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

1) 難病情報センターホームページ、nanbyou.or.jpに記載の情報より作図

3. 高IgD症候群(HIDS)(メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD))¹⁾

1)概要

高IgD症候群(Hyper IgD Syndrome:HIDS)は、別名メバロン酸キナーゼ欠損症(Mevalonate Kinase Deficiency:MKD)とも言い、コレステロール生合成経路に関わるメバロン酸キナーゼ(MVK)の活性低下により発症する周期性発熱症候群である。血清IgDが高値である症例が多いことで命名がなされているが、本邦での初診時にIgDの上昇を認めないことが多く、診断には注意を要する。

2)原因

MVK遺伝子の機能低下変異により常染色体劣性遺伝形式にて発症する。本遺伝子変異が炎症を惹起する機序はまだ明らかになっていない。

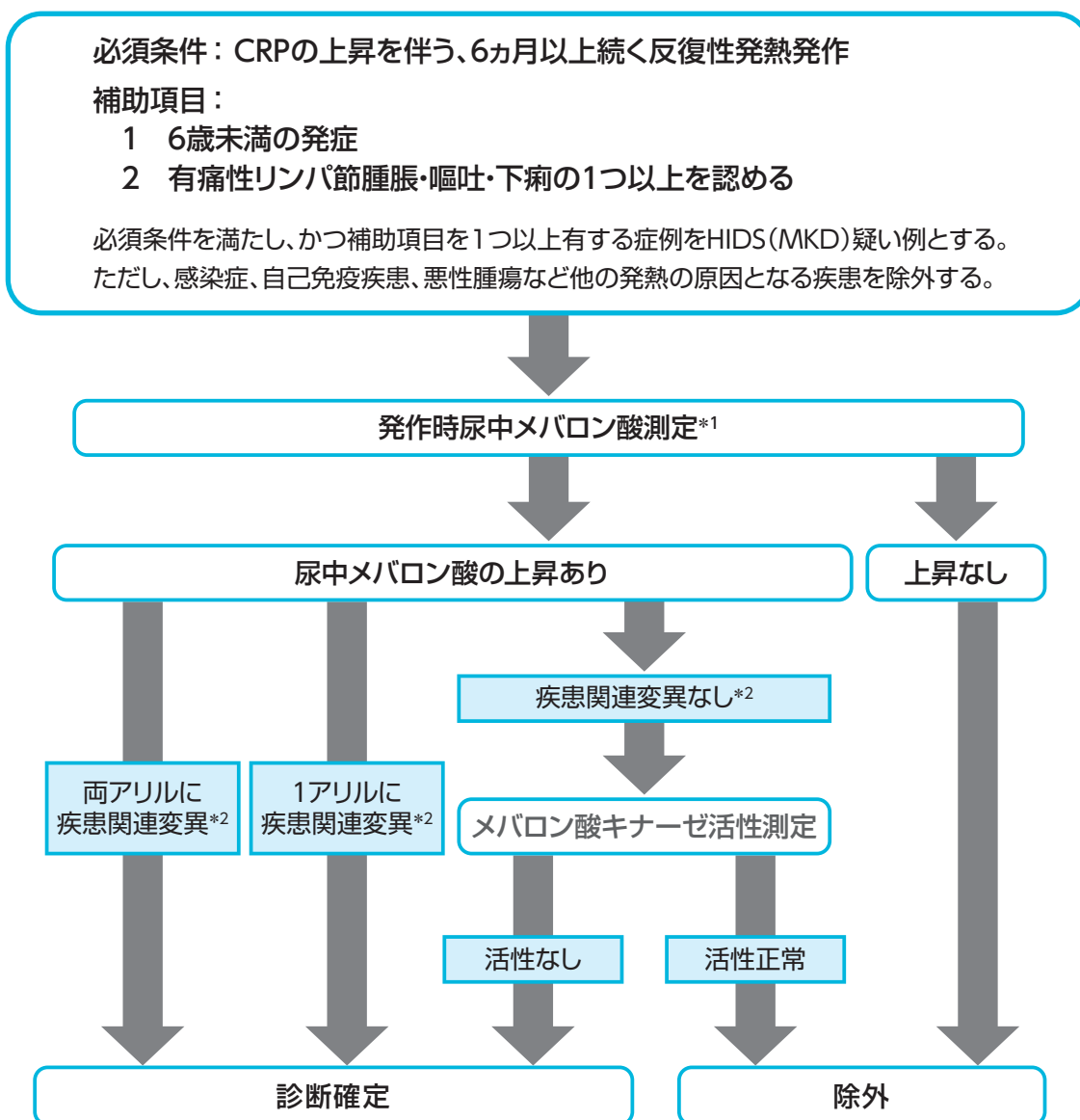
3)症状

典型例は乳児期早期より発症し、CRP上昇を伴う、反復性あるいは遷延性の発熱発作を認める。発作時にはしばしば皮疹、腹部症状、関節症状を認める。重症例では先天奇形や精神発達遅滞などの中枢神経症状を伴う。

1)難病情報センター、nanbyou.or.jpより転載

4) 診断

HIDS/MKDの診断手順²⁾



*1:疑わしい症例で、尿中メバロン酸が陰性の場合は複数回測定する必要がある。

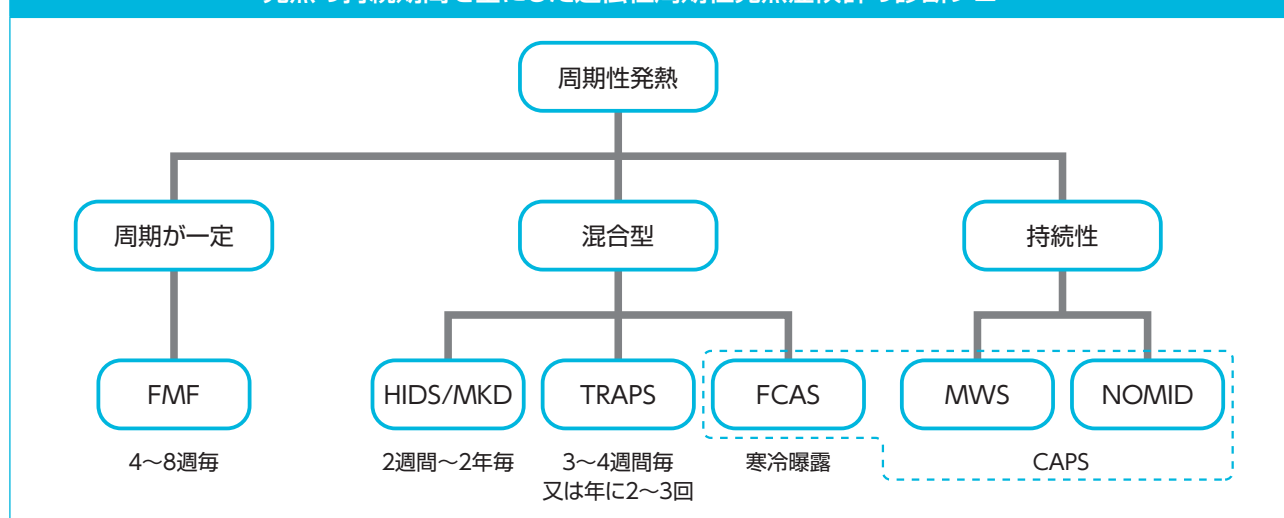
*2:疾患関連変異とは、疾患関連性が確定された変異をいう。「疾患関連変異なし」には、変異があっても疾患との関連性が証明されていないものや、変異がないものを含む。疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

4. 自己炎症性疾患について

自己炎症性疾患は1999年にKastnerらにより提唱され、自然免疫を中心とした病態により炎症が惹起される疾患群であり、自己炎症疾患、自己炎症症候群とも呼ばれる。広義には自然免疫の過剰活性化を病態とする疾患の総称ととらえられる。一方、狭義には自己炎症性疾患は自然免疫に関連した遺伝子の異常により発症する全身炎症性疾患であり、個々の疾患の発症頻度はまれである²⁾。

なお、遺伝性周期性発熱症候群は自己炎症性疾患の中核をなす疾患群であり、近年その原因遺伝子が次々と同定され、病態の解明とそれに基づく新しい治療法の開発(生物学的製剤など)が進められている³⁾。

発熱の持続期間を基にした遺伝性周期性発熱症候群の診断フロー⁴⁾



FCAS：家族性寒冷自己炎症症候群(Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)、MWS：マックル・ウェルズ症候群(Muckle-Wells Syndrome)、NOMID：新生児期発症多臓器系炎症性疾患(Neonatal Onset Multi-system Inflammatory Disease)

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

不明熱の除外診断としての自己炎症性疾患^{5~8)}

自己炎症性疾患の主症状は繰り返す発熱であり、診断対象の多くは不明熱症例である。不明熱の鑑別には、感染症・悪性新生物・膠原病・炎症性腸疾患など自己炎症性疾患よりはるかに頻度の高い疾患が並び、同じ稀少疾患ではあるものの、炎症を繰り返すという点で類似している免疫不全症の可能性も考慮しておく必要がある。従って、自己炎症性疾患の診断に際しては、第一に他の疾患を除外する事を基本姿勢とすべきである。

自己炎症性疾患は稀少疾患である為、まずは典型症例の臨床像を知り、疾患を疑うことが診断の第一歩である。それぞれの疾患の特徴一覧表と、症状の分布、典型例での発熱パターン等をまとめたので参考にして頂きたい。

2) 日本小児リウマチ学会. 自己炎症性疾患診療ガイドライン2017

3) 楠原浩一: 小児感染免疫 22(1), 43-51, 2010

4) Wurster, V. M. et al.: Periodic Fever Syndromes. *Pediatr. Ann.* 40(1), 48-54, 2011

5) 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

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

7) 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

8) 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

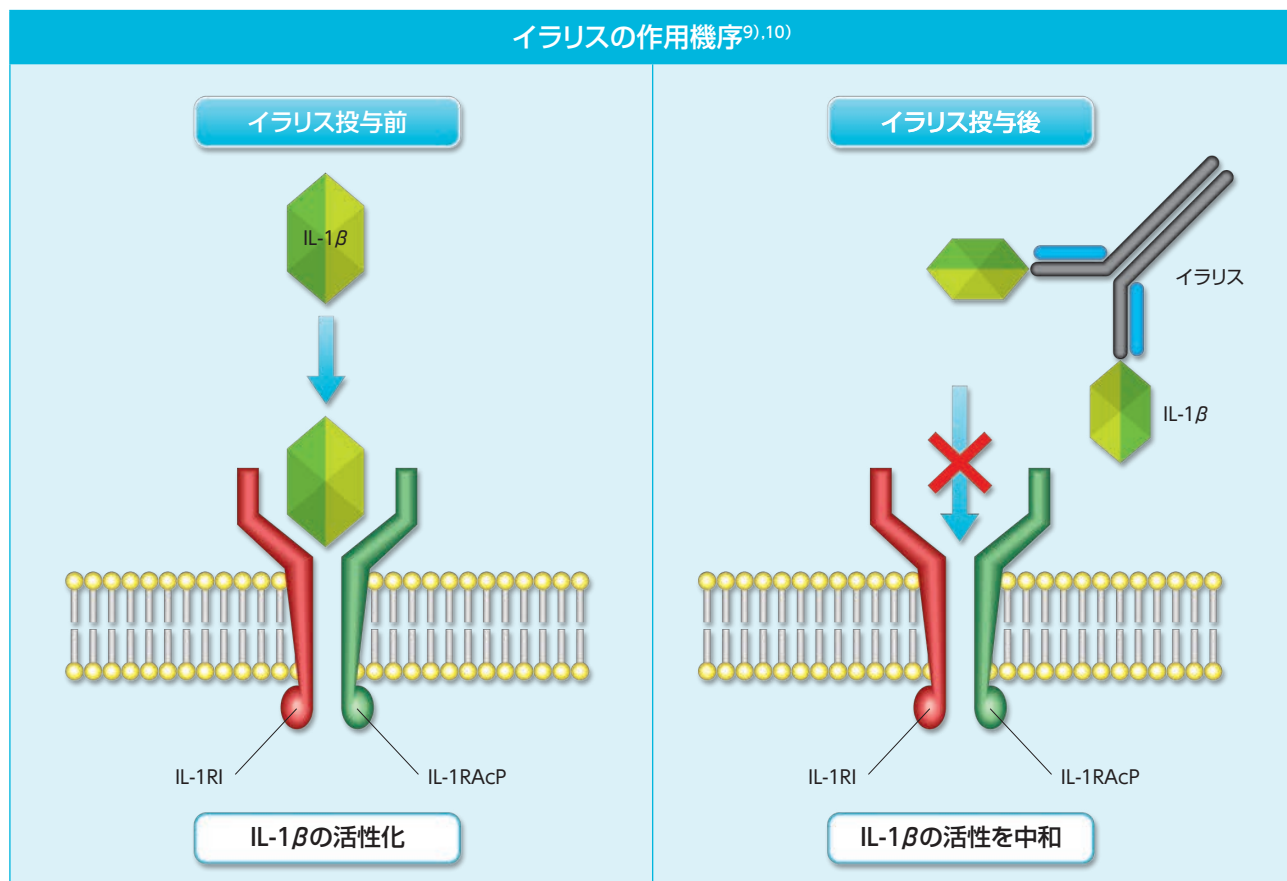
以上から改変

主な周期性発熱症候群の臨床的特徴^{5~8)}

	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°C	>38°C	>38°C(しばしば40°C超)	>38°C
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

5. 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。



文献9,10)から作成

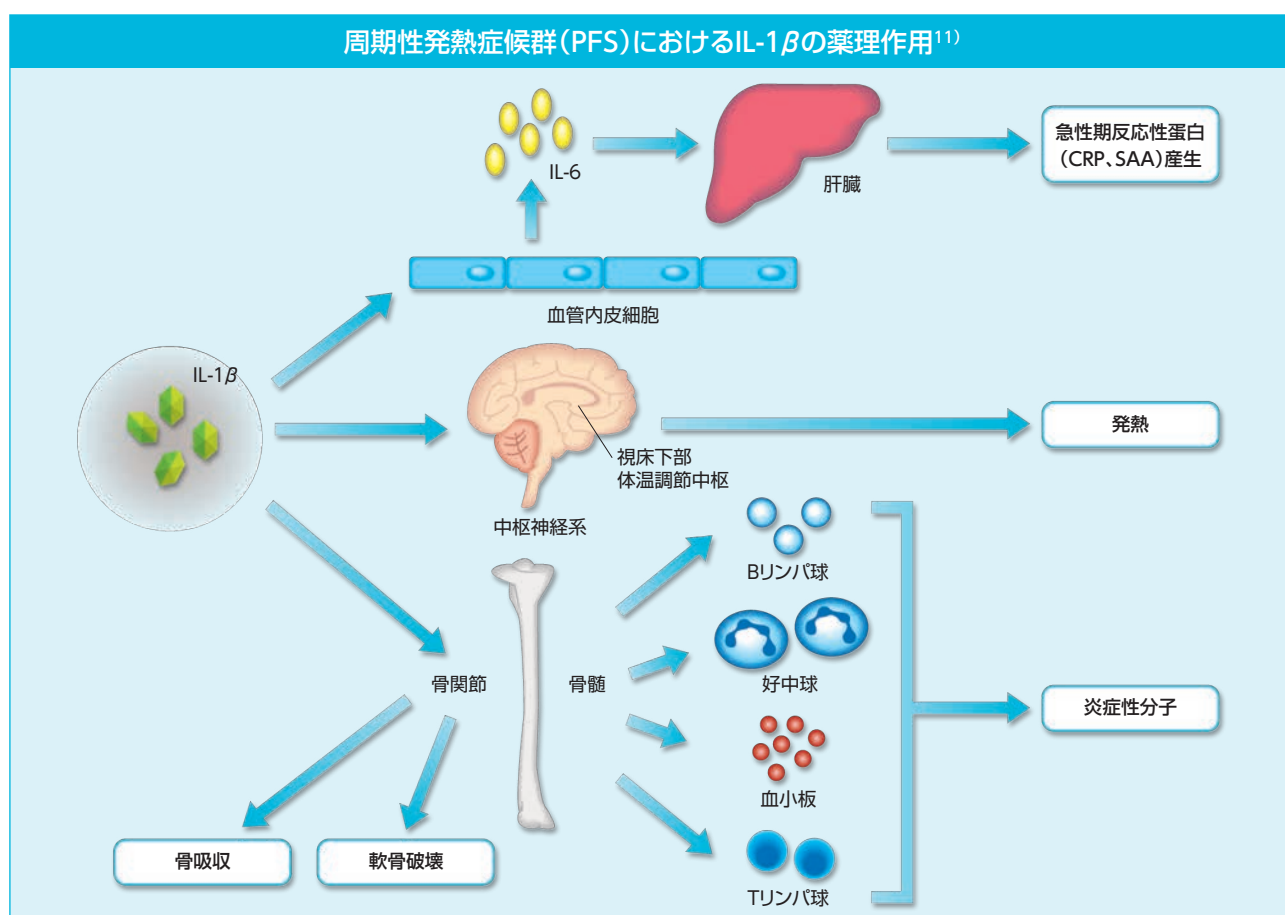
9)Alten, R. et al.: The human anti-IL-1 β monoclonal antibody ACZ885 is effective in joint inflammation models in mice and in a proof-of-concept study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis. Res. Ther.* 10(3), R67, 2008
10)Church, L. D. et al.: Canakinumab, a fully-human mAb against IL-1 β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

<周期性発熱症候群(PFS)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、その1つがCAPSです。過剰なIL-1β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^{11~13)}。

【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て、急性期反応蛋白である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。



文献11)から改変

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

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

13) 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

6. 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
- 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。

(1)効能又は効果

2016年12月に以下の3疾患が効能追加になりました。

- ・ 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)
- ・ 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))

また、これに伴って以下の注意が追加されました。

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。

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。

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(p.20, 23)を参考に投与量の増量を行うこと。[17.1.1、17.1.5参照]

(2)用法及び用量

①TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)及び家族性地中海熱(FMF)

カナキヌマブ(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1)}。

【初回用量】

◆体重40kg以下の患者：

本剤として1回2mg/kgを4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を4週毎に皮下投与します。

【初回投与後7日以降】

十分な臨床的効果(炎症症状の寛解)がみられているか確認します^{注2)}。

●臨床的効果がみられた場合

維持用量として、初回用量を4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：

必要に応じて、本剤として1回2mg/kgを追加投与します。

◆体重40kgを超える患者：

必要に応じて、本剤として1回150mgを追加投与します。

【追加投与を行った場合の4週毎の次回投与からの用量】<最高用量>

◆体重40kg以下の患者：

原則として、維持用量を1回4mg/kgに増量し、4週毎に皮下投与します。

◆体重40kgを超える患者：

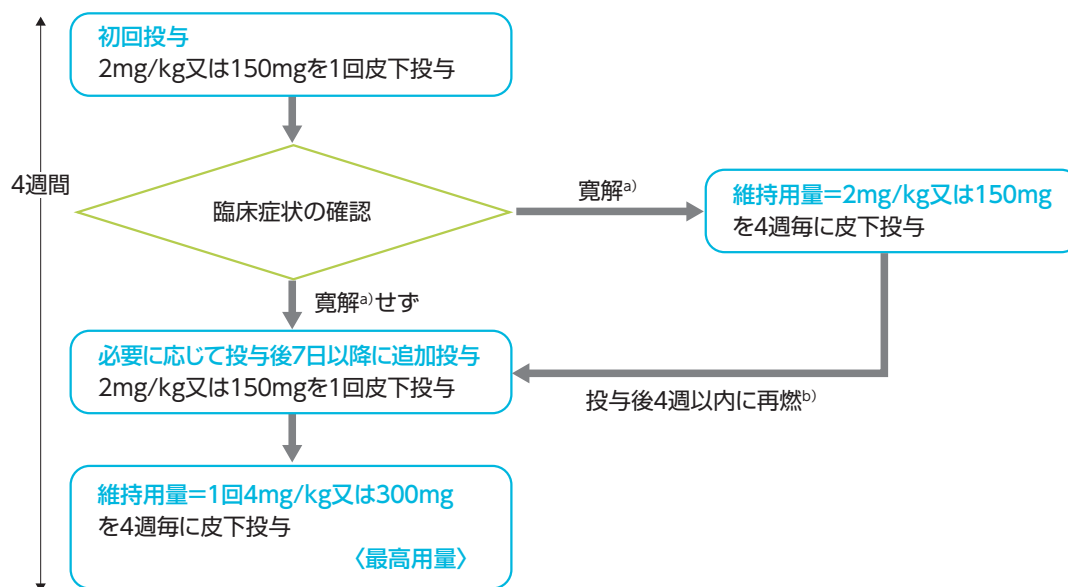
原則として、維持用量を300mgに増量し、4週毎に皮下投与します。

注1) 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2) 治療効果判定には、27ページ記載の10.参考資料(1)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)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

〈TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱〉



a) 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)}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

b) 臨床試験における再燃の基準

(以下の1～2をすべて満たす場合)

〈臨床的再燃〉

1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注)}が軽度以上

〈血清学的再燃〉

2. CRPが30mg/L(=3mg/dL)以上

注) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

②高IgD症候群(HIDS)(メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD))

カナキヌマブ(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1)}。

【初回用量】

◆体重40kg以下の患者：

本剤として1回2mg/kgを4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を4週毎に皮下投与します。

【初回投与後7日以降】

十分な臨床的効果(炎症症状の寛解)がみられているか確認します^{注2)}。

●臨床的効果がみられた場合

維持用量として、初回用量を4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：

必要に応じて、本剤として1回2mg/kgを追加投与します。

◆体重40kgを超える患者：

必要に応じて、本剤として1回150mgを追加投与します。

【追加投与を行った場合の4週毎の次回投与からの用量】

◆体重40kg以下の患者：

原則として、維持用量を1回4mg/kgに増量し、4週毎に皮下投与します。

◆体重40kgを超える患者：

原則として、維持用量を1回300mgに増量し、4週毎に皮下投与します。

注1) 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2) 治療効果判定には、27ページ記載の10.参考資料(1)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)を用います。

【増量後十分な臨床効果がみられない場合】

増量後7日以降に

◆**体重40kg以下の患者：**

必要に応じて、本剤として1回2mg/kgを追加投与します。

◆**体重40kgを超える患者：**

必要に応じて、本剤として1回150mgを追加投与します。

【増量後に追加投与を行った場合の4週毎の次回投与からの用量】＜最高用量＞

◆**体重40kg以下の患者：**

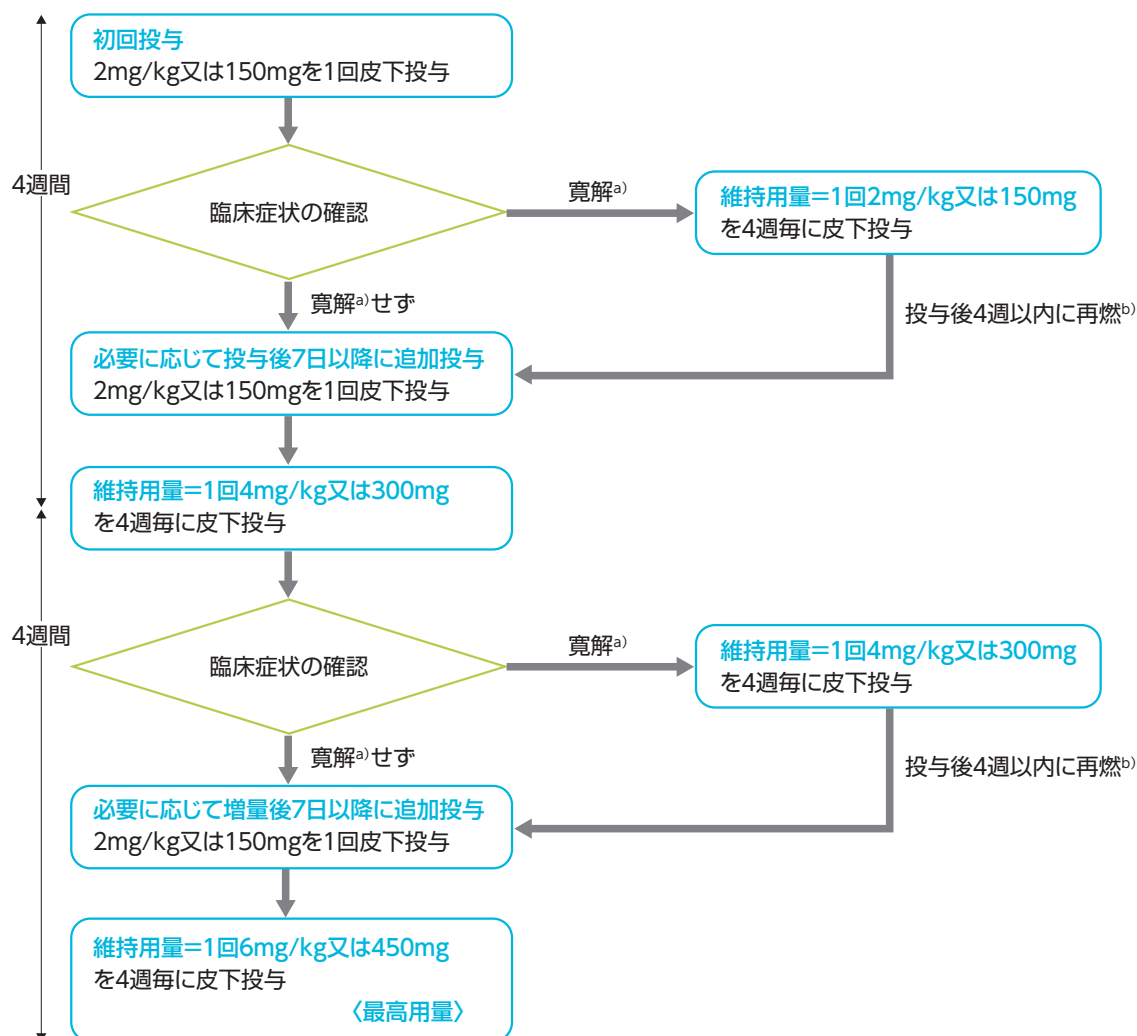
原則として、維持用量を1回6mg/kgに増量し、4週毎に皮下投与します。

◆**体重40kgを超える患者：**

原則として、維持用量を1回450mgに増量し、4週毎に皮下投与します。

<十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法>

<高IgD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)>



a) 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)}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

b) 臨床試験における再燃の基準

(以下の1~2をすべて満たす場合)

<臨床的再燃>

1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注)}が軽度以上

<血清学的再燃>

2. CRPが30mg/L(=3mg/dL)以上

注) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

7. 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

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(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¹³⁾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。

14)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、感染症併発時に発熱やCRPを含む炎症反応が不明瞭になる場合があり、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¹⁵⁾、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¹⁶⁾。

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。

15) 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

16) 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

8. 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。

9. 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。

10. 参考資料

(1) 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)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)を勘案して判断します。


参考) 国際共同治験(第Ⅲ相/N2301試験)における判定基準

- ①寛解率:投与14日後にindex flareの寛解が得られ、かつ16週間の投与中に再燃を認めなかった患者の割合とした。
- ②index 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、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。
 - 医師による全般評価が軽微以下
 - CRPが正常範囲内(10mg/L以下)又はベースラインと比べ70%以上の減少
- ③臨床的寛解:医師による全般評価が軽微以下
- ④再燃:再燃とは、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。14日後にindex flareの寛解を認めた患者は、14日後以降にこの定義を適応した。
 - 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 30mg/L以上
- ⑤医師による全般評価:治験担当医師が疾患活動性の全般評価を5段階(0.症状なし、1.軽微、2.軽度、3.中等度、4.重度)で評価した。

(2)投与方法


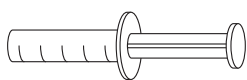

本剤を適正にご使用いただくために、以下に記載された事項をお守りください。
本剤の投与は、皮下注射のみとしてください。

(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。



イラリス®皮下注射液150mg
(バイアル)

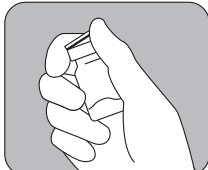
◆施設でご用意いただくもの

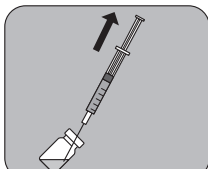
	21ゲージの注射針1本 (溶液吸引用)	 <p>1mLの注射筒1本 (溶液吸引・投与用)</p>
	27ゲージの注射針1本 (溶液投与用)	

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

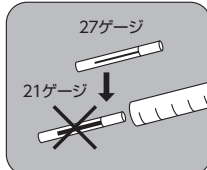
- 1 バイアルのキャップのみを外して、ゴム栓部分をアルコール綿等で消毒してください。

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。

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。
- 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)。

(3)投与液量一覧表

イラリス®皮下注射液150mg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

<最高用量>

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

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

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

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	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4mg/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	
>40kg	300mg	2.0mL	

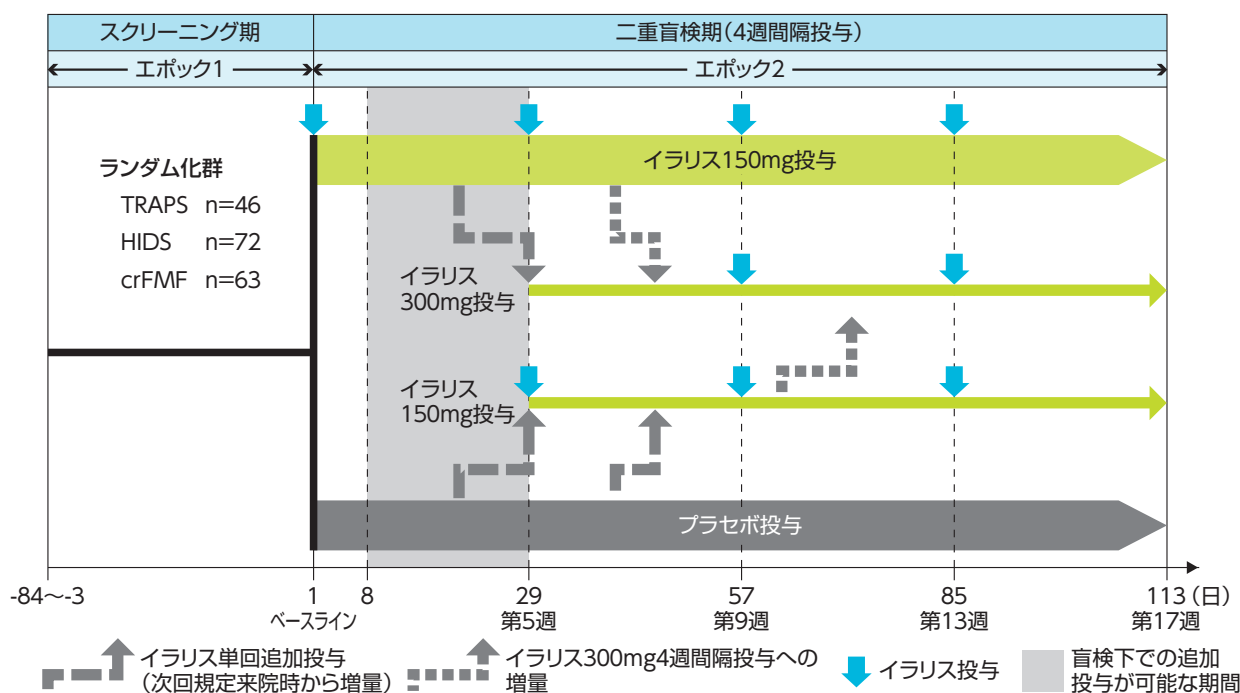
※本剤は、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mgを注射するに足る量を確認するために過量充填されています。

(4) 国際共同検証試験(第Ⅲ相/N2301試験)(承認時評価資料)¹⁷⁾

〔試験デザイン〕

- 目的** 周期性発熱症候群(コルヒチン抵抗性家族性地中海熱(colchicine resistant Familial Mediterranean Fever : crFMF)、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)、高IgD症候群(HIDS))の患者を対象に、イラリス150mgを4週間隔投与したときの有効性を、寛解率を指標として評価し、イラリスのプラセボに対する優越性を検証する。
- 対象** コルヒチン抵抗性家族性地中海熱(crFMF)患者63例、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)患者46例、高IgD症候群(HIDS)患者72例
- 投与方法** イラリス150mg(又は2mg/kg)又はプラセボのいずれかに1：1の比で割り付け、4週間隔で投与開始した。投与後、疾患活動性が持続する場合又は再燃が認められた場合の増量は以下のように行った。
 - 7日後～28日目：イラリス150mg(又は2mg/kg)を盲検下で1回のみ追加投与可とし、29日目に増量した。
 - 29日目以降：非盲検投与へ切替え、増量した。増量は、段階的(プラセボ→150mg→300mg)に行い、イラリス300mg(又は4mg/kg)、4週間隔投与を上限とした。
 イラリスの用量は各投与時の体重で規定し、体重40kgを超える患者には150mg又は300mgを、体重40kg以下の患者には2mg/kg又は4mg/kgを皮下投与した。
- 評価項目** 主要評価項目：寛解率(投与14日後に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日後に臨床的寛解、血清学的寛解の2つの条件を満たした場合)が得られ、かつ16週間の投与中に再燃を認めなかった患者の割合)

副次評価項目：投与16週における下記の項目
 - 臨床的寛解(医師による全般評価が軽微以下)の患者の割合
 - 血清学的寛解(CRP10mg/L以下)が得られた患者の割合
 - 血清アミロイドAの正常化が認められた患者の割合
- 解析計画** 本試験では、コホート別*及び投与期別に解析した。Fisher's exact検定を用いて、片側有意水準2.5%とし、イラリス群の二重盲検期の寛解率をプラセボ群と比較した。寛解率、並びにオッズ比、リスク差、及びそれぞれの95%信頼区間を算出した。95%信頼区間には正確なClopper-Pearson法を用いた。主要評価項目が達成された場合、イラリス4週間隔投与のプラセボに対する優越性を評価するために、階層的な検定手順によりすべての副次評価項目を評価した。2.5%の片側有意水準で有意差が示される限り、次の検定手順へ進んだ。
- 判定基準** 27ページの<寛解及び再燃の基準>を参照
- 試験スケジュール**



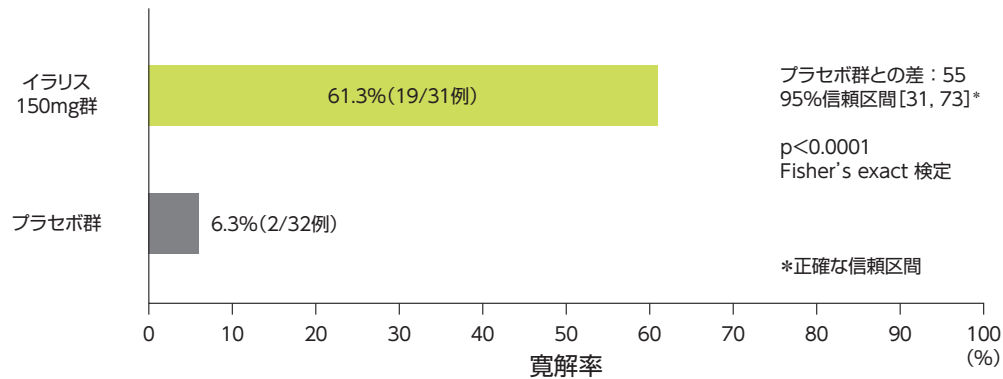
*TRAPS、HIDS、crFMFの疾患別

17) 社内資料: TRAPS/HIDS/crFMFにおける国際共同第Ⅲ相試験(N2301)(承認時評価資料)

1) 結果：コルヒチン抵抗性家族性地中海熱(crFMF)

①主要評価項目：寛解率(投与16週後)

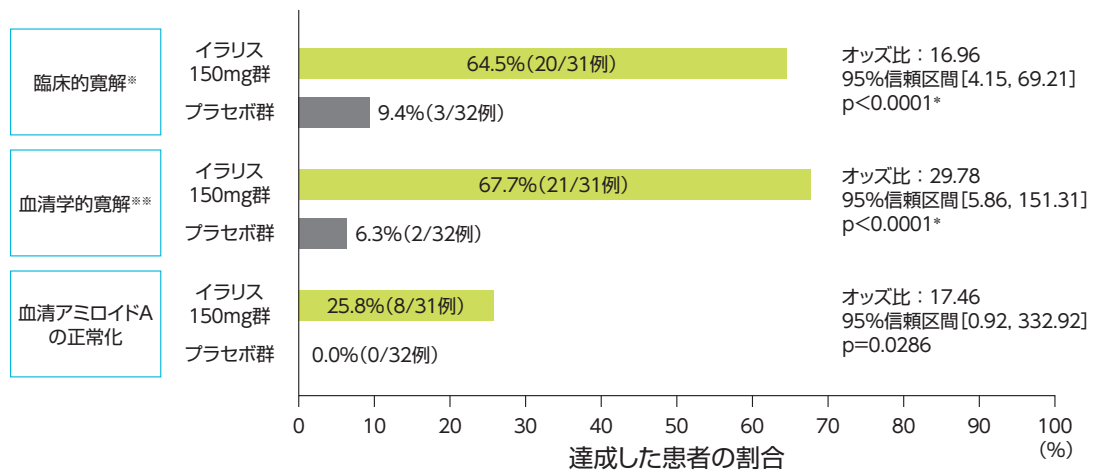
コルヒチン抵抗性家族性地中海熱において、主要評価項目である寛解率についてプラセボに対するイラリスの優越性が確認された(Fisher's exact検定、 $P < 0.0001$)。



二重盲検期で増量を要したイラリス群の患者、プラセボ群からイラリスに切り替えた患者、及び主要評価項目を評価する前になんらかの理由により試験を中止した患者は非寛解例とみなした。

②副次評価項目：投与16週時における臨床的寛解、血清学的寛解、血清アミロイドAの正常化

投与16週時における臨床的寛解、血清学的寛解の達成率は、イラリスがプラセボと比較して有意に高い達成率を示した(下図参照)。



二重盲検期で増量を要したイラリス群の患者、プラセボ群からイラリスに切り替えた患者、及び主要評価項目を評価する前になんらかの理由により試験を中止した患者は非寛解例とみなした。

※：医師による全般評価が軽微以下 ※※：CRP(標準化されたCRP) 10mg/L以下

*：階層的検定手順に基づき、疾患別に投与群とベースライン値を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果、有意水準0.025(片側)で有意

③安全性

crFMFの有害事象の要約(N2301試験：16週, SAF)

	再燃なし		再燃あり			イラリスを投与した患者 N=58 n(%)
	150mg q4w N=21 n(%)	プラセボ N=5 n(%)	150mg q4w →300mg q4w N=10 n(%)	プラセボ →150mg q4w N=22 n(%)	プラセボ →150mg q4w →300mg q4w N=5 n(%)	
有害事象	16(76.2)	4(80.0)	9(90.0)	17(77.3)	5(100.0)	47(81.0)
副作用	7(33.3)	1(20.0)	1(10.0)	9(40.9)	2(40.0)	19(32.8)
死亡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象	2(9.5)	1(20.0)	0(0.0)	3(13.6)	0(0.0)	5(8.6)
投与中止に至った有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

イラリス150mg群の有害事象は76.2%(16/21例)にみられ、主なものは鼻咽頭炎5件(23.8%)、注射部位反応4件(19.0%)、下痢、腹痛及び頭痛が各2件(9.5%)等であった。

プラセボ群の有害事象80.0%(4/5例)にみられ、主なものはFMF及び四肢の疼痛が各2件(40.0%)、上腹部痛、発熱及びインフルエンザが各1件(4.8%)等であった。

イラリス150mgから300mgに増量した群の有害事象は90.0%(9/10例)にみられ、主なものはFMF及び扁桃腺炎が各2件(20.0%)、下痢、上腹部痛、食道炎及び注射部位反応が各1件(10.0%)等であった。

プラセボからイラリス150mgに変更した群の有害事象は77.3%(17/22例)にみられ、主なものはFMF8件(36.4%)、注射部位反応及び頭痛が各3件(13.6%)、インフルエンザ様疾患、発熱、上気道感染症及び発疹が各2件(9.1%)等であった。

プラセボからイラリス150mgさらに300mgに増量した群の有害事象は100.0%(5/5例)にみられ、主なものは下痢及び腹痛が各3件(60.0%)、非心臓性胸痛及び口腔咽頭痛が各2件(40.0%)等であった。

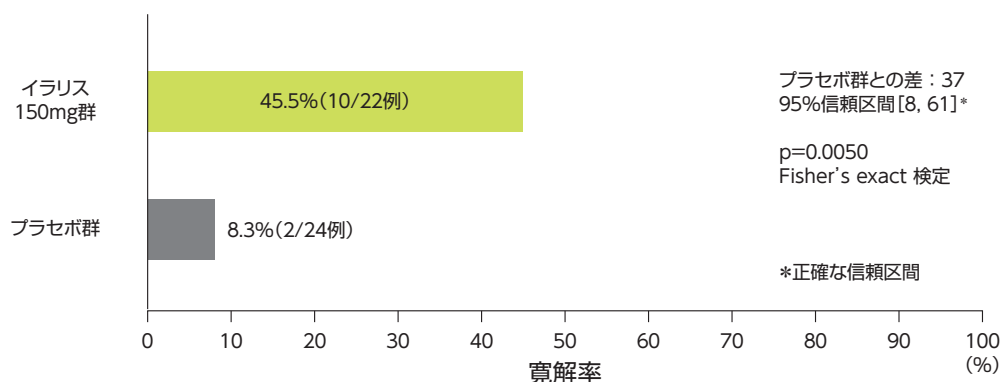
イラリスを投与した患者全体の有害事象は81.0%(47/58例)にみられ、主なものはFMF13件(22.4%)、注射部位反応8件(13.8%)、下痢7件(12.1%)、腹痛、鼻咽頭炎及び頭痛が各6件(10.3%)等であった。

重篤な副作用はイラリス150mg群1例(肉芽腫性肝疾患)、プラセボからイラリス150mgに変更した群で1例(咽頭扁桃炎)、プラセボ群1例(異型肺炎)が報告された。

2) 結果：TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS)

① 主要評価項目：寛解率 (投与16週後)

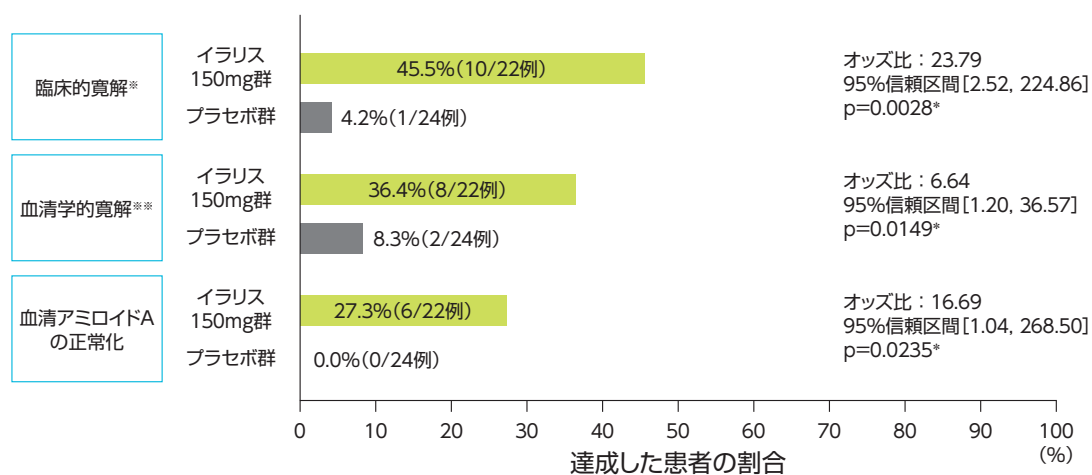
TNF受容体関連周期性症候群において、主要評価項目である寛解率についてプラセボに対するイラリスの優越性が確認された (Fisher's exact検定、 $P=0.005$)。



二重盲検期で増量を要したイラリス群の患者、プラセボ群からイラリスに切り替えた患者、及び主要評価項目を評価する前になんらかの理由により試験を中止した患者は非寛解例とみなした。

② 副次評価項目：投与16週時における臨床的寛解、血清学的寛解、血清アミロイドAの正常化

投与16週時における臨床的寛解、血清学的寛解及び血清アミロイドAの正常化は、イラリスがプラセボと比較して有意に高い達成率を示した (下図参照)。



二重盲検期で増量を要したイラリス群の患者、プラセボ群からイラリスに切り替えた患者、及び主要評価項目を評価する前になんらかの理由により試験を中止した患者は非寛解例とみなした。

※：医師による全般評価が軽微以下 ※※：CRP (標準化されたCRP) 10mg/L以下

*：階層的検定手順に基づき、疾患別に投与群とベースライン値を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果、有意水準0.025 (片側) で有意

③安全性

TRAPSの有害事象の要約(N2301試験：16週, SAF)

	再燃なし		再燃あり			イラリスを投与した患者 N=43 n(%)
	150mg q4w N=11 n(%)	プラセボ N=3 n(%)	150mg q4w →300mg q4w N=11 n(%)	プラセボ →150mg q4w N=19 n(%)	プラセボ →150mg q4w →300mg q4w N=2 n(%)	
有害事象	9(81.8)	3(100.0)	9(81.8)	13(68.4)	2(100.0)	33(76.7)
副作用	2(18.2)	1(33.3)	5(45.5)	7(36.8)	0(0.0)	14(32.6)
死亡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.3)	1(50.0)	2(4.7)
投与中止に至った有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

イラリス150mg群の有害事象は81.8%(9/11例)にみられ、主なものは上気道感染症2件(16.2%)、下痢及び発熱が各1件(9.1%)等であった。

プラセボ群の有害事象100.0%(3/3例)にみられ、主なものは下痢、胃部不快感、疲労感及び尿路感染症が各1件(33.3%)等であった。

イラリス150mgから300mgに増量した群の有害事象は81.8%(9/11例)にみられ、主なものは腹痛4件(36.4%)、発熱、鼻咽頭炎及び咳が各3件(27.3%)等であった。

プラセボからイラリス150mgに変更した群の有害事象は68.4%(13/19例)にみられ、主なものはTRAPS 3件(15.8%)、上腹部痛、発熱、注射部位反応及び鼻咽頭炎が各2件(10.5%)等であった。

プラセボからイラリス150mgさらに300mgに増量した群の有害事象は100.0%(2/2例)にみられ、主なものは嚥下障害及び真菌皮膚感染症が各1件(50.0%)等であった。

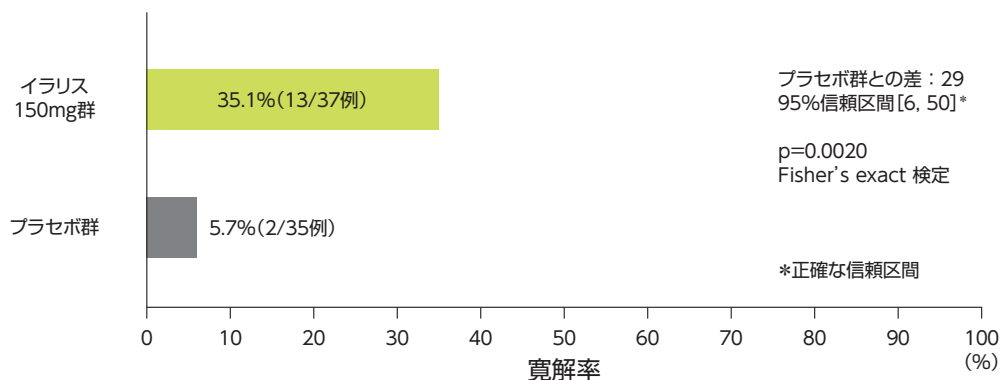
イラリスを投与した患者全体の有害事象は76.7%(33/43例)にみられ、主なものは発熱6件(14.0%)、腹痛、注射部位反応及び鼻咽頭炎が各5件(11.6%)等であった。

重篤な有害事象は、プラセボからイラリス150mgに変更した群に1例(腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群1件)とプラセボからイラリス150mgさらに300mgに増量した群1例(嚥下障害2件、及び喉頭狭窄、口腔咽頭痛、嘔吐が各1件)報告されたが、薬剤との関連はいずれも否定された。

3) 結果：高IgD症候群(HIDS)

①主要評価項目：寛解率(投与16週後)

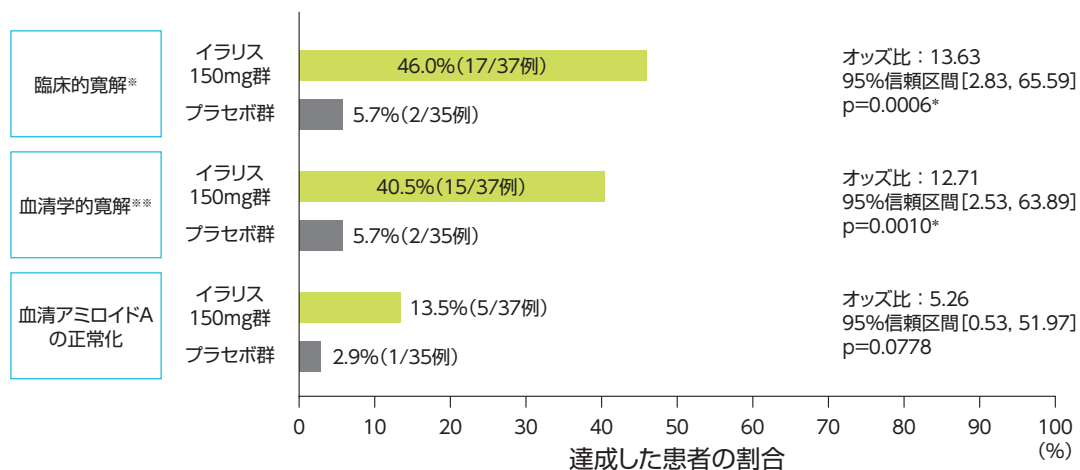
高IgD症候群において、主要評価項目である寛解率についてプラセボに対するイラリスの優越性が確認された(Fisher's exact検定、P=0.002)。



二重盲検期で増量を要したイラリス群の患者、プラセボ群からイラリスに切り替えた患者、及び主要評価項目を評価する前になんらかの理由により試験を中止した患者は非寛解例とみなした。

②副次評価項目：投与16週時における臨床的寛解、血清学的寛解、血清アミロイドAの正常化

イラリス投与16週時における臨床的寛解、血清学的寛解の達成率は、プラセボと比較して有意に高かった(下図参照)。



二重盲検期で増量を要したイラリス群の患者、プラセボ群からイラリスに切り替えた患者、及び主要評価項目を評価する前になんらかの理由により試験を中止した患者は非寛解例とみなした。

※：医師による全般評価が軽微以下 ※※：CRP(標準化されたCRP) 10mg/L以下

*：階層的検定手順に基づき、疾患別に投与群とベースライン値を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果、有意水準0.025(片側)で有意

③安全性

HIDSの有害事象の要約(N2301試験：16週, SAF)

	再燃なし		再燃あり			イラリスを投与した患者 N=68 n(%)
	150mg q4w N=18 n(%)	プラセボ N=4 n(%)	150mg q4w →300mg q4w N=19 n(%)	プラセボ →150mg q4w N=19 n(%)	プラセボ →150mg q4w →300mg q4w N=12 n(%)	
有害事象	14(77.8)	4(100.0)	17(89.5)	17(89.5)	11(91.7)	59(86.8)
副作用	5(27.8)	1(25.0)	7(36.8)	3(15.8)	6(50.0)	21(30.9)
死亡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象	0(0.0)	2(50.0)	3(15.8)	3(15.8)	2(16.7)	8(11.8)
投与中止に至った有害事象	0(0.0)	1(25.0)	1(5.3)	0(0.0)	1(8.3)	2(2.9)

イラリス150mg群の有害事象は77.8%(14/18例)にみられ、主なものは耳痛、発熱、鼻咽頭炎及び胃腸炎が各2件(11.1%)等であった。

プラセボ群の有害事象100.0%(4/4例)にみられ、主なものは腹痛2件(50.0%)、発熱、注射部位疼痛及び感染性下痢が各1件(25.0%)等であった。

イラリス150mgから300mgに増量した群の有害事象は89.5%(17/19例)にみられ、主なものは注射部位反応4件(21.1%)、下痢及び頭痛が各3件(15.8%)等であった。

プラセボからイラリス150mgに変更した群の有害事象は89.5%(17/19例)にみられ、主なものは発熱7件(36.8%)、口腔咽頭炎3件(15.8%)等であった。

プラセボからイラリス150mgさらに300mgに増量した群の有害事象は91.7%(11/12例)にみられ、主なものは発熱及び頭痛が各5件(41.7%)、上腹部痛及び関節痛が各4件(33.3%)等であった。

イラリスを投与した患者全体の有害事象は86.8%(59/68例)にみられ、主なものは頭痛12件(17.6%)、下痢及び口腔咽頭痛が各8件(11.8%)、腹痛、鼻咽頭炎、関節痛及び咳が各7件(10.3%)等であった。

重篤な有害事象は、イラリス150mgから300mgに増量した群3例(自殺企図、自傷行動等)、プラセボからイラリス150mgに変更した群に3例(肺炎2例、腹痛1例)、プラセボからイラリス150mgさらに300mgに増量した群2例(痙攣発作、咽頭炎、結膜炎各1件等)が報告されたが、薬剤との関連はいずれも否定された。

投与中止に至った有害事象は、イラリス150mgから300mgに増量した群1例(心膜炎)、プラセボからイラリス150mgさらに300mgに増量した群1例(高IgD症候群)が報告されたが、薬剤との関連はいずれも否定された。プラセボ群の1例は好中球減少症であった。

(5) 副作用の発現状況

crFMF/TRAPS/HIDS国際共同試験(第Ⅲ相/N2301試験)

家族性地中海熱患者、TNF受容体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)患者の国際共同試験(N2301試験)において、169例(日本人8例を含む)中47例(27.8%)に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応13例(7.7%)、頭痛5例(3.0%)等であった。(承認時までの集計)

① コルヒチン抵抗性家族性地中海熱(crFMF)

副作用評価対象例数	FMF 58例
副作用発現例数	16例
副作用発現症例率	27.6%

副作用の種類	発現例数(%)
胃腸障害	3 (5.2)
下痢	1 (1.7)
腹痛	1 (1.7)
便秘	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	7(12.1)
インフルエンザ様疾患	1 (1.7)
胸部不快感	1 (1.7)
注射部位反応	6(10.3)
注射部位疼痛	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	6(10.3)
咽頭扁桃炎	1 (1.7)
口腔ヘルペス	1 (1.7)
上気道感染	3 (5.2)
鼻咽頭炎	1 (1.7)
肝胆道系障害	1 (1.7)
肉芽腫性肝疾患	1 (1.7)

副作用の種類	発現例数(%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)
四肢痛	1 (1.7)
耳および迷路障害	1 (1.7)
回転性めまい	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7)
処置後合併症	1 (1.7)
神経系障害	4 (6.9)
頭痛	3 (5.2)
嗅覚錯誤	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	1 (1.7)
不規則月経	1 (1.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.7)
家族性地中海熱	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.4)
乾癬	1 (1.7)
全身性そう痒症	1 (1.7)
発疹	1 (1.7)

承認時社内集計

②TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)

副作用評価対象例数	TRAPS 43例
副作用発現例数	13例
副作用発現症例率	30.2%

副作用の種類	発現例数(%)
胃腸障害	2 (4.7)
腹痛	1 (2.3)
嘔吐	1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (9.3)
注射部位そう痒感	1 (2.3)
注射部位紅斑	1 (2.3)
注射部位反応	4 (9.3)
感染症および寄生虫症	5(11.6)
下気道感染	1 (2.3)
気管支炎	1 (2.3)
上気道感染	1 (2.3)
中耳炎	1 (2.3)
鼻咽頭炎	3 (7.0)

副作用の種類	発現例数(%)
眼障害	1 (2.3)
眼瞼炎	1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.3)
筋力低下	1 (2.3)
血液およびリンパ系障害	1 (2.3)
好中球減少症	1 (2.3)
呼吸器,胸郭および縦隔障害	1 (2.3)
口腔咽頭痛	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.7)
汗腺炎	1 (2.3)
発疹	1 (2.3)

承認時社内集計

③高IgD症候群(HIDS)(メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD))

副作用評価対象例数	HIDS 68例
副作用発現例数	18例
副作用発現症例率	26.5%

副作用の種類	発現例数(%)
胃腸障害	4 (5.9)
悪心	1 (1.5)
下痢	2 (2.9)
口腔内潰瘍形成	1 (1.5)
上腹部痛	1 (1.5)
腹痛	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.4)
注射部位反応	3 (4.4)
注射部位腫脹	1 (1.5)
発熱	2 (2.9)
感染症および寄生虫症	9(13.2)
インフルエンザ	1 (1.5)
ウイルス性気管支炎	1 (1.5)
せつ	1 (1.5)
外陰部腔カンジダ症	3 (4.4)
気管支炎	1 (1.5)
急性中耳炎	1 (1.5)
口腔ヘルペス	1 (1.5)
中耳炎	2 (2.9)
扁桃炎	1 (1.5)
猩紅熱	1 (1.5)

副作用の種類	発現例数(%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)
関節痛	1 (1.5)
筋肉痛	1 (1.5)
血管障害	1 (1.5)
高血圧	1 (1.5)
呼吸器,胸郭および縦隔障害	1 (1.5)
鼻漏	1 (1.5)
神経系障害	2 (2.9)
頭痛	2 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)
寝汗	1 (1.5)
臨床検査	2 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.5)
体重増加	1 (1.5)

承認時社内集計

参考文献

- 1) 難病情報センター、nanbyou.or.jp
- 2) 日本小児リウマチ学会. 自己炎症疾患診療ガイドライン2017
- 3) 楠原浩一: 小児感染免疫 22(1), 43-51, 2010
- 4) Wurster, V. M. et al.: Periodic Fever Syndromes. *Pediatr. Ann.* 40(1), 48-54, 2011
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Dinarello, C. A.: Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J. Exp. Med.* 201(9), 1355-1359, 2005
- 12) Dinarello, C. A.: The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin. Exp. Rheumatol.* 20(5 Suppl. 27), S1-S13, 2002
- 13) 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
- 14) 日本肝臓学会. B型肝炎治療ガイドライン 第4版, 2022
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 社内資料: TRAPS/HIDS/crFMFにおける国際共同第Ⅲ相試験(N2301)(承認時評価資料)

Drug Information

ヒト型抗ヒトIL-1β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）

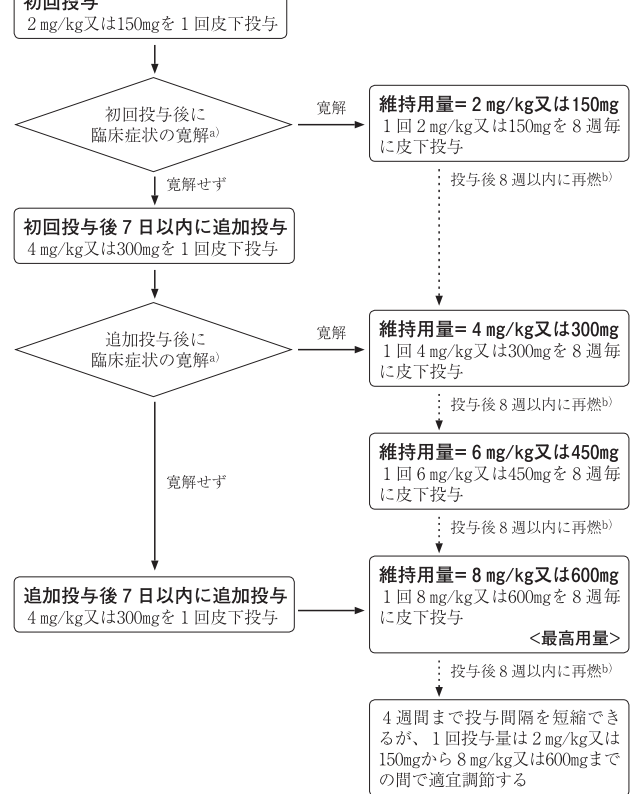
7.1 本剤の至適用量は患者の体重及び臨床症状によって異なり、投与量は患者毎に設定する必要がある。

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 (=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>

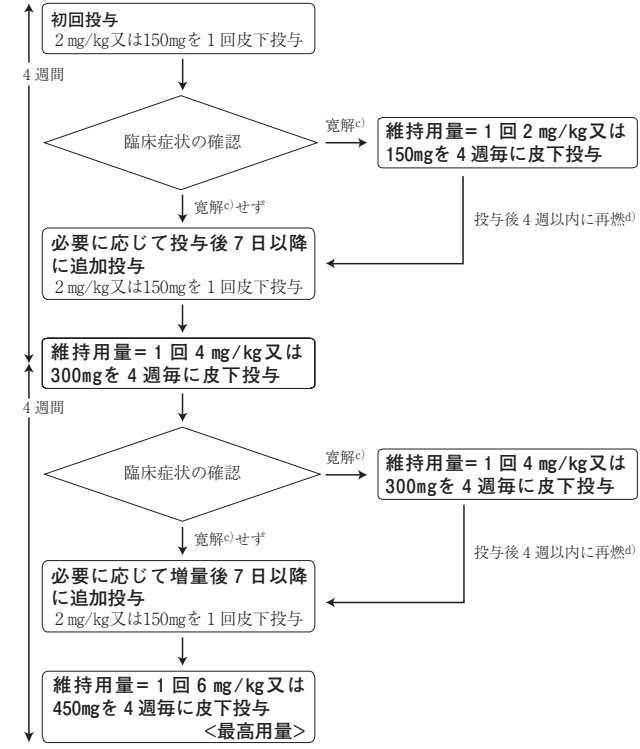
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注2)}が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注2)}が軽微かつ皮膚疾患の評価^{注2)}が軽度以上

<血清学的再燃>

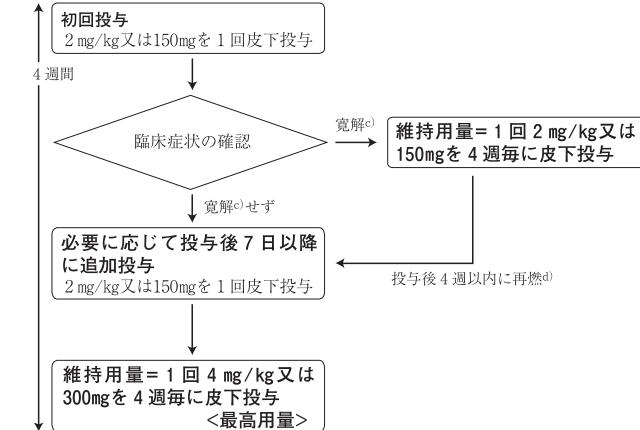
2. CRPが30mg/L (=3mg/dL) 超又はSAAが30mg/L (=30µg/mL) 超

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(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

- 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]
- 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。

- 重大な副作用**
 - 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、9.1.1.1、9.1.3、9.1.4参照]
 - 好中球減少(頻度不明)**
 [8.4参照]
- 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

- 薬剤調製時の注意**
 - 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 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 瘻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)

ILA00002ZR0001

2023年4月作成