

**イラリス皮下注用 150 mg
イラリス皮下注射液 150 mg
に関する資料**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、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

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

目 次	2
略号一覧	3
用語の定義一覧	3
1 起原又は発見の経緯.....	5
2 全身型若年性特発性関節炎について.....	5
2.1 SJIA の定義, 診断基準及び患者数	5
2.2 SJIA に対する治療の現状	6
2.3 本剤の SJIA に対する治療上の位置付け	6
3 開発の経緯	7
3.1 海外における開発	8
3.1.1 SJIA 患者を対象とした海外第 II 相用量設定試験 (A2203 試験)	8
3.1.2 SJIA 患者を対象とした海外第 III 相試験	9
3.2 国内における開発の経緯	11
3.2.1 SJIA 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験 (G1301 試験)	11
4 特徴及び有用性	12
5 まとめ	13
6 参考文献	16

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACZ885	canakinumab	カナキヌマブ
CAPS	cryopyrin-associated periodic syndrome	クリオピン関連周期性症候群
CHAQ	Child Health Assessment Questionnaire	—
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CRP	c-reactive protein	C-反応性蛋白
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EU	European Union	欧州連合
IL-1 β	interleukin-1 β	インターロイキン-1 β
IL-6	interleukin-6	インターロイキン-6
ILAR	International League of Associations for Rheumatology	国際リウマチ学会
JIA	juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
MAS	macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
PK	pharmacokinetics	薬物動態 (学)
QOL	quality of life	生活の質
SJIA	systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VAS	Visual Analogue Scale	—

用語の定義一覧

用語	定義
Adapted ACR Pediatric 反応基準	Adapted ACR Pediatric 30, 50, 70, 90, 100 の判定では以下の各コンポーネントの基準を評価する： 1. 医師による疾患活動性の全般的評価：0 mm (= 疾患活動性なし) ～100 mm (= 極めて重度の疾患活動性) の 100 mm VAS により評価 2. 保護者又は被験者 (適切な年齢) による被験者の健康状態の全般的評価：0 mm (= 非常に良い) ～100 mm (= 非常に悪い) を CHAQ に含まれる 100 mm 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、関節の膨張がみられるもの、膨張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) ただし、A2203 試験では、以下の定義とした。 炎症マーカーの臨床検査値：CRP (mg/L) 及び ESR (mm/h) 7. 過去 1 週間に SJIA による発熱がない (体温 38°C 以下)
Adapted ACR Pediatric 30	基準 1～6 のうち 3 項目以上がベースラインから 30%以上改善し、かつ過去 1 週間に発熱がなく (体温 38°C 以下) (基準 7) , 基準 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。

用語	定義
再燃	以下のいずれか1つ以上を満たすものと定義される： 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°C 超）の再発 ただし、A2203 試験では、以下の定義も含む。 CRP 増加（30 mg/L 超） - 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、20 mm 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 30 mg/L を超えている必要がある。

1 起原又は発見の経緯

カナキヌマブはノバルティス社が創製したヒトインターロイキン (interleukin, 以下 IL) -1 β に対する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体であり、IL-1 β に結合して IL-1 β 受容体への結合を阻害し、その活性を中和する。

IL-1 β は、炎症性サイトカインの一つであり、一般的に、インターロイキン等のサイトカイン又は Toll 様受容体リガンドによって誘導され、プロ IL-1 β として産生されるが、IL-1 β に変換された後に細胞外へ放出される。IL-1 β はさまざまな炎症性疾患に関与すると考えられ、カナキヌマブはそれらの疾患の治療薬になることが期待された。

ノバルティス社は 2000 年よりクリオピリン関連周期性症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome, 以下 CAPS) 等の IL-1 β が関連すると考えられる炎症性疾患を対象としたカナキヌマブの臨床開発に着手し、2000 年より欧米を中心に全身型若年性特発性関節炎 (systemic juvenile idiopathic arthritis, 以下 SJIA) の臨床開発を進めた。

2 全身型若年性特発性関節炎について

2.1 SJIA の定義、診断基準及び患者数

若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis, 以下 JIA) は、16 歳未満の小児に発症する原因不明の関節炎症状を伴う慢性炎症性疾患と定義される。JIA の診断基準は世界的に共通で、国際リウマチ学会 (ILAR) が作成した診断基準が国際基準として利用されている。JIA は ILAR の基準で 7 病型 [全身型、少関節炎、リウマトイド因子陽性多関節炎、リウマトイド因子陰性多関節炎、付着部炎関連関節炎、乾癬性関節炎、その他関節炎] に分類され、SJIA は 7 病型のうちの 1 つである。SJIA は、2 週間以上続く発熱 (3 日以上連続で認められる) を必須症状とし、紅斑、全身性リンパ節腫脹、肝脾腫、又は漿膜炎といった全身症状を伴う関節炎と定義される (Petty et al. 2004)。

SJIA に罹患すると、小関節から大関節まで広範囲にわたり、痛み、腫れや動作制限等を伴う関節炎が起こる。関節炎に伴う成長障害により、発症時期の身長で成長が止まるケースも報告されている (西本 2011)。また、これらの関節症状に加え、発熱、発疹等の全身性の炎症症状がみられ、学校等の患者の社会生活に影響を及ぼす。SJIA の原因は不明であるが、IL-6、IL-1、IL-18 等の炎症性サイトカインの過剰産生が発症に関与していると考えられている (Mellins et al. 2011)。病態が悪化し高サイトカイン血症を呈すると、致死的な合併症であるマクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome, 以下 MAS) を併発することがある。SJIA 患者の死亡率は 10%~14%と高く、その主な死因は MAS 及び感染症等の合併症であるとされる (Batthish et al. 2005)。そのため、SJIA の治療では、全身症状や関節炎等の病勢のコントロールに加え、致死的な合併症である MAS への移行に注意する必要がある。

国内の JIA の推定患者数は約 3000 名で、そのうち SJIA は約 40%と報告されていることから、国内の SJIA 患者数は約 1200 名と推定される（武井, 加藤 2008, 武井 他 2008）。SJIA の男女比は 1:1.2 でありやや女児が多く（武井 2008），発症年齢のピークは 1～5 歳とされている（日本リウマチ学会 2015）。

JIA は国の難治性疾患研究事業（研究奨励分野）の領域別基盤研究分野に指定されている。また、平成 27 年に難病法の一部改正によって SJIA は指定難病となった。

2.2 SJIA に対する治療の現状

日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会が編集した「若年性特発性関節炎初期診療の手引き」によれば、SJIA の確定診断後にパルス療法を含むステロイドの投与を開始し全身症状の寛解が認められた場合に、ステロイドによる副作用を軽減するため、減量・離脱が検討される。ただし、ステロイド減量・離脱中に原疾患が再燃することもあり、ステロイドの減量や離脱には慎重な判断を要する（日本リウマチ学会 2015）。

国内外ともに SJIA に対する主要な治療薬はステロイドであり、ステロイドによる標準的な治療を行っても再燃する症例や関節炎症状の持続をする難治の症例に対して生物学的製剤による治療が行われる。

国内では、2008 年に抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブが、既存治療で効果不十分な SJIA の効能又は効果で承認を取得して以降、SJIA 患者の治療予後は著しく改善した。一方で、重篤な有害事象等の発現により治療継続が困難なケースや少数例ではあるものの治療抵抗性の患者も認められている。また、重大な副作用として Infusion reaction を含む投与時の過敏反応の発現が懸念される（Yokota 2014, Yokota 2016, 岩田 2015）。そのため、難治の症例に対する新たな治療選択肢が求められている。

2.3 本剤の SJIA に対する治療上の位置付け

前項で述べた通り、SJIA に対する治療としてステロイド剤が用いられる。しかしながら、ステロイドによる治療を行っても効果不十分な患者や、再燃のリスクがあるためステロイドの減量が行えない難治性の SJIA 患者には、生物学的製剤による治療が必要である。

国内では SJIA の治療薬として、抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブが承認されている。近年、IL-6 阻害剤、又は IL-1 阻害剤に対する反応性の異なる SJIA 患者が存在することが明らかになり（Gattorno et al. 2008, Shimizu et al. 2013），SJIA の症状によって、中心となる炎症性サイトカインが異なる可能性が示唆されている（Reiff 2012）。

生物学的製剤である本剤はトシリズマブと同様に、ステロイドによる治療を行っても効果不十分な患者や、再燃のリスクがあるためステロイドの減量が行えない難治性の SJIA 患者に使用することを考慮できる。また、トシリズマブとは異なるサイトカインである IL-1 を対象とした抗体

であり、抗 IL-6 受容体抗体で効果不十分又は忍容性に乏しい症例でも効果を発揮する可能性がある。さらに、4 週間に 1 回、皮下注射する製剤であり、患者、保護者にとって治療継続性の観点から利便性の高い治療選択肢になることが期待される。

3 開発の経緯

カナキヌマブは、CAPS 患者を対象に実施した臨床試験で、CAPS 患者に認められる炎症症状を速やかに改善し、その効果が長時間持続することが示された。これにより CAPS 治療薬として、2009 年 6 月にイラリス (ILARIS) という製品名で米国で最初に承認され、2011 年 9 月には国内でも承認された。さらに周期性発熱性症候群である、家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群、高 IgD 症候群に対する効能追加申請が行われ、2016 年 9 月に米国で、2016 年 12 月に国内で、2017 年 2 月に EU で承認された。EU では 2013 年に痛風の効能も承認されており、イラリスは 2018 年 3 月現在、世界約 70 カ国で承認されている。

また、米国及び EU で SJIA に対する効能追加申請が行われ、2013 年 5 月に米国、2013 年 8 月に EU で承認された。EU では SJIA の追加適応取得後、2016 年に成人発症スチル病及び SJIA を含むスチル病に対する治療薬として承認を取得した。

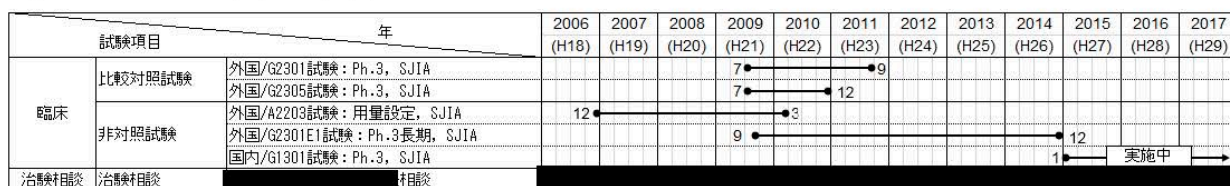
国内では、2013 年に行われた医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬第 III 回第 1 期要望募集で、日本小児リウマチ学会からカナキヌマブの SJIA に対する開発について要望書が提出された。当該開発要請に対し、ノバルティスファーマ社は「医療上の必要性に係る基準」のうち医療上の有用性について「欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考え、SJIA を目標適応症とした臨床開発に着手した。

日本国内では、2016 年 9 月 16 日に「全身型若年性特発性関節炎」を対象として希少疾病用医薬品の指定申請を行い、2017 年 3 月 1 日に希少疾病用医薬品の指定を受けた [指定番号 (29 薬) 第 397 号]。

なお、現在国内では凍結乾燥製剤である「イラリス皮下注用 150 mg」が販売されている。さらに、注射用液剤の「イラリス皮下注射液 150 mg」は、2017 年 2 月 27 日に剤形追加の製造販売承認申請を行い、2018 年 2 月 9 日に承認された。本承認申請は、凍結乾燥製剤及び注射用液剤の、いずれの剤形についても SJIA を効能又は効果として追加することを目的としている。

本承認申請における開発の経緯図を Figure 3-1 に示す。

Figure 3-1 開発の経緯図



3.1 海外における開発

ノバルティス社は2006年より欧米を中心にSJIAの臨床開発に着手した。外国人SJIA患者を対象に実施された海外第II相用量設定試験（A2203試験）を2006年12月～2010年3月に実施した。その後、本剤のSJIA患者に対する有効性及び安全性を検討する海外第III相臨床試験のG2305試験及びG2301試験を、それぞれ2009年7月～2010年12月及び2009年7月～2011年9月に実施した。さらに長期投与試験であるG2301E1試験を2009年9月～2014年12月に実施した。これらの臨床試験の結果（G2301E1試験では中間解析結果）を用いて、欧米では本剤のSJIAに対する承認を取得している。以下に各臨床試験の結果を示す。

3.1.1 SJIA患者を対象とした海外第II相用量設定試験（A2203試験）

A2203試験は、SJIA患者（N=23）を対象に、用量設定を目的とした多施設共同、非盲検、非対照試験である。0.5～9 mg/kgの用量でカナキヌマブを単回皮下投与したときのAdapted ACR Pediatric 30を達成した被験者（反応例）の割合は、用量別（初回投与量、又は追加投与による総投与量）に0.5 mg/kgで20%（1/5名）、1.0 mg/kgで25%（1/4名）、1.5 mg/kgで20%（2/10名）、3.0 mg/kgで75%（6/8名）、4.5 mg/kgで27%（3/11名）、9.0 mg/kgで25%（2/8名）であった。明らかな用量反応性は見られなかった。また、A2203試験結果に基づく非線形混合効果PK-再燃モデルにより、第III相試験で使用する用法用量をより詳細に検討した。本PK-再燃モデルを用いて、カナキヌマブ1, 2, 3, 4, 5, 6又は7 mg/kgの投与4週後に再燃する被験者の割合をシミュレーション解析により評価した結果、カナキヌマブ投与後4週間以内に再燃する被験者の割合は4 mg/kgで6%（95%CI: 1%～21%）と推定された。低用量（1～3 mg）では、再燃する被験者の割合は11%～36%と高かった。またカナキヌマブ5～7 mg/kg投与時に再燃する被験者の割合は2%～4%であり、減少の程度はわずかであった。以上をふまえ、SJIAに対する第III相試験で用いる用法用量は、ほとんどの被験者で高い有効性が期待されるカナキヌマブ4 mg/kg 4週間隔投与が適切であると考えた[2.5-4.2項]。

カナキヌマブが投与された被験者の忍容性は良好であった。全被験者が少なくとも1つの有害事象を発現したが、それらの重症度はほとんど軽度から中等度であり、治験薬による因果関係は否定された[2.7.6-A2203試験]。

3.1.2 SJIA 患者を対象とした海外第 III 相試験

G2305 試験

G2305 試験は、SJIA 患者 (N=84) を対象に、カナキヌマブ単回投与時の有効性及び安全性を検討する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。Day 15 の Adapted ACR Pediatric 30 を達成した被験者の割合を指標として、プラセボと比べてカナキヌマブで高いことを検証した。

被験者をカナキヌマブ 4 mg/kg 群又はプラセボ群に 1 : 1 の比でランダム化し、単回投与後 29 日間評価した。カナキヌマブの最高用量は 300 mg とした。

主要評価項目である Day 15 に Adapted ACR Pediatric 30 を達成した被験者の割合は、プラセボ群 (9.8%) と比較して ACZ 群 (83.7%) で高く、投与群間で有意差が認められた ($p < 0.0001$: CMH 検定)。初回投与後、速やかなカナキヌマブの有効性が確認された[2.5-4 項]。

最も発現率の高かった有害事象は感染症であり、本試験の安全性プロファイルは、他の臨床試験の安全性プロファイルと同様であった[2.7.6-G2305 試験]。

G2301 試験

G2301 試験は、SJIA 患者を対象とした多施設共同試験であり、スクリーニング期、非盲検期のパート I (最長 32 週間, N=177) と二重盲検期のパート II (最長 617 日, N=100) から構成された。パート I の目的は、試験組入れ時に経口ステロイドを使用していた被験者のうち 25%以上で経口ステロイドが減量できるかどうかを評価することで、パート II の目的は、パート I での反応例を対象にカナキヌマブがプラセボに比べて再燃までの期間を延長できるかどうかを評価することとした。

パート I の結果、組入れ時に経口ステロイドを使用していた被験者 128 名のうち、主要評価項目の評価時点で経口ステロイドを減量できた被験者は 57 名で、その割合 (90%信頼区間) は 44.5% (37.1%~52.2%) であったことから ($p < 0.0001$, 片側二項検定), パート I の主要目的は達成された。また、経口ステロイドを離脱できた被験者の割合は 32.8%であり、カナキヌマブの投与によりステロイドを減量又は離脱できる可能性が示された。

パート II では、パート I で Adapted ACR Pediatric 30 以上を維持できた被験者を、カナキヌマブ 4 mg/kg (1 回あたりの最高投与量は 300 mg) 群 (以下, ACZ 群) 又はプラセボ群に 1 : 1 の比でランダム化し、割付けられた治験薬をパート II の初回来院時に二重盲検下で皮下投与し、その後は 4 週間隔で投与した。再燃が 37 名に認められた時点で試験を終了することとした。その結果、再燃は ACZ 群で 11 名、プラセボ群で 26 名認められた。Kaplan-Meier 法で推定した再燃までの期間の中央値 (95%信頼区間) は、ACZ 群では再燃した被験者が半数未満だったため推定されず、プラセボ群で 236 (141.0~449.0) 日で、プラセボに比べ ACZ 群で延長した ($p = 0.0032$: 層別 Log-rank 検定)。ACZ のプラセボに対するハザード比 (95%信頼区間) は 0.36 (0.17~0.75) であり、カナキヌマブはプラセボに比べて再燃するリスクを 64%減少させた。

本試験で報告された安全性プロファイルは、SJIA 患者を対象とした臨床試験で報告された安全性プロファイルと同様であった。発現頻度が最も高かった有害事象は感染症であった。発現した重篤な有害事象は、ほとんどが原疾患に伴うもの、感染症や MAS であった。MAS の合併により 2 名の死亡が報告された[2.7.6-G2301 試験]。

なお、継続する G2301E1 試験は SJIA 患者を対象に、多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験である。G2301E1 試験には、G2301 試験及び G2305 試験から継続する患者、及びカナキヌマブによる治療歴のない SJIA 患者が組入れられた。主要目的はカナキヌマブの長期投与時の安全性、忍容性及び免疫原性を評価することであり、長期の有効性は探索的に評価された。本試験の長期安全性データは、これまでのカナキヌマブの安全性プロファイルから大きく異なるものではなかった[2.5-5 項]。

安全性併合データ

4 つの海外臨床試験では、いずれの試験も試験間の移行を許容しており、実際に、複数試験に移行した患者が半数以上いたことから、外国人 SJIA 患者の安全性は完了した 4 試験の併合したデータを用いて要約する。併合解析では、カナキヌマブを 1 回以上投与された被験者を対象とし、全員をカナキヌマブ投与例として集計した。安全性解析対象となった被験者数は計 324 名であり、投与期間（中央値）は 2 年を超える。その結果、SJIA に対してカナキヌマブを投与した際の有害事象の内容は、SJIA の病勢変化又は合併症に伴うもの、又は本剤の既承認適応症での報告と同様の事象であり、SJIA で新たに認められた安全性の問題はなかった。以下に詳述する。

全体で有害事象の発現率は 87.0% (282/324 名) であった。発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎、発熱、咳嗽、JIA であった。有害事象の重症度は、半数以上が軽度又は中等度であり、高度の有害事象発現率は 22.5% (73 名) であった。長期投与に伴う安全性の問題は見られなかった。死亡が 4 名報告されたが、試験期間中（投与中止後）の死亡は 1 名のみ（死因：肺高血圧症）であった。重篤な有害事象は 35.5% (115/324 名) に発現し、その主な内容は SJIA の病勢変化又は合併症に伴うものであった（各重篤な有害事象の発現率：JIA 9.9%，貪食細胞性組織球症 6.8%，発熱 4.0%）。ほとんどの事象が投与中止、薬物治療、又はその他処置により消失した。治験薬の投与中止を要した重篤な有害事象は 10.5% (34/324 名) に発現した（貪食細胞性組織球症 4.0%，JIA 3.4%）。MAS 関連事象の発現率は、8.0% (26/324 名) であった。MAS 関連事象の主な内容が貪食細胞性組織球症であった。有害事象の重症度は、中等度又は高度であった。貪食細胞性組織球症の多くが、休薬、投与中止、薬物治療、又はその他処置により消失した。海外 4 試験でみられた MAS の発現率は公表文献の MAS 発現率（3.5%～16.7%）の範囲内であった[2.5-5 項]。

3.2 国内における開発の経緯

2013 年に行われた医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬第 III 回第 1 期要望募集で、日本小児リウマチ学会からカナキマブの SJIA に対する開発について要望書が提出され、当該開発要請に対し、国内で SJIA を目標適応症とした臨床開発に着手した。2014 年 6 月に医薬品医療機器総合機構と〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇相談を実施し、国内臨床試験デザイン及び臨床データパッケージについて相談をした。その相談で合意した臨床試験デザインで、日本人 SJIA 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（G1301 試験）を 2015 年 1 月から実施した。本試験は本剤の承認が得られるまで継続予定である。また、本承認申請の臨床データパッケージは、当該相談で合意した通り、欧米における SJIA を対象とした承認申請時に用いた海外臨床試験データ及び G1301 試験データで構成した。G1301 試験結果は以下のとおりであった。

3.2.1 SJIA 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験 (G1301 試験)

G1301 試験は、日本人の SJIA 患者を対象とした、非盲検、非対照試験であり、本剤が SJIA の治療薬として日本で承認され市販されるまでカナキマブを 4 週間隔で投与することとした。国内 G1301 試験で用いたカナキマブの用法用量は、外国第 III 相臨床試験で用いられ、かつ欧米で承認された用法用量と同一の 4 mg/kg（1 回あたりの最高投与量は 300 mg）4 週間隔投与とした。

G1301 試験では、G1301 試験成績と外国で実施された臨床試験成績を比較するため、可能な限り外国で実施された臨床試験で用いられた評価項目を用いた。G1301 試験の主要評価項目 (Co-primary endpoints) は、「カナキヌマブの投与 8 週後 (Week 8) に Adapted ACR Pediatric 30 を達成した被験者の割合」、及び「投与 28 週後 (Week 28) にカナキヌマブ投与によりステロイドを減量できた被験者の割合」とした。

G1301 試験に組み入れられた 19 名の被験者すべてが、Week 8 に Adapted ACR Pediatric 30 を達成した (100%, 19/19 名)。また、Adapted ACR Pediatric 30 を達成した被験者の割合は、Week 2 で 84.2% (16/19 名)、Week 4 で 94.7% (18/19 名) であり、投与後早期から Adapted ACR Pediatric の改善がみられ、その後 Week 8 までさらに改善した。

Week 28 に経口ステロイドを減量できた被験者の割合は 73.7% (14/19 名) であり、完全に離脱できた被験者の割合は 10.5% (2/19 名) であった。カナキマブの投与によりステロイドを減量又は離脱できる可能性が示された[2.5-4 項]。

G1301 試験で Week 28 までに死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は 8 名の被験者でみられた。事象の内訳は、JIA（4 名 5 件）、副腎機能不全（2 名 3 件）、胃腸炎、食食細胞性組織球症、発熱、インフルエンザ、咽頭炎、エプスタイン・バーウイルス感染（各 1 名）であった。重篤な有害事象は、JIA（3 名）を除き、いずれも消失した。治験薬との関連が否定されなかった事象は、胃腸炎、食食細胞性組織球症、発熱、咽頭炎、エプスタイン・バーウイルス感染（各 1 名）であった。2 名以上に発現した事象は、いずれも治験薬との関連が否定された。MAS 関連事象は、食

食細胞性組織球症（医師報告名：Macrophage activation syndrome suspected）が重篤な有害事象として 1 名に発現した。重症度は中等度であり，薬物治療により消失した。当該事象は治験薬との関連は否定されなかった。有害事象は 19 名の被験者すべてでみられた。発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎，注射部位反応，JIA，蕁麻疹であった。有害事象の重症度は，エプスタイン・バーウイルス感染（1 名）が高度であり，その他はすべて軽度又は中等度であった。G1301 試験の安全性は，外国人 SJIA 患者の安全性と大きく異なるものではなく，日本人に特異的に発現した事象はなかった[2.5-5 項]。

4 特徴及び有用性

カナキヌマブは SJIA 患者の疾患活動性を早期に改善し，長期にわたって維持した。

SJIA の治療目標の 1 つは全身の疾患活動性の改善である。海外及び国内臨床試験の結果，本剤を投与することにより，投与後早期から疾患活動性の改善が認められた。また，海外臨床試験の結果，その改善は長期にわたって維持された。

カナキヌマブの投与により，経口ステロイドの減量や離脱が期待できる。

経口ステロイドの投与は SJIA において行われる主な治療の 1 つであるが，大量に投与することによる副作用が懸念される。SJIA の治療にあたっては，寛解状態を維持しながらステロイドを減量または離脱することが望ましい。

海外及び国内臨床試験の結果，本剤を投与することにより，投与後早期から疾患活動性の改善が認められ，その改善は経口ステロイドの減量を開始した後も維持された。

SJIA 患者にカナキヌマブを投与した際の新たな安全性リスクは確認されなかった。

SJIA 患者にカナキヌマブを投与した際の安全性プロファイルは，カナキヌマブの既承認の適応症に対する使用経験から報告されているものと同様であり，新たに認められた安全性の問題はなかった。

海外臨床試験における，SJIA 特有の潜在的リスクである MAS の発現率は，主要な公表文献で報告されている発現率と同程度であったことから，カナキヌマブが MAS の発現に関与した可能性は示唆されなかった。

カナキヌマブは SJIA 患者の新たな治療選択肢となる。

経口ステロイドによる SJIA の治療を行っても再燃する症例や、関節炎症状の持続する症例に対しては生物学的製剤の使用が検討される。現在国内では唯一、トシリズマブ（抗 IL-6 受容体抗体）が SJIA を対象として承認されている。

カナキヌマブは、トシリズマブとは異なるサイトカインである IL-1 を対象とした抗体である。経口ステロイドによる SJIA の治療が行っても再燃する症例等、生物学的製剤の使用が検討される SJIA 患者にはトシリズマブ同様にカナキヌマブを使用することができる。また、日本人 SJIA 患者を対象とした G1301 試験では、約 8 割の被験者にトシリズマブの治療歴があったが、治療歴の有無にかかわらず一貫してカナキヌマブの有効性が確認され、抗 IL-6 受容体抗体で効果不十分又は忍容性に乏しい症例に対しても効果が期待できる薬剤である。

また、カナキヌマブは 4 週間に 1 回、皮下注射する製剤であり、患者、保護者、及び医療従事者にとって利便性が高いことが期待される。

5 まとめ

SJIA は、全身性の慢性炎症疾患である。SJIA は小児発症の疾患であり、患者の QOL は長期にわたり著しく障害され、繰り返す全身性炎症による関節破壊とステロイドの副作用は、不可逆的な機能障害や成長障害を引き起こす。また、重篤な合併症である MAS を併発することもあり、最悪の場合死に至る。ステロイドによっても十分な効果が認められない場合に生物学的製剤の投与が検討されるが、2017 年 8 月現在日本国内で SJIA に対して承認されている生物学的製剤はトシリズマブのみであり、新たな治療選択肢が求められている。海外及び国内臨床試験の結果から、カナキヌマブの投与により、SJIA の治療で望まれている疾患活動性の改善、及び寛解状態を維持しながらステロイドを減量又は離脱することは可能であると示された。

カナキヌマブは 2011 年 9 月の承認以降、国内で CAPS や周期性発熱症候群の患者における使用されている。SJIA 患者を対象に行われた海外及び国内の臨床試験の結果、SJIA 患者に設定した重要な潜在的リスクである MAS 以外は新たに認められた安全性の問題はなかった。また、海外臨床試験における MAS の発現頻度は、公表文献等で報告されている範囲内であり、カナキヌマブにより MAS の発現リスクが高まる可能性は低いと考えられた。

以上より、カナキヌマブは既存治療で効果不十分な SJIA 患者にとって、新たな治療選択肢になり得ると考え、以下のとおり承認申請を行うこととした。

【申請品目】

イラリス皮下注用 150 mg, イラリス皮下注射液 150 mg

【効能又は効果（案）】（下線部が本申請追加箇所）

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

【用法及び用量（案）】（下線部が本申請追加箇所）

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。

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。

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。

2. 家族性地中海熱及び TNF 受容体関連周期性症候群

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、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 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。

3. 高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）

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。

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。

4. 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 4 mg/kg を、4 週毎に皮下投与する。1 回最高用量は 300 mg とする。

審査中の独立行政法人 医薬品医療機器総合機構との協議内容を踏まえ、「効能又は効果（案）」及び「用法及び用量（案）」の記載順を以下のとおり変更した。

【効能又は効果（案）】（下線部が本申請追加箇所）

1. 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
2. 高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）
 3. TNF 受容体関連周期性症候群
 4. 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

【用法及び用量（案）】（下線部が本申請追加箇所）

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。

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。

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。

2. 高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）

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。

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。

3. 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 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。

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。

4. 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 4 mg/kg を、4 週毎に皮下投与する。1
回最高用量は 300 mg とする。

6 参考文献

- [Batthish M, Schneider R, Ramanan AV, et al. (2005)] What does "active disease" mean? Patient and parent perceptions of disease activity in the systemic arthritis form of juvenile idiopathic arthritis (SO-JIA). *Rheumatology*; 44:796-9.
- [Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, et al. (2008)] The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*; 58(5):1505-15.
- [Mellins ED, Macaubas C, Grom AA (2011)] Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*; 7(7):416-26.
- [Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. (2004)] International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*; 31(2):390-2.
- [Reiff A (2012)] Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Tocilizumab - the Role of Anti-Interleukin-6 Therapy After a Decade of Treatment. *Biol Ther*; 2:1-11.
- [Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A (2013)] Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine*; 61(2):345-8.
- [Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. (2014)] Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol*; 41(4):759-67.
- [Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. (2016)] Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*; 75(9):1654-60.
- 岩田直美 (2015) 難治性全身型 JIA の治療：生物学的製剤を中心に. 小児科診療; 8:1055-61. (Available upon request)
- 武井修治, 加藤忠明 (2008) Capture-recapture 法による若年性関節リウマチの疾患頻度の推定. こどもの病気に関する包括的データベースの構築とその利用に関する研究: 厚生労働省科学研究費補助金こども家庭総合研究事業. 平成 19 年度総括・分担研究報告書; 129-33. (Available upon request)
- 武井修治, 山下早苗, 加藤忠明 (2008) 小慢データを利用した若年性特発性関節炎 JIA の二次調査.: 厚生労働省科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業). 平成 19 年度総括・分担研究報告書; 102-13. (Available upon request)
- 西本憲弘, 村上美帆 (2011) 小児リウマチ性疾患診療における最近の知見-JIA における抗 IL-6 療法. リウマチ科; 46(6): 609-16.(Available upon request)
- 日本リウマチ学会 (2015) 若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015. メディカルレビュー社 (Available upon request)

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
1 外国における使用状況等	3
2 外国の添付文書等の概要	3

表 一 覧

Table 1-1	主要国での承認状況	3
Table 2-1	米国の添付文書の概略	3
Table 2-2	EU 共通の添付文書の概略	12

1 外国における使用状況等

2018年3月現在、カナキヌマブ（商品名；イラリス）は米国、EU など世界約 70 カ国で承認されている。主要国での承認状況を、Table 1-1 に示す。

Table 1-1 主要国での承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果
米国	ILARIS	2009 年 6 月 17 日	凍結乾燥注射剤・溶解後の 1 mL 溶液中にカナキヌマブ 150 mg を含有、注射用液剤・1 mL 中にカナキヌマブ 150 mg を含有	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），全身型若年性特発性関節炎，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，家族性地中海熱
EU	Ilaris	2009 年 10 月 23 日	凍結乾燥注射剤・溶解後の 1 mL 溶液中にカナキヌマブ 150 mg を含有、注射用液剤・1 mL 中にカナキヌマブ 150 mg を含有	自己免疫性周期性発熱症候群である，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），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，家族性地中海熱 スティル病，痛風性関節炎

2 外国の添付文書等の概要

米国の添付文書（2016 年 12 月改訂）の概略を Table 2-1 に、EU 共通の添付文書（2017 年 3 月改訂）を Table 2-2 に示す。

Table 2-1 米国の添付文書の概略

販売名	イラリス皮下注用，イラリス皮下注射液
剤型・含量	<u>イラリス皮下注用（凍結乾燥製剤）</u> イラリス皮下注用 150 mg は 1 バイアルあたり無菌で，防腐剤を含まない白色の凍結乾燥製剤を含んでいる。1 mL の防腐剤を含まない滅菌注射用水で溶解し，目視可能な粒子は含まれておらず，澄明から乳白色にわずかに混濁した，無色からごくわずかに黄褐色を帯びた 150 mg/mL 溶液となる。 <u>イラリス皮下注射液（注射用液剤）</u> イラリス皮下注射液は，150 mg/mL 溶液入りのバイアルである。イラリス皮下注射液 150 mg/mL は無菌で防腐剤を含まず，澄明から乳白色にわずかに混濁した，無色からごくわずかに黄褐色を帯びた溶液である。
効能・効果	<u>クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）</u> イラリス（カナキヌマブ）は，成人及び 4 歳以上の小児における以下のクリオピリン関連周期性症候群（CAPS）の治療を適応とするインターロイキン（IL）-1β 阻害剤である。

販売名	イラリス皮下注用, イラリス皮下注射液
	● 家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS) ● マックル・ウェルズ症候群 (MWS) <u>TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS)</u> イラリスは, 成人及び小児における TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の治療を適応症とする治療薬である。 <u>高 IgD 症候群 (HIDS) / メバロン酸キナーゼ欠損症 (MKD)</u> イラリスは, 成人及び小児における高 IgD 症候群 (HIDS) / メバロン酸キナーゼ欠損症 (MKD) の治療を適応症とする治療薬である。 <u>家族性地中海熱 (FMF)</u> イラリスは, 成人及び小児における家族性地中海熱 (FMF) の治療を適応症とする治療薬である。 <u>全身型若年性特発性関節炎 (SJIA)</u> イラリスは, 2 歳以上の患者における活動性全身型若年性特発性関節炎 (SJIA) を適応症とする治療薬である。
用法・用量	<u>投与に関する基本情報</u> 皮下注による投与のみ。 <u>クリオピリン関連周期性症候群 (CAPS)</u> 体重が 40 kg を超える CAPS 患者に対するイラリスの推奨用量は 150 mg である。体重 15 kg 以上 40 kg 以下の CAPS 患者に対する推奨用量は 2 mg/kg である。体重 15～40 kg で十分な効果がみられない小児には, 投与量を 3 mg/kg に増量できる。 イラリスは 8 週ごとに単回皮下投与する。 <u>TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS), 高 IgD 症候群 (HIDS) / メバロン酸キナーゼ欠損症 (MKD), 家族性地中海熱 (FMF)</u> TRAPS, HIDS/MKD 及び FMF 患者に対するイラリスの推奨用量は体重を基準に算出する。 体重 40 kg 以下の患者に対する推奨用量は 2 mg/kg を 4 週毎に投与する。臨床的に十分な効果が見られない場合には, 4 mg/kg 4 週間隔投与に増量できる。 体重 40 kg を超える患者に対する推奨用量は 150 mg を 4 週毎に投与する。臨床的に十分な効果が見られない場合には, 300 mg 4 週間隔投与に増量できる。 <u>全身型若年性特発性関節炎 (SJIA)</u> 体重 7.5 kg 以上の SJIA 患者に対するイラリスの推奨用量は 4 mg/kg であり (最高 300 mg), 4 週ごとに皮下投与する。 <u>イラリス凍結乾燥製剤の 4 ステップの調製及び投与方法</u> ステップ 1: 無菌的手技により, 18 ゲージ×2" の注射針を装着した 1 mL の注射筒を用いて, 防腐剤無添加の無菌注射用水 1 mL をイラリスのバイアルにゆっくりと注入して溶解する。 ステップ 2: 約 45 度の角度でバイアルを約 1 分間ゆっくりと回転させた後, 5 分間静置する。バイアルを振らないこと。バイアルをゆっくりと 10 回上下反転させる。指でゴム栓に触れないようにする。

販売名	イラリス皮下注用, イラリス皮下注射液
	ステップ 3: 室温で約 15 分間静置して澄明な液にする。調製した溶液の最終濃度は 150 mg/mL である。バイアルを振らないこと。溶液中に粒状物質がある場合は使用しないこと。バイアルの側面を軽く叩き、ゴム栓に付着している液体を下に移動させる。調整した溶液には実質的に粒子は含まれておらず、澄明からわずかに乳白色に混濁している。溶液は無色であるが、ごくわずかに黄褐色のこともある。溶液が明らかに褐変している場合には使用しないこと。溶解後 60 分以内に使用する場合は、明るい場所を避け、室温で保管することが可能である。溶解後 60 分以内に使用しない場合は、溶液を冷蔵庫内（2°C～8°C 又は 36°F～46°F）で保管し、4 時間以内に使用すること。本剤溶解時に軽く泡立つことがあるが、問題はない。 ステップ 4: 投与量に応じて必要な液量（0.2 mL～1 mL）を無菌の注射筒と注射針を用いて注意深く採取し、27 ゲージ×0.5"の注射針を用いて皮下投与する。 イラリスの曝露量が不足することがあるため、瘢痕組織への投与は避けること。 余った溶液や廃棄物は、各地域の要件に従って廃棄すること。 イラリス注射用液剤の投与方法 ステップ 1: イラリス注射液の濃度は 150 mg/mL である。バイアルを振らないこと。溶液には実質的に粒子は含まれておらず、澄明からわずかに乳白色に混濁している。溶液は無色からごくわずかに黄褐色である。溶液が明らかに褐変していたり、白濁していたり、可視粒子が確認される場合には使用しないこと。 ステップ 2: 無菌の 18 ゲージ×2"の注射針を装着した 1 mL の注射筒を用いて、投与量に応じて必要な液量（0.2 mL～1 mL）を注意深く採取し、27 ゲージ×0.5"の注射針を用いて皮下投与する。 イラリスの曝露量が不足することがあるため、瘢痕組織への投与は避けること。 余った溶液や廃棄物は、各地域の要件に従って廃棄すること。
使用上の注意	禁忌 本剤の有効成分又はその他の添加物に対し過敏症の既往歴のある患者 [「警告及び使用上の注意」及び「副作用」の項参照]。 警告及び使用上の注意 重篤な感染症 イラリスは、重篤な感染症発現のリスク増大と関連性がある。医師は、感染症のある患者、再発性感染症の既往歴のある患者、又は易感染性の状態にある患者にイラリスを投与する場合は十分注意すること。医療介入の必要な活動性感染症の患者にはイラリスを投与しないこと。患者に重篤な感染症が発現した場合は、イラリスの投与を中止すること。 イラリスを投与した患者に主に上気道感染等の感染症が報告されており、重篤な感染症も報告されている。報告された感染症は、概ね標準治療が奏効した。例外的なケースとして、イラリスの投与中に異常な感染症や日和見感染（例：アスペルギルス症、非定型マイコバクテリア感染症、サイトメガロウイルス、帯状疱疹）の発現が報告されている。イラリスとこれらの事象との因果関係は除外できない。臨床試験では、イラリスと腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤の併用投与は行っていない。別の IL-1 阻害剤と TNF 阻害剤の併用により、重篤な感染症の発現頻度が増加することが報告されている。重篤な感染症発現のリスクが増大することがあるため、イラリスと TNF 阻害剤は併用しないことが望ましい [「薬物相互作用」の項参照]。 TNF を阻害することにより免疫系に作用する薬剤は、結核の新規発症や潜在性結核症の再燃のリスク増大と関連性がある。イラリス等の IL-1 阻害剤の投与により、結核の再燃や日和見感染の発現リスクが増大する可能性がある。

販売名	イラリス皮下注用, イラリス皮下注射液
	イラリスを含む免疫療法を開始する前に、活動性結核及び潜在性結核に関して患者の評価を行うこと。すべての患者に適切なスクリーニング検査を実施すること。イラリスは結核陽性患者において試験は行っておらず、潜在性結核患者に対するイラリスの安全性は不明である。結核陽性反応の患者は、イラリスによる治療を開始する前に標準治療に従って治療すること。すべての患者に対し、イラリス投与中又は投与後に結核を示唆する徴候又は症状（例：持続する咳、体重減少、微熱）が発現した場合や、結核に曝露したリスクが高い場合は、医師の診察を受けるよう指導すること。 医療提供者は、イラリスによる治療開始前に、現行の CDC ガイドラインに従って潜在性結核が疑われる患者の評価及び治療を行うこと。 免疫抑制 抗インターロイキン-1（IL-1）療法が悪性腫瘍の発現に及ぼす影響については不明である。しかし、イラリスを含む免疫抑制剤の投与により、悪性腫瘍発現のリスクが増大することがある。 過敏症 イラリスの投与に対する過敏症反応が報告されている。臨床試験では、アナフィラキシー反応は報告されていない。治療中の基礎疾患の症状が過敏症の症状に似ている場合もあることを認識しておくこと。イラリスに対し過敏症の臨床症状の既往歴がある患者にはイラリスを投与しないこと〔「禁忌」及び「副作用」の項参照〕。 ワクチン接種 イラリス投与中は生ワクチン接種を行わないこと〔「薬物相互作用」の項参照〕。イラリス投与中の患者における生ワクチン接種による有効性又は二次感染のリスクに関するデータは得られていないため、本剤投与中は生ワクチン接種を行わないこと。また、イラリスは新たな抗原に対する正常な免疫応答を妨げることがあるため、イラリス投与中の患者にはワクチン接種が有効でない可能性がある。イラリス投与中の患者における不活化（死菌）抗原のワクチン接種に対するデータは限られている〔「薬物相互作用」の項参照〕。 IL-1 阻害薬は感染に対する免疫応答を妨げることがあるため、成人及び小児患者はイラリスの投与開始前に、必要に応じて推奨されるすべてのワクチン（肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ不活化ワクチンを含む）を可能な限り接種しておくことが望ましい（現在推奨されているワクチン接種スケジュールについては、疾病対策センターのウェブサイト http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html を参照のこと）。 マクロファージ活性化症候群 マクロファージ活性化症候群（MAS）は、リウマチ性疾患、特に SJIA 患者に発現することのある生命を脅かす障害として知られており、積極的な治療を行う必要がある。感染症や SJIA は MAS を誘発することが判明しているため、医師は感染症の症状や SJIA の増悪に注意すること。臨床試験でカナキヌマブを投与した 201 例の SJIA 患者のうち、MAS の発現が 11 件報告された。臨床試験での経験では、SJIA 患者にイラリスを投与しても MAS の発現率は増加しないと考えられるが、最終的な結論には至っていない。 副作用 CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF 又は SJIA の介入試験において、約 350 例の小児（17 歳以下）を含む 570 例の患者にイラリスを投与した。最も報告の多かった副作用は感染症で、主に上気道感染であった。重篤な感染症の発現もみられたが、事象の大半は軽度から中等度であった。イラリスを投与した患者において、日和見感染の発現も報告されている〔「警告及び使用上の注意」の項参照〕。 臨床試験における経験 臨床試験はさまざまに異なる条件下で実施しているため、ある薬物の臨床試験で認められた副作用の発現頻度を他の薬物の臨床試験で認められた発現頻度と直接比較することはできないほか、臨床試験で認められた副作用の発現頻度は、使用実態下での副作用の発現頻度を反映していないこともある。 CAPS の治療

販売名	イラリス皮下注用, イラリス皮下注射液																												
	本項に記載のデータは、FCAS の 20 例、MWS の 72 例、MWS/NOMID（新生児期発症多臓器系炎症性疾患）の併発例 10 例、非 FCAS 非 MWS の 1 例、及び誤診の 1 例を含む 104 例の成人及び小児 CAPS 患者を対象としたプラセボ対照試験（35 例）及び非対照試験におけるイラリスへの曝露状況を反映したものである。62 例の患者がイラリスに 6 ヶ月以上曝露し、56 例は 1 年以上、4 例は 3 年以上曝露した。CAPS 患者では、計 9 件の重篤な副作用が報告された。これらの副作用の中には、回転性めまい（2 例）と、虫垂切除後の腹腔内膿瘍（1 例）を含む感染症（3 例）もあった。CAPS 患者において最も報告が多かった（10%以上）イラリスの投与に関連のある副作用は、鼻咽頭炎、下痢、インフルエンザ、鼻炎、回転性めまい、頭痛、気管支炎、胃腸炎、咽頭炎、体重増加、筋骨格痛及び悪心であった。1 例の患者は感染症が疑われたため投与を中止した。 CAPS 試験 1 では、8 週間の非盲検期（パート 1）、その後の 24 週間の無作為化投与中止期（パート 2）、その後の 16 週間の非盲検期（パート 3）においてイラリスの安全性を検討した。すべての患者にイラリス 150 mg あるいは体重 15 kg 以上 40 kg 以下の場合は 2 mg/kg を皮下投与した（表 1 を参照）。 パート 1 ではすべての CAPS 患者にイラリスを投与したため、有害事象（AE）に関する対照のデータはない。表 1 のデータは、カナキヌマブを投与した全 CAPS 患者に発現したすべての AE である。CAPS 試験 1 では、3 つの試験期間を通して、有害事象の種類又は頻度に関する規則性は認められなかった。 表 1 CAPS 患者を対象とした第 3 相試験のパート 1 から 3 において 10%を超えた有害事象を基本語別にみた例数（%） <table> <tr> <th>基本語</th><th>イラリス N=35 n (%)</th></tr> <tr> <td>有害事象が発現した患者数 (%)</td><td>35 (100)</td></tr> <tr> <td>鼻咽頭炎</td><td>12 (34)</td></tr> <tr> <td>下痢</td><td>7 (20)</td></tr> <tr> <td>インフルエンザ</td><td>6 (17)</td></tr> <tr> <td>鼻炎</td><td>6 (17)</td></tr> <tr> <td>悪心</td><td>5 (14)</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>5 (14)</td></tr> <tr> <td>気管支炎</td><td>4 (11)</td></tr> <tr> <td>胃腸炎</td><td>4 (11)</td></tr> <tr> <td>咽頭炎</td><td>4 (11)</td></tr> <tr> <td>体重増加</td><td>4 (11)</td></tr> <tr> <td>筋骨格痛</td><td>4 (11)</td></tr> <tr> <td>回転性めまい</td><td>4 (11)</td></tr> </table> 回転性めまい CAPS 試験の患者の 9～14%（MWS 患者のみ）において回転性めまいの発現が報告されており、重篤な有害事象が 2 例報告された。いずれの事象もイラリスの投与を中断することなく消失した。 注射部位反応 CAPS 試験 1 における皮下注射部位反応は、パート 1 で軽度反応が 9%の患者に、パート 2 で軽度又は中等度の反応が各 1 例（7%）に、パート 3 で軽度の局所反応が 1 例にみられた。重度の注射部位反応は報告されなかったほか、投与中止に至った反応もなかった。	基本語	イラリス N=35 n (%)	有害事象が発現した患者数 (%)	35 (100)	鼻咽頭炎	12 (34)	下痢	7 (20)	インフルエンザ	6 (17)	鼻炎	6 (17)	悪心	5 (14)	頭痛	5 (14)	気管支炎	4 (11)	胃腸炎	4 (11)	咽頭炎	4 (11)	体重増加	4 (11)	筋骨格痛	4 (11)	回転性めまい	4 (11)
基本語	イラリス N=35 n (%)																												
有害事象が発現した患者数 (%)	35 (100)																												
鼻咽頭炎	12 (34)																												
下痢	7 (20)																												
インフルエンザ	6 (17)																												
鼻炎	6 (17)																												
悪心	5 (14)																												
頭痛	5 (14)																												
気管支炎	4 (11)																												
胃腸炎	4 (11)																												
咽頭炎	4 (11)																												
体重増加	4 (11)																												
筋骨格痛	4 (11)																												
回転性めまい	4 (11)																												

販売名	イラリス皮下注用, イラリス皮下注射液
	<u>TRAPS, HIDS/MKD, FMF の治療</u> TRAPS, HIDS/MKD, FMF を対象とした第Ⅲ相臨床試験（試験 1）では、12 週間のスクリーニング期（パート 1）、16 週間のプラセボとの比較でイラリスの有効性を確認する二重盲検期（パート 2）、24 週間の再ランダム化投与中断・投与頻度低減期（パート 3）、72 週間の非盲検期（パート 4）でイラリスの 3 つのコホート（TRAPS, HIDS/MKD, FMF）に対する安全性を検証した。パート 2 でイラリス群に割り付けられた患者は体重が 40 kg を超えている場合、150 mg 4 週間隔で皮下投与された。（体重が 40 kg 以下の場合は 2 mg/kg 投与された。） TRAPS, HIDS/MKD, FMF を対象とした試験 1 のパート 2 では、90 名がイラリス群に割り付けられ、91 名がプラセボ群に割り付けられた。イラリス群に割り付けられた患者のうち、55.6%は 16 週間初回用量で維持され、6.7%を Day 7 から Day 15 の間にイラリスの追加投与がされた。プラセボ群に割り付けられた患者のうち、9.9%は 16 週間プラセボが維持され、28.6%は Day 15 までにイラリス群に切り替わった。 全体を通して、47.61 patient-years の累積的なカナキスマブの曝露に TRAPS 患者 43 名、HIDS/MKD 患者 68 名、FMF 患者 58 名が安全性セットに含まれた。プラセボ群の累積的な曝露は 8.03 patient-years であった。 TRAPS, HIDS/MKD, FMF を対象とした試験 1 のパート 2 で、3 から 76 歳の TRAPS 患者 22 名、2 から 43 歳 HIDS/MKD 患者 37 名、2 から 60 歳の FMF 患者 31 名は、プラセボとの比較試験の中で初回イラリス 150 mg 4 週間隔投与群に割り付けられた。さらに、4 名の非割り付け患者（20 から 29 歳の non-exon10 を保有する FMF 患者 2 名と 1 歳の HIDS/MKD 患者 2 名）はパート 2 においてオープンラベル治療がされた。 TRAPS, HIDS/MKD, FMF 患者でイラリスの治療によって最も高頻度（10%以上）に報告された副作用は投与部位反応と鼻咽頭炎であった。TRAPS, HIDS/MKD, FMF 患者でイラリスの治療によって報告された副作用（3%以上）は、注射部位反応（10.1%）、鼻咽頭炎を含む感染症（10.7%）、上気道感染（7.1%）、鼻炎（5.3%）、胃腸炎（3.0%）、及び咽頭炎（3.0%）であった。重篤な感染症（結膜炎、肺炎、咽頭炎、咽頭扁桃炎など）は TRAPS, HIDS/MKD, FMF を対象とした試験 1 のパート 2 で約 2.4%（100 人・日あたり 0.03）見られた。 イラリス投与群では、1 名の TRAPS 患者及び 2 名の HIDS/MKD 患者が有害事象で投与中止した。有害事象で投与中止した FMF 患者はいなかった。 <u>注射部位反応</u> TRAPS, HIDS/MKD, FMF を対象とした試験 1 のパート 2 では皮下注射部位反応が 10.1%の患者で見られたが、いずれも軽度または中等度で忍容であった。重度及び治療を中止する注射部位反応は報告されていない。 <u>SJIA の治療</u> 臨床試験では、2 歳以上 20 歳未満の SJIA 患者合計 201 例にイラリスを投与した。2 つの第Ⅲ相臨床試験において、イラリスの安全性をプラセボと比較検討した [「臨床試験」の項参照]。 SJIA 試験 1 の患者にはイラリス 4 mg/kg（43 例）又はプラセボ（41 例）を単回皮下投与し、15 日目に有効性の評価項目を評価し、29 日目までの安全性解析を行った。SJIA 試験 2 は、非盲検単群実薬投与期（パート I）及び、その後の無作為化二重盲検プラセボ対照 event-driven 中止デザイン（パート II）の 2 つのパートで構成される試験であった。全体で 177 例の患者を本試験に登録した後、パート I ではイラリス 4 mg/kg（最高 300 mg）を投与し、パート II では 100 例の患者にイラリス 4 mg/kg（最高 300 mg）を 4 週ごとに投与するかプラセボを投与した。両試験において、プラセボ群よりも発現率が高かった副作用（10%以上）を表 2 に示す。SJIA 患者においてイラリスの投与と関連のあった副作用は、感染症、腹痛及び注射部位反応であった。両試験のイラリス投与患者の約 4～5%（100 人・日あたり 0.02～0.17）に、重篤な感染症（例：肺炎、水痘、胃腸炎、麻疹、敗血症、中耳炎、副鼻腔炎、アデノウイルス感染、リンパ節膿瘍、咽頭炎）が観察された。 副作用は MedDRA 第 15.0 版の器官別大分類に従って記載している。

販売名	イラリス皮下注用, イラリス皮下注射液				
表 2 SJIA の主要試験における副作用の要約一覧					
	SJIA 試験 2			SJIA 試験 1	
	パート I	パート II			
	イラリス 177 例 n (%) (IR)^	イラリス 50 例 n (%) (IR)	プラセボ 50 例 n (%) (IR)	イラリス 43 例 n (%) (IR)	プラセボ 41 例 n (%) (IR)
感染症および寄生虫症					
すべての感染症 （例：鼻咽頭炎、 （ウイルス性）上 気道感染、肺炎、 鼻炎、咽頭炎、扁 桃炎、副鼻腔炎、 尿路感染、胃腸炎、 ウイルス感染）	97 (54.8%) (0.91)	27 (54%) (0.59)	19 (38%) (0.63)	13 (30.2%) (1.26)	5 (12.2%) (1.37)
胃腸障害					
腹痛（上腹部）	25 (14.1%) (0.16)	8 (16%) (0.15)	6 (12%) (0.08)	3 (7%) (0.25)	1 (2.4%) (0.23)
皮膚および皮下組織障害					
注射部位反応*					
軽度	19 (10.7%)	6 (12.0%)	2 (4.0%)	0	3 (7.3%)
中等度	2 (1.1%)	1 (2.0%)	0	0	0
n= 患者数					
^ IR=曝露量で補正した 100 人・日あたりの発現率					
* 試験中止に至った注射部位反応はなかった。					
過敏症					
臨床試験では、アナフィラキシー反応の報告はなかった。CAPS 試験では 1 例の患者が投与を中止したが、TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA を対象とした試験では過敏症反応のため投与を中止した患者はいなかった。イラリスに対し過敏症の臨床症状の既往歴がある患者にはイラリスを投与しないこと [「禁忌」及び「警告及び使用上の注意」の項参照]。					
免疫原性					
バイオセンサー結合アッセイ又はブリッジング免疫測定法を用いて、イラリスを投与した患者におけるカナキスマブに対する抗体を検出した。イラリス抗体は、CAPS 及び SJIA の治療のためイラリスを投与した患者のそれぞれ約 1.5%及び 3.1%で認められた。中和抗体は検出されなかった。抗体の発生と臨床反応又は有害事象との間に明らかな相関は認められなかった。CAPS の臨床試験ではバイオセンサー結合アッセイを使用し、SJIA の臨床試験の大半ではブリッジングアッセイを使用した。アッセイで得られるデータは、アッセイの感度と特異度、アッセイの方法、試料の取扱い、試料採取のタイミング、併用薬、基礎疾患及び検証した患者数を含むいくつかの因子に強く依存する。このため、CAPS と SJIA の臨床試験の間でカナキスマブ抗体の発現率を比較したり、抗体の発現率を他の薬剤と比較すると、誤解を招くことおそれがある。					
150 mg 及び 300 mg で 16 週間イラリスで治療された TRAPS, HIDS/MKD, FMF 患者では抗カナキスマブ抗体の発現陽性は見られなかった。					
臨床検査値					
血液					
TRAPS, HIDS/MKD, FMF					
TRAPS, HIDS/MKD, FMF を対象とした試験 1 において、好中球数減少（Grade 2 以上）が 6.5%の患者で報告され、血小板数減少（Grade 2 以上）が 0.6%の患者で報告された。					
SJIA					

販売名	イラリス皮下注用, イラリス皮下注射液
	イラリスの臨床試験では、白血球、好中球及び血小板の平均値が減少した。 SJIA 試験 2 の無作為化プラセボ対照パートにおいて正常値下限 (LLN) の 0.8 倍以下の白血球数 (WBC) 減少が報告された患者は、イラリス群が 5 例 (10.4%) であったのに対し、プラセボ群は 2 例 (4.0%) であった。1×10⁹/L 未満の一過性の好中球絶対数 (ANC) 減少が報告された患者は、イラリス群が 3 例 (6.0%) であったのに対し、プラセボ群は 1 例 (2.0%) であった。0.5×10⁹/L 未満の ANC がイラリス群の 1 例で観察されたが、プラセボ群ではこのような患者はいなかった。 イラリスを投与した患者 3 例 (6.3%) とプラセボを投与した患者 1 例 (2.0%) において、軽度 (LLN 未満かつ 75×10⁹/L を超える) 及び一過性の血小板数減少が観察された。 肝トランスアミナーゼ イラリスを投与した患者において、トランスアミナーゼ上昇が報告されている。 SJIA 試験 2 の無作為化プラセボ対照パートでは、イラリスを投与した患者 2 例 (4.1%) とプラセボを投与した患者 1 例 (2.0%) において、正常値上限 (ULN) の 3 倍以上の ALT 増加及び/又は AST 増加が報告された。いずれの患者も、次の来院時には正常値であった。 ビリルビン イラリスを投与した患者において、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。 薬物相互作用 イラリスと他の薬剤との相互作用を検討した正式な試験は実施されていない。 TNF 阻害剤と IL-1 阻害剤 他の患者集団では、他の IL-1 阻害剤と TNF 阻害剤の併用投与により、重篤な感染症の発現頻度が増加し、好中球減少症のリスク増大が認められている。イラリスと TNF 阻害剤の併用でも同様の毒性が発現する可能性があり、重篤な感染症発現のリスクが増大するおそれがあるため、併用しないことが望ましい。 [「警告及び使用上の注意」の項参照]。 イラリスと他の IL-1 阻害薬の併用投与については検討していない。イラリスと遺伝子組換え IL-1 ra との間に薬理的相互作用が生じる可能性があるため、イラリスと IL-1 又はその受容体を阻害する他剤との併用は行わないことが望ましい。 ワクチン接種 イラリス投与中の患者における生ワクチン接種による影響、又は生ワクチン接種による二次感染に関するデータは得られていない。したがって、本剤投与中は生ワクチンの接種を行わないこと。小児及び成人患者は、可能であれば、本剤の投与開始前に、最新のワクチン接種ガイドラインに従ってすべてのワクチンを接種しておくことが望ましい [「警告及び使用上の注意」の項参照]。 チトクローム P450 の基質 CYP450 の発現は慢性炎症の過程に生じるサイトカイン (例: IL-1) レベルの上昇によって抑制される。したがって、IL-1 に結合するカナキヌマブ等の分子は、CYP450 酵素の形成を正常化する可能性があると考えられる。治療域が狭く CYP450 基質が代謝に関連する薬剤 (例: ワルファリン) において、投与量を個別に調節することは臨床的に意義がある。このような種類の薬剤を投与している患者にカナキヌマブの投与を開始する場合は、これらの薬剤の効果や薬物濃度に関するモニタリングを行い、必要に応じて、薬剤の投与量を患者ごとに調節する必要がある。 特別な集団における使用 妊婦 リスクの概要

販売名	イラリス皮下注用, イラリス皮下注射液
	市販後の妊婦に対するイラリスの使用の報告は本剤によるリスクを報告するにはデータが限られており、不十分である。カナキヌマブのようなモノクローナル抗体は妊娠の進捗によって胎盤内を線形に透過する。そのため、考えられる胎児への曝露は、妊娠中期及び後期の方が高い。マーモセットによる胎児発生に関する試験でカナキヌマブをヒト最大推奨用量（MRHD）の11倍以上（血漿中濃度-時間曲線下面積〔AUC〕の比較による）を器官形成期以降に皮下投与した結果、胎児毒性や胎児奇形の根拠は認められなかった。マーモセットにMRHDの11倍以上のイラリスを胎児期に曝露した結果、胎児に骨格形成遅延が認められた。マウスの相同抗体を器官形成期に投与したマウスにおいても、同様の胎児の骨格形成遅延が認められた。骨格形成遅延は通常の骨格や骨とは別に予想される骨化状態からの変化である。これらの事象は通常可逆性または一時的なものであり出生後の生存に害を及ぼすものではない〔「動物データ」の項参照〕。 対象患者への予想される主要な先天性異常及び流産のリスク背景は不明である。一般の米国人において、臨床的に妊娠が認められた後予想される主要な先天性異常及び流産のリスク背景はそれぞれ2から4%及び15から20%である。 データ 動物データ 胎児発生に関する試験において、妊娠マーモセットの妊娠25～140日目に、カナキヌマブを血漿AUCでのMRHDの約11倍以上（母体に15, 50又は150 mg/kgを週2回皮下投与）を曝露した。イラリスが胎児毒性又は胎児奇形を誘引するエビデンスは認められなかった。マーモセットにおいて骨格形成遅延が示唆される同時対照群と比較して、いずれの用量でも胎児における椎骨末端の骨化不全及び椎骨の不整列又は二分の発現頻度増加が認められた。カナキヌマブはマウス又はラットのIL-1と交差反応しないため、妊娠マウスにマウスの相同抗体15, 50又は150 mg/kgを器官形成期の妊娠6日目、11日目及び17日目に皮下投与した。胎児における頭頂骨及び前頭骨の骨化不全の発現率は、検討したいずれの用量でも用量依存的に増加した。 授乳 リスクの概要 カナキヌマブがヒトの母乳中に移行するかどうか、母乳を授乳した乳児への影響、または母乳生産への影響は不明である。ヒトIgGはヒトの母乳中に存在することが知られている。カナキヌマブの母乳への影響及び母乳を授乳した乳児への全身曝露の可能性は不明である。授乳による健康への影響は、母親のイラリスの臨床的必要性及び、授乳した乳児のカナキヌマブや母親の状態からの副作用の可能性を考慮すること。 小児等への投与 イラリスのCAPS試験には、4～17歳の小児患者を合計で23例登録した（11例は青年期の患者で、150 mgを皮下投与し、体重15 kg以上40 kg以下の12例の小児の患者には2 mg/kgを投与した）。多数の患者では、臨床症状及び客観的な炎症マーカー（例：血清アミロイドA及びC-反応性で改善が認められた。総合的に、小児及び成人患者におけるイラリスの安全性及び有効性は同等であった。最も高頻度に報告された感染症は上気道感染であった。4歳未満のCAPS患者に対するイラリスの安全性及び有効性は確立していない。〔「薬物動態」の項参照〕。 2歳未満のSJIA患者におけるイラリスの安全性及び有効性は確立していない〔「薬物動態」の項参照〕。 TRAPS, HIDS/MKD, FMFを対象とした試験では3疾患合計102名の小児患者（2歳から17歳）がイラリスの投与を受けた。全体的に、イラリスの有効性、安全性、忍容性に臨床的意義のある相違はTRAPS, HIDS/MKD, FMFの患者全体（成人と小児の患者の合計、N=169）と比較して見られなかった。多くの小児患者は臨床的寛解が得られ、炎症マーカーの改善が見られた。 高齢者への投与 イラリスの臨床試験に登録された65歳以上の被験者数では、若年被験者と反応性の違いについて検討することはできなかった。 腎機能障害を有する患者 腎機能障害を有する患者にイラリスを皮下投与した場合の薬物動態を正式に検討した試験は実施していない。

販売名	イラリス皮下注用, イラリス皮下注射液
	肝機能障害を有する患者 肝機能障害を有する患者にイラリスを皮下投与した場合の薬物動態を正式に検討した試験は実施していない。 過量投与 過量投与例は報告されていない。過量投与がされた場合は、副作用や有害作用の徴候及び症状を観察し、直ちに適切な処置を開始することが望ましい。
改訂年月日	2016 年 12 月 22 日

Table 2-2 EU 共通の添付文書の概略

販売名	イラリス 150 mg 凍結乾燥注射剤, イラリス 150 mg/mL 注射用液剤
剤型・含量	【成分及び含量】 バイアル 1 本に 150 mg のカナキヌマブ*が含まれる。 ＜イラリス 150 mg 凍結乾燥注射剤＞ 溶解後の 1 mL 溶液中にカナキヌマブ 150 mg を含有する。 ＜イラリス 150 mg/mL 注射用液剤＞ 注射溶液 1mL 中にカナキヌマブ 150 mg を含有する。 *カナキヌマブは、マウスハイブリドーマ Sp2/0 細胞に産生させた遺伝子組換えヒト型抗ヒトモノクローナル抗体である。 【剤形】 ＜イラリス 150 mg 凍結乾燥注射剤＞ 凍結乾燥注射剤 本粉末は白色である。 ＜イラリス 150 mg/mL 注射用液剤＞ 注射用液剤 本液剤は澄明から乳白色で、無色からごくわずかに黄褐色を帯びた溶液である。
効能・効果	周期性発熱症候群 イラリスは、成人、青年及び 2 歳以上の小児における以下の自己炎症性の周期性発熱症候群を適応症とする治療薬である。 <u>クリオピリン関連周期性症候群</u> イラリスは、以下のクリオピリン関連周期性症候群（CAPS）を適応症とする治療薬である。 ● マックル・ウェルズ症候群（MWS） ● 新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）／慢性乳児期発症神経皮膚関節症候群（CINCA） ● 家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）／寒冷蕁麻疹様発疹以外の徴候及び症状も有する家族性寒冷蕁麻疹（FCU） <u>TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）</u> イラリスは、TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）を適応症とする治療薬である。 <u>高 IgD 症候群（HIDS）／メバロン酸キナーゼ欠損症（MKD）</u> イラリスは、高 IgD 症候群（HIDS）／メバロン酸キナーゼ欠損症（MKD）を適応症とする治療薬である。 <u>家族性地中海熱（FMF）</u>

販売名	イラリス 150 mg 凍結乾燥注射剤, イラリス 150 mg/mL 注射用液剤
	イラリスは、家族性地中海熱（FMF）を適応症とする治療薬である。イラリスは必要に応じてコルヒチンと併用すること。 <u>スティル病</u> イラリスは、成人発症型スティル病（AOSD）を含む活性型スティル病及び2歳以上で前治療の非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）及び全身性コルチコステロイドにより十分な効果がみられなかった患者における活動性全身型若年性特発性関節炎（SJIA）を適応症とする治療薬である。イラリスは、単剤療法又はメトトレキサートとの併用療法として投与可能である。 <u>痛風性関節炎</u> イラリスは、頻繁な痛風性関節炎の発作（過去12ヵ月で少なくとも3回）のある成人患者で、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）及びコルヒチンが禁忌か、不耐性又は十分な効果がみられない患者、及びコルチコステロイドの継続投与が適切ではない患者の対症療法を適応とする。
用法・用量	CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF 及びスティル病患者には、関連適応症の診断及び治療経験を有する専門医の監督下で投与を開始すること。 痛風性関節炎患者には、生物学的製剤の投与経験のある医師がイラリスを投与すること。 正しい投与手技について適切なトレーニングを受けた患者又はその介護者は、医師が適切と判断し、必要に応じて医学的フォローアップを受ける場合は、イラリスを投与してもよい。 <u>CAPS</u> 成人、青年及び2歳以上の小児 CAPS 患者に対するイラリスの推奨開始用量は以下のとおりである。 <u>成人、青年及び4歳以上の小児：</u> － 体重が 40 kg を超える患者には 150 mg － 体重 15 kg 以上 40 kg 以下の患者には 2 mg/kg － 体重 7.5 kg 以上 15 kg 未満の患者には 4 mg/kg <u>2歳以上4歳未満の小児：</u> － 体重 7.5 kg 以上の患者には 4 mg/kg 本剤は8週ごとに単回皮下投与する。 開始用量が 150 mg 又は 2 mg/kg の患者については、投与開始後7日までに十分な臨床的効果（発疹及びその他の全身性の炎症症状の寛解）がみられない場合、イラリス 150 mg 又は 2 mg/kg の2回目の追加投与を検討できる。その後、完全寛解がみられた場合は、維持用量の 300 mg 又は 4 mg/kg を8週ごとに投与すること。この増量後7日までに十分な臨床的効果がみられない場合には、イラリス 300 mg 又は 4 mg/kg の3回目の追加投与を検討できる。その後、完全寛解が達成された場合は、個々の臨床的判断を基に維持用量の 600 mg 又は 8 mg/kg の8週ごと投与を検討すること。 開始用量が 4 mg/kg の患者については、投与開始後7日までに十分な臨床的効果がみられない場合は、イラリス 4 mg/kg の2回目の追加投与を検討できる。その後、完全寛解が達成された場合は、個々の臨床的判断に応じて維持用量の 8 mg/kg の8週ごと投与を検討すること。 4週未満の投与間隔での投与、あるいは 600 mg 又は 8 mg/kg を超える用量の投与の臨床経験は限定的である。

販売名	イラリス 150 mg 凍結乾燥注射剤, イラリス 150 mg/mL 注射用液剤
	4歳以上、体重15kg以上の成人及び小児のCAPS患者 <pre> graph TD A[150mg or 2mg/kg] --> B{投与後7日以内に十分な寛解が得られたか?} B -- はい --> C[維持用量: 150mg 又は 2mg/kgを8週毎に投与] B -- いいえ --> D[150mg 又は 2mg/kg の追加投与を検討] D --> E{投与後7日以内に十分な寛解が得られたか?} E -- はい --> F[維持用量: 300mg 又は 4mg/kgを8週毎に投与] E -- いいえ --> G[300mg 又は 4mg/kg の追加投与を検討] G --> H[7日以内に完全寛解が達成された場合の維持用量: 600mg又は8mg/kgを8週毎に投与] </pre> 2歳以上4歳未満の小児、又は4歳以上で体重7.5kg以上15kg未満の小児のCAPS患者 <pre> graph TD A[4mg/kg] --> B{投与後7日以内に十分な寛解が得られたか?} B -- はい --> C[維持用量: 4mg/kgを8週毎に投与] B -- いいえ --> D[4mg/kgの追加投与を検討] D --> E[7日以内に完全寛解が達成された場合の維持用量: 8mg/kgを8週毎に投与] </pre> <u>TRAPS, HIDS/MKD 及び FMF</u> 成人、青年及び2歳以上の小児 TRAPS, HIDS/MKD 及び FMF 患者に対するイラリスの推奨開始用量は以下のとおりである。 － 体重が 40 kg を超える患者には 150 mg － 体重 7.5 kg 以上 40 kg 未満の患者には 2 mg/kg 本剤は 4 週ごとに単回皮下投与する。 投与開始後 7 日までに十分な臨床的効果がみられない場合、イラリス 150 mg 又は 2 mg/kg の 2 回目の追加投与を検討できる。その後、完全寛解がみられた場合は、維持用量の 300 mg（又は体重 40kg 以下の患者は 4 mg/kg）を 4 週ごとに投与すること。 医師は、臨床的改善がみられない患者については、イラリスの投与継続を再検討すること。

販売名	イラリス 150 mg 凍結乾燥注射剤, イラリス 150 mg/mL 注射用液剤
	体重40kg超のTRAPS, HIDS/MKD及びFMF患者 <pre> graph TD A[150mg] --> B{投与後7日以内に十分な寛解が得られたか?} B -- はい --> C[維持用量: 150mgを4週毎に投与] B -- いいえ --> D[150mgの追加投与を検討] D --> E[完全寛解が達成された場合の維持用量: 300mgを4週毎に投与] </pre> 体重7.5kg以上, 40kg以下のTRAPS, HIDS/MKD及びFMF患者 <pre> graph TD A[2mg/kg] --> B{投与後7日以内に十分な寛解が得られたか?} B -- はい --> C[維持用量: 2mg/kgを4週毎に投与] B -- いいえ --> D[2mg/kgの追加投与を検討] D --> E[完全寛解が達成された場合の維持用量: 4mg/kgを4週毎に投与] </pre> スティル病 (AOSD 及び SJIA) 体重 7.5 kg 以上のスティル病 (AOSD 及び SJIA) 患者へのイラリスの推奨用量は 4 mg/kg (最高 300 mg) であり, 4 週ごとに皮下投与する。医師は, 臨床的改善がみられない患者については, イラリスの投与継続を再検討すること。 痛風性関節炎 適切な尿酸低下薬 (ULT) の投与による高尿酸血症の管理を開始するか至適化すること。イラリスは, 痛風性関節炎の発作を治療するオン・デマンド療法として投与すること。 成人の痛風性関節炎患者に対するイラリスの推奨用量は 150 mg であり, 発作発現時に単回皮下投与する。最大限の効果をを得るために, イラリスは痛風性関節炎の発作発現後できる限り速やかに投与すること。 初回投与が無効の患者にはイラリスを再投与しないこと。効果はみられたが再投与が必要な患者には, 12 週間以上の間隔を空けた後にイラリスを再投与すること。 特別な患者集団 <u>小児患者集団</u> <i>CAPS, TRAPS, HIDS/MKD 及び FMF</i> 2 歳未満の CAPS, TRAPS, HIDS/MKD 及び FMF 患者におけるイラリスの安全性及び有効性は確立していない。現在得られているデータは「望ましくない作用」, 「薬力学特性」, 「薬物動態特性」の項に記載するが, 用量として推奨されない。 <i>SJIA</i> 2 歳未満の SJIA 患者におけるイラリスの安全性及び有効性は確立していない。用量として推奨されない。 <u>痛風性関節炎</u> 小児患者集団には痛風性関節炎を適応症としてイラリスを投与していない。 <u>高齢者</u> 用量を調節する必要はない。 <u>肝機能障害</u> 肝機能障害を有する患者を対象とした試験は実施していない。

販売名	イラリス 150 mg 凍結乾燥注射剤, イラリス 150 mg/mL 注射用液剤
	<u>腎機能障害</u> 腎機能障害を有する患者において、用量を調節する必要はない。しかし、腎機能障害を有する患者における臨床経験は限られている。 <u>投与方法</u> イラリスは皮下投与すること。 大腿部、腹部、上腕部又は臀部への投与が推奨される。痛みを避けるため、投与毎に投与部位を変更することが推奨される。皮膚に傷や打撲、発疹がある箇所への投与は避けること。瘢痕組織への投与は、イラリスの効果不十分を招く可能性があるため避けること。 イラリス 1 バイアルは、一人の被験者に一度の投与のみとする。 溶解した溶液の使用及び取扱い上の注意については、「<u>廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意</u>」の項を参照のこと。
使用上の注意	<u>禁忌</u> 有効成分又は [「<u>添加物一覧</u>」の項参照] に記載のいずれかの添加物に対して過敏症のある患者。 重度の活動性感染症のある患者 [「<u>特別な警告及び使用上の注意</u>」の項参照]。 <u>特別な警告及び使用上の注意</u> <u>感染症</u> イラリスは重篤な感染症の発現率の増加と関連性がある。したがって、イラリスの投与中及び投与後は、感染症の徴候及び症状を注意深く観察すること。医師は、感染症のある患者、再発性感染症の既往歴のある患者、又は易感染性の状態にある患者にイラリスを投与する場合は十分注意すること。 <u>CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF 及びスチール病 (AOSD 及びSJIA) の治療</u> 医療介入の必要な活動性感染症の患者には、イラリスの投与開始又は投与継続をしないこと。 <u>痛風性関節炎の治療</u> 活動性感染症の患者にはイラリスを投与しないこと。 重篤な感染症のリスクが増大する恐れがあるため、イラリスと腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害剤は併用しないことが望ましい [「<u>他剤との相互作用及びその他の相互作用</u>」の項参照]。 まれなケースとして、イラリスの投与中に異常な感染症又は日和見感染 (例: アスペルギルス症、非定型マイコバクテリア感染症、带状疱疹) の発現が報告されている。イラリスとこれらの事象の因果関係は否定できない。 臨床試験において PPD (精製蛋白誘導物質) 皮膚テストを行った CAPS 患者の約 12% はイラリス投与中のフォローアップ検査で陽性反応を示したが、潜在性結核又は活動性結核の臨床所見は認められなかった。 イラリス等のインターロイキン-1 (IL-1) 阻害剤の投与により、結核の再活性化のリスクが増大するかどうかは不明である。投与開始前に、すべての患者に対し活動性結核及び潜在性結核の評価を行わなければならない。特に成人患者では、詳細な病歴も含めて評価すること。すべての患者に対して、適切なスクリーニングテスト (ツベルクリン検査、インターフェロン-γ 遊離試験又は胸部 X 線検査等) を実施すること (各地域の勧告を適用することもある)。イラリスの投与中及び投与後は、結核の徴候及び症状を注意深く観察しなければならない。すべての患者に対し、イラリスの投与中に結核を示唆する徴候又は症状 (持続する咳、体重減少、微熱) があらわれた場合は、医師の診察を受けるように指導すること。PPD テスト結果が陰性から陽性に転じた場合は、特に高リスクの患者は別の方法による結核感染に対するスクリーニング検査を検討すべきである。 <u>好中球減少症及び白血球減少症</u>

販売名	イラリス 150 mg 凍結乾燥注射剤, イラリス 150 mg/mL 注射用液剤
	イラリスを含む IL-1 を阻害する医薬品では、好中球減少症（好中球絶対数 [ANC] が $1.5 \times 10^9/L$ 未満）及び白血球減少症の発現が観察されている。好中球減少症又は白血球減少症の患者にはイラリスの投与を開始しないこと。白血球（WBC）数（好中球数を含む）は、投与開始前及び投与開始から 1～2 ヶ月後に評価するのが望ましい。慢性投与又は反復投与についても、本剤投与中は WBC 数を定期的に評価するのが望ましい。患者に好中球減少症又は白血球減少症が発現した場合は、WBC 数を十分に観察するほか、投与中止を検討すること。 悪性腫瘍 イラリスを投与した患者において、悪性腫瘍の発現が報告されている。抗インターロイキン（IL）-1 療法による悪性腫瘍の発現リスクは不明である。 過敏症反応 イラリスの投与に対する過敏症反応の発現が報告されている。これらの事象の大半は軽度であった。イラリスの臨床開発では 2,600 例を超える患者が登録されており、アナフィラキシー様症状又はアナフィラキシー反応は報告されていない。しかし、蛋白質の注射剤では重度の過敏症反応が多くみられるため、過敏症反応のリスクは除外できない [「禁忌」の項参照]。 肝機能 臨床試験では、一過性かつ無症候性の血清トランスアミナーゼ上昇又はビリルビン上昇が報告されている [「望ましくない作用」の項参照]。 ワクチン接種 イラリスを投与中の患者における生（弱毒化）ワクチン接種による二次感染のリスクに関するデータは得られていない。したがって、生ワクチンは、有益性が危険性を明らかに上回ると判断される場合を除き、イラリスと同時に投与すべきではない [「他剤との相互作用及びその他の相互作用」の項参照]。 成人及び小児の患者はイラリスの投与開始前に、必要に応じてすべてのワクチン（肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ不活化ワクチンを含む）を接種しておくことが推奨される。 CAPS 患者における NLRP3 遺伝子変異 NLRP3 遺伝子変異が確認されていない CAPS 患者での臨床経験は限られている。 ステイル病患者におけるマクロファージ活性化症候群 マクロファージ活性化症候群（MAS）は、リウマチ性疾患、特にステイル病患者に発現することのある生命を脅かす障害として知られている。MAS を発症した場合又はその発症が疑われる場合は、できる限り速やかに評価及び治療を開始すること。感染症の症状やステイル病の増悪は MAS を引き起こすことが認められているため、医師はこれらに注意すること。臨床試験の経験では、SJIA 患者にイラリスを投与しても MAS の発現率は増加しないとみられたが、最終的な結論を導き出すことはできない。 他剤との相互作用及びその他の相互作用 イラリスと他の医薬品の相互作用を検討した、正式な試験は実施されていない。 他の IL-1 阻害薬と TNF 阻害剤の併用投与により、重篤な感染症の発現頻度の増加が認められている。イラリスと TNF 阻害剤の併用でも重篤な感染症発現のリスクが増大する恐れがあるため、併用しないことが望ましい。 肝酵素 CYP450 の発現が、インターロイキン-1β（IL-1β）等の炎症性サイトカインにより抑制されると慢性的な炎症を促す。したがって、カナキマブ等の強力なサイトカイン阻害剤の投与により、CYP450 の発現が正常化する可能性がある。治療域が狭く CYP450 の基質が代謝に関連する薬剤において、投与量を個別に調節することは臨床的に意義がある。このような種類の薬剤を投与している患者にカナキマブの投与を開始する場合は、効果や有効成分濃度に関するモニタリングを行い、必要に応じて患者ごとに薬剤の投与量を調節する必要がある。

販売名	イラリス 150 mg 凍結乾燥注射剤, イラリス 150 mg/mL 注射用液剤
	イラリス投与中の患者におけるワクチン接種の影響や生ワクチンによる二次感染に関するデータは得られていない。このため、生ワクチンは、有益性が危険性を明らかに上回ると判断される場合を除いて、イラリスと同時に投与すべきではない。イラリスの投与開始後に生ワクチンの接種が必要となった場合は、イラリスの最終投与日と次の投与再開日の間隔を3ヵ月以上あけることが望ましい〔「特別な警告及び使用上の注意」の項参照〕。 健康成人を対象としたイラリス 300 mg 単回投与試験では、インフルエンザワクチンや糖化蛋白質由来髄膜炎菌ワクチン接種後、抗体反応の誘導や持続性にイラリス投与の影響は見られなかった。 4歳以下のCAPS患者を対象とした56週オープン投与試験の結果、小児期に接種する標準的な不活化ワクチンを接種した全員が、防御抗体レベルの抗体を発現した。 <u>受胎能、妊婦及び授乳婦への投与</u> 妊娠の可能性のある女性／男女の避妊 女性は、イラリスの投与中及び最終投与後3ヵ月間は有効な避妊薬を使用すること。 妊婦 妊婦へのカナキヌマブの投与に関するデータ量は限られている。動物実験では、生殖毒性に関する直接的又は間接的な有害な影響は認められていない〔「前臨床安全性データ」の項参照〕。 胎児／母親へのリスクは不明である。したがって、妊婦又は妊娠を希望している女性にイラリスを投与する場合は、綿密なベネフィット・リスク評価を行うこと。 動物試験において、カナキヌマブの胎盤移行及び胎児で検出された。ヒトでのデータはないが、カナキヌマブはイムノグロブリンのGクラス（IgG1）であり、ヒト経胎盤性の移行は予想される。これによる臨床的影響は不明である。しかし、カナキヌマブに <i>in utero</i> で曝露された新生児への生ワクチン投与は出産前の母親のイラリス投与から16週間は推奨されない。妊娠期間中にイラリスを投与された女性は新生児のワクチン接種について、医師より説明がされる必要がある。 授乳婦 カナキヌマブがヒトの母乳中に移行するかどうかは不明である。したがって、イラリスの投与は、綿密なベネフィット・リスク評価を行った後にのみ決定すること。 動物実験では、マウス抗マウス IL-1β 抗体はマウス乳児の発育に有害な影響は認められなかったが、乳児に同抗体が移行したとの報告がある〔「前臨床安全性データ」の項参照〕。 受胎能 ヒトの受胎能に対するイラリスの潜在的影響を検討する正式な試験は実施していない。カナキヌマブは、マーモセット（<i>C. jacchus</i>）の雄性受胎能パラメータに影響を及ぼさなかった。マウス抗マウス IL-1β 抗体は、雌雄のマウスの受胎能に望ましくない作用を及ぼさなかった〔「前臨床安全性データ」の項参照〕。 <u>自動車の運転能及び機械操作能に及ぼす影響</u> イラリスは、自動車の運転能及び機械操作能にわずかに影響を及ぼす。イラリスの投与により、浮動性めまい／回転性めまい又は無力症があらわれることがある〔「望ましくない作用」の項参照〕。イラリスの投与中にこのような症状が現れた患者は、症状が完全に消失するまで自動車の運転又は機械の操作を行わないこと。 <u>望ましくない作用</u> 安全性プロファイルの概要 CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, 痛風性関節炎又はその他の IL-1β 媒介性疾患の患者、及び健康被験者を対象とした介入試験において、約480例の小児（2～17歳）を含む2,600例を超える被験者にイラリスを投与した。重篤な感染症の発現が認められている。最も発現頻度の高かった副作用は、感染症（主に上気道感染）であった。さらに長期間投与した場合も、副作用の種類又は頻度に対する影響は認められなかった。

販売名	イラリス 150 mg 凍結乾燥注射剤, イラリス 150 mg/mL 注射用液剤																				
	イラリスを投与した患者において、過敏症反応の発現が報告されている [「禁忌」及び「特別な警告及び使用上の注意」の項参照]。 イラリスを投与した患者において、日和見感染の発現が報告されている [「特別な警告及び使用上の注意」の項参照]。 CAPS 介入の臨床試験では、成人及び小児 CAPS 患者 (FCAS/FCU, MWS 及び NOMID/CINCA を含む) 計 211 例にイラリスを投与した。8 週間の非盲検期 (パート I), その後 24 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照休薬期 (パート II) 及び 16 週間の非盲検期 (パート III) からなる主要な第 III 相試験において、プラセボとの比較によりイラリスの安全性を検討した。体重 15 kg 以上 40 kg 以下の患者には 2 mg/kg, それ以外の患者にはイラリス 150 mg を皮下投与した。 TRAPS, HIDS/MKD, FMF 主要な第 III 相臨床試験において、成人及び 2 歳以上の小児の TRAPS, HIDS/MKD, FMF 患者が計 169 例, イラリスによる治療を受けた。本試験の 12 週間のスクリーニング期 (パート I), 16 週間のランダム化, プラセボ対照二重盲検期 (パート 2) で、プラセボと比較したイラリスの安全性が確認された。イラリス 150 mg 又は、体重が 40 kg 以下の患者ではイラリス 2 mg/kg を皮下投与した。 ステイル病 介入の臨床試験において、SJIA 患者 (2 歳以上 20 歳未満), 2 歳以上 16 歳未満 293 例, 16 歳以上 18 歳未満 21 例及び 18 歳以上 20 歳未満 10 例の計 324 例にイラリスを投与した。2 つの主要な第 III 相試験において、プラセボとの比較によりイラリスの安全性を検討した [「薬力学的特性」の項参照]。 痛風性関節炎 最長 24 週間の無作為化二重盲検実薬対照試験において、700 例を超える痛風性関節炎患者にイラリス 10 mg~300 mg を投与している。第 II 相及び第 III 相臨床試験において、250 例を超える患者に推奨用量の 150 mg を投与している [「薬力学的特性」の項参照]。 副作用の一覧表 副作用は MedDRA の器官別大分類に従って一覧表示している。副作用は、各器官別大分類で分類し、各発現頻度で分類して、最も発現頻度の高かった事象を最初に記載している。発現頻度のカテゴリーは、以下のとおり定義した: 極めて高頻度 (1/10 以上), 高頻度 (1/100 以上 1/10 未満), 低頻度 (1/1,000 以上 1/100 未満), まれ (1/10,000 以上 1/1,000 未満), 極めてまれ (1/10,000 未満), 不明 (入手したデータから推定不可)。副作用は、各発現頻度で分類し、重症度の高いものから順に記載している。 表 1 CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA 及び痛風性関節炎患者における副作用の一覧表 <table> <tr> <th>MedDRA 器官別大分類</th><th>全ての適応症: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, 痛風性関節炎</th></tr> <tr> <td colspan="2">感染症及び寄生虫症</td></tr> <tr> <td>極めて高頻度</td><td>気道感染 (肺炎, 気管支炎, インフルエンザ, ウイルス感染, 副鼻腔炎, 鼻炎, 咽頭炎, 扁桃炎, 鼻咽頭炎, 上気道感染を含む), 耳部感染, 蜂巣炎, 胃腸炎, 尿路感染</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>外陰部膣カンジダ症</td></tr> <tr> <td colspan="2">神経系障害</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>浮動性めまい/回転性めまい</td></tr> <tr> <td colspan="2">胃腸障害</td></tr> <tr> <td>極めて高頻度</td><td>上腹部痛¹</td></tr> <tr> <td>低頻度</td><td>胃食道逆流性疾患²</td></tr> <tr> <td colspan="2">皮膚及び皮下組織障害</td></tr> </table>	MedDRA 器官別大分類	全ての適応症: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, 痛風性関節炎	感染症及び寄生虫症		極めて高頻度	気道感染 (肺炎, 気管支炎, インフルエンザ, ウイルス感染, 副鼻腔炎, 鼻炎, 咽頭炎, 扁桃炎, 鼻咽頭炎, 上気道感染を含む), 耳部感染, 蜂巣炎, 胃腸炎, 尿路感染	高頻度	外陰部膣カンジダ症	神経系障害		高頻度	浮動性めまい/回転性めまい	胃腸障害		極めて高頻度	上腹部痛 ¹	低頻度	胃食道逆流性疾患 ²	皮膚及び皮下組織障害	
MedDRA 器官別大分類	全ての適応症: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, 痛風性関節炎																				
感染症及び寄生虫症																					
極めて高頻度	気道感染 (肺炎, 気管支炎, インフルエンザ, ウイルス感染, 副鼻腔炎, 鼻炎, 咽頭炎, 扁桃炎, 鼻咽頭炎, 上気道感染を含む), 耳部感染, 蜂巣炎, 胃腸炎, 尿路感染																				
高頻度	外陰部膣カンジダ症																				
神経系障害																					
高頻度	浮動性めまい/回転性めまい																				
胃腸障害																					
極めて高頻度	上腹部痛 ¹																				
低頻度	胃食道逆流性疾患 ²																				
皮膚及び皮下組織障害																					

販売名	イラリス 150 mg 凍結乾燥注射剤, イラリス 150 mg/mL 注射用液剤	
	極めて高頻度	注射部位反応
	筋骨格系及び結合組織障害	
	極めて高頻度	関節痛 ¹
	高頻度	筋骨格痛, 背部痛 ²
	一般・全身障害及び投与部位の状態	
	高頻度	疲労／無力症 ²
	臨床検査	
	極めて高頻度	腎クレアチニン・クリアランス減少 ^{1,3} , 蛋白尿 ^{1,4} , 白血球減少症 ^{1,5}
	高頻度	好中球減少症 ⁵
	まれ	血小板数減少 ⁵
	1 SJIA 2 通風性関節炎 3 推定クレアチニンクリアランスによると、ほとんどは一過性であった。 4 大半は試験紙による検査で一過性の尿中蛋白微量～1+陽性であった。 5 詳細は以下を参照 16 歳から 20 歳の若年層の SJIA 患者の部分集団 (n=31) において、イラリスの安全性プロファイルは 16 歳未満の SJIA 患者で見られたものと合致していた。AOSD 患者の安全性プロファイルは文献報告より SJIA 患者と類似すると考えられる。	

主な副作用の説明

CAPS 患者における長期データ及び臨床検査異常

CAPS 患者を対象としたイラリスの臨床試験では、ヘモグロビンの平均値は増加し、白血球数、好中球数及び血小板数の平均値は減少した。

CAPS 患者では、まれにトランスアミナーゼ上昇が報告されている。

イラリスを投与した CAPS 患者において、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。

長期非盲検用量漸増試験における感染症（胃腸炎、気道感染、上気道感染）、嘔吐及び浮動性めまいの事象の発現頻度は、600 mg 又は 8 mg/kg 投与群の方が他の投与群よりも高いと報告された。

TRAPS, HIDS/MKD 及び FMF 患者における臨床検査異常

好中球

好中球数減少が、Grade 2 以上は 6.5%の患者（高頻度）で、Grade 1 は 9.5%の患者で報告された。現象は一過性のものであり、好中球減少による感染症は副作用として特定されなかった。

血小板

血小板数減少（Grade 2 以上）が 0.6%の患者で報告された。出血は副作用として特定されなかった。軽度で一過性の Grade 1 の血小板数減少は、出血に関連する有害事象の報告はなく、15.9%以上の患者で報告された。

SJIA 患者における臨床検査異常

血液

SJIA のプログラム全体では、33 例の患者（16.5%）において LLN の 0.8 倍以下の一過性の白血球（WBC）数減少が報告された。

SJIA のプログラム全体では、12 例の患者（6.0%）において一過性の好中球絶対数（ANC）減少（ $1 \times 10^9/L$ 未満）が報告された。

販売名	イラリス 150 mg 凍結乾燥注射剤, イラリス 150 mg/mL 注射用液剤
	SJIA のプログラム全体では、19 例の患者（9.5%）において一過性の血小板数減少（LLN 未満）の発現が観察された。 <i>ALT/AST</i> SJIA のプログラム全体では、19 例の患者（9.5%）において正常値上限（ULN）の 3 倍を超える ALT 増加及び／又は AST 増加が報告された。 <u>痛風性関節炎患者における臨床検査異常</u> <i>血液</i> 正常値下限（LLN）の 0.8 倍以下の白血球数（WBC）減少が報告された患者の割合は、イラリス投与患者が 6.7%であったのに対し、トリウムシノロンアセトニド投与患者は 1.4%であった。比較臨床試験では、患者の 2%において $1 \times 10^9/L$ を下回る好中球絶対数（ANC）減少が報告された。まれなケースとして、$0.5 \times 10^9/L$ を下回る ANC 数も認められた [「特別な警告及び使用上の注意」の項参照]。 実薬対照試験の痛風性関節炎患者における軽度（LLN 未満かつ $75 \times 10^9/L$ を超える）及び一過性の血小板数減少の発現率は、イラリス群（12.7%）の方が比較対照薬群（7.7%）よりも高かった。 <i>尿酸</i> 痛風性関節炎の比較臨床試験において、イラリスの投与後に尿酸値上昇（12 週時が 0.7 mg/dL, 24 週時が 0.5 mg/dL）が観察された。別の試験では、ULT の服用を開始した患者における尿酸増加は見られなかった。痛風性関節炎以外の患者集団を対象とする臨床試験では、尿酸増加は見られなかった [「薬力学的特性」の項参照]。 <i>ALT/AST</i> イラリス投与群では、トリウムシノロンアセトニド投与群と比較して、ベースラインから試験終了時までにアラニントランスアミナーゼ（ALT）の平均値及び中央値がそれぞれ 3.0 U/L 及び 2.0 U/L 増加し、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）がそれぞれ 2.7 U/L 及び 2.0 U/L 増加した。臨床的に問題となる変化（正常値上限の 3 倍以上）の発現率は、トリウムシノロンアセトニド投与患者（AST 及び ALT とも 2.5%）の方がイラリス投与患者（ALT が 1.6%, AST が 0.8%）よりも高かった。 <i>トリグリセリド</i> 痛風性関節炎の実薬対照試験では、イラリス投与患者におけるトリグリセリドの平均増加量は 33.5 mg/dL であったが、トリウムシノロンアセトニド投与患者では -3.1 mg/dL とわずかに減少した。正常値上限（ULN）の 5 倍を超えるトリグリセリド上昇の発現率は、イラリス投与患者が 2.4%, トリウムシノロンアセトニド投与患者が 0.7%であった。本所見の臨床的重要性は不明である。 長期間投与した観察試験 臨床実態下における長期の登録試験（イラリスの曝露期間の中央値；3.8 年）で 243 名の CAPS 患者（2 歳以上 17 歳以下の小児患者 85 名、18 歳以上の成人患者 158 名）がイラリスにより治療された。この長期の登録試験におけるイラリスの安全性プロファイルはこれまで CAPS 患者を対象に実施された介入試験と一貫性がみられた。 小児患者集団 本介入試験では、80 例の小児 CAPS 患者（2～17 歳）にカナキヌマブが投与された。全体として、イラリスの安全性及び忍容性のプロファイル（感染エピソードの全体的な発現頻度及び重症度を含む）については、小児患者と CAPS 患者集団全体（成人及び小児患者で構成される、211 例）の間に臨床的に有意な差は認められなかった。最も報告の多かった感染症は上気道感染であった。 さらに、2 歳未満の 6 名の小児患者を対象に小規模なオープンラベル臨床試験が実施された。安全性プロファイルは、2 歳以上の患者におけるイラリスの安全性プロファイルと類似していた。

販売名	イラリス 150 mg 凍結乾燥注射剤, イラリス 150 mg/mL 注射用液剤
	TRAPS, HIDS/MKD, FMF を対象とした 16 週間の試験では 3 疾患合計 102 名の小児患者（2 歳から 17 歳）がイラリスの投与を受けた。全体的に、イラリスの安全性及び忍容性に臨床的意義のある相違は TRAPS, HIDS/MKD, FMF の患者全体と比較して見られなかった。 高齢者集団 65 歳以上の患者では、安全性プロファイルに有意差は認められていない。 疑われる副作用の報告 医薬品承認後に副作用と疑われる事象を報告することは重要である。これにより、医薬品のリスク・ベネフィットバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療専門家には、Appendix V に記載の各国の報告システムを通じて、疑われる副作用の報告が求められる。 過量投与 過量投与の報告は限られている。初期の臨床試験において、10 mg/kg もの高用量を静脈内投与又は皮下投与した患者及び健康被験者では、急性毒性のエビデンスは認められなかった。 過量投与された場合は、副作用の徴候及び症状について観察し、適切な対症療法を直ちに開始することが望ましい。
改訂年月日	2017 年 3 月 22 日

[Redacted]

ILARIS[®] (canakinumab)

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Core Data Sheet (CDS)

[Redacted]

[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]									

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ILARIS safely and effectively. See full prescribing information for ILARIS.

ILARIS® (canakinumab) for injection, for subcutaneous use
ILARIS® (canakinumab) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2009

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1.1)	9/2016
Dosage and Administration (2.3, 2.5)	9/2016
Dosage and Administration (2.6)	12/2016
Warnings and Precautions, Immunizations (5.4)	7/2016

INDICATIONS AND USAGE

ILARIS is an interleukin-1 β blocker indicated for the treatment of:

Periodic Fever Syndromes:

- **Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)**, in adults and children 4 years of age and older including:
 - Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS) (1.1)
 - Muckle-Wells Syndrome (MWS) (1.1)
- **Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS)** in adult and pediatric patients. (1.1)
- **Hyperimmunoglobulin D Syndrome (HIDS)/Mevalonate Kinase Deficiency (MKD)** in adult and pediatric patients. (1.1)
- **Familial Mediterranean Fever (FMF)** in adult and pediatric patients. (1.1)

Active **Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)** in patients aged 2 years and older (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Administer by subcutaneous injection (2.1)

CAPS

150 mg for CAPS patients with body weight greater than 40 kg and 2 mg/kg for CAPS patients with body weight greater than or equal to 15 kg and less than or equal to 40 kg. For children 15 to 40 kg with an inadequate response, the dose can be increased to 3 mg/kg. Administer subcutaneously every 8 weeks. (2.2)

TRAPS, HIDS/ MKD, and FMF

- **Body weight less than or equal to 40 kg**
 - The recommended starting dose is 2 mg/kg every 4 weeks. The dose can be increased to 4 mg/kg every 4 weeks if the clinical response is not adequate. (2.3)
- **Body weight greater than 40 kg**
 - The recommended starting dose is 150 mg every 4 weeks. The dose can be increased to 300 mg every 4 weeks if the clinical response is not adequate. (2.3)

SJIA

4 mg/kg (with a maximum of 300 mg) for patients with a body weight greater than or equal to 7.5 kg. Administer subcutaneously every 4 weeks. (2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For Injection: 150 mg lyophilized powder in single-dose vials for reconstitution. (3)
- Injection: 150 mg/mL solution in single-dose vials. (3)

CONTRAINDICATIONS

Confirmed hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Interleukin-1 blockade may interfere with immune response to infections. Treatment with medications that work through inhibition of IL-1 has been associated with an increased risk of serious infections. ILARIS has been associated with an increased incidence of serious infections. Physicians should exercise caution when administering ILARIS to patients with infections, a history of recurring infections or underlying conditions which may predispose them to infections. Discontinue treatment with ILARIS if a patient develops a serious infection. Do not administer ILARIS to patients during an active infection requiring medical intervention. (5.1)
- Live vaccines should not be given concurrently with ILARIS. Prior to initiation of therapy with ILARIS, patients should receive all recommended vaccinations. (5.4)

ADVERSE REACTIONS

CAPS: The most common adverse reactions greater than 10% reported by patients treated with ILARIS are nasopharyngitis, diarrhea, influenza, rhinitis, nausea, headache, bronchitis, gastroenteritis, pharyngitis, weight increased, musculoskeletal pain, and vertigo. (6)

TRAPS, HIDS/MKD, and FMF: The most common adverse reactions greater than or equal to 10% reported by patients treated with ILARIS are injection-site reactions and nasopharyngitis. (6)

SJIA: The most common adverse drug reactions greater than 10% reported by patients treated with ILARIS are infections (nasopharyngitis and upper respiratory tract infections), abdominal pain and injection-site reactions. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

DRUG INTERACTIONS

No formal drug interaction studies have been conducted with ILARIS. (7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 12/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Periodic Fever Syndromes
- 1.2 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 General Dosing Information
- 2.2 Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)
- 2.3 Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS), Hyperimmunoglobulin D Syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency (HIDS/MKD), and Familial Mediterranean Fever (FMF)
- 2.4 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)
- 2.5 Preparation and Administration of ILARIS Lyophilized Powder
- 2.6 Administration of ILARIS Solution

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Serious Infections
- 5.2 Immunosuppression
- 5.3 Hypersensitivity
- 5.4 Immunizations
- 5.5 Macrophage Activation Syndrome

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Hypersensitivity
- 6.3 Immunogenicity
- 6.4 Laboratory Findings

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 TNF-Blocker and IL-1 Blocking Agent
- 7.2 Immunization
- 7.3 Cytochrome P450 Substrates

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Patients with Renal Impairment
- 8.7 Patients with Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Treatment of CAPS
- 14.2 Treatment of Periodic Fever Syndromes: TRAPS, HIDS/MKD, and FMF
- 14.3 Treatment of SJIA

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Periodic Fever Syndromes

ILARIS® (canakinumab) is an interleukin-1 β (IL-1 β) blocker indicated for the treatment of the following autoinflammatory Periodic Fever Syndromes:

Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)

ILARIS is indicated for the treatment of Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS), in adults and children 4 years of age and older including:

- Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)
- Muckle-Wells Syndrome (MWS)

Tumor Necrosis Factor Receptor (TNF) Associated Periodic Syndrome (TRAPS)

ILARIS is indicated for the treatment of Tumor Necrosis Factor (TNF) receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS) in adult and pediatric patients.

Hyperimmunoglobulin D Syndrome (HIDS)/Mevalonate Kinase Deficiency (MKD)

ILARIS is indicated for the treatment of Hyperimmunoglobulin D (Hyper-IgD) Syndrome (HIDS)/Mevalonate Kinase Deficiency (MKD) in adult and pediatric patients.

Familial Mediterranean Fever (FMF)

ILARIS is indicated for the treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) in adult and pediatric patients.

1.2 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)

ILARIS is indicated for the treatment of active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) in patients aged 2 years and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Dosing Information

INJECTION FOR SUBCUTANEOUS USE ONLY.

2.2 Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)

The recommended dose of ILARIS is 150 mg for CAPS patients with body weight greater than 40 kg. For CAPS patients with body weight greater than or equal to 15 kg and less than or equal to 40 kg, the recommended dose is 2 mg/kg. For children 15 to 40 kg with an inadequate response, the dose can be increased to 3 mg/kg.

ILARIS is administered every eight weeks.

2.3 Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS), Hyperimmunoglobulin D Syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency (HIDS/MKD), and Familial Mediterranean Fever (FMF)

The recommended dose of ILARIS for TRAPS, HIDS/MKD, and FMF patients is based on body weight.

For patients with body weight less than or equal to 40 kg, the recommended dose is 2 mg/kg administered every 4 weeks. The dose can be increased to 4 mg/kg every 4 weeks if the clinical response is not adequate.

For patients with body weight greater than 40 kg, the recommended dose is 150 mg administered every 4 weeks. The dose can be increased to 300 mg every 4 weeks if the clinical response is not adequate.

2.4 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)

The recommended dose of ILARIS for SJIA patients with a body weight greater than or equal to 7.5 kg is 4 mg/kg (with a maximum of 300 mg) administered every 4 weeks.

2.5 Preparation and Administration of ILARIS Lyophilized Powder

STEP 1: Using aseptic technique, reconstitute each vial of ILARIS lyophilized powder by slowly injecting 1 mL of Sterile Water for Injection with a 1-mL syringe and an 18-gauge x 2" needle.

STEP 2: Swirl the vial slowly at an angle of about 45° for approximately 1 minute and allow to stand for 5 minutes. Do not shake. Then gently turn the vial upside down and back again ten times. Avoid touching the rubber stopper with your fingers.

STEP 3: Allow to stand for about 15 minutes at room temperature. The reconstituted solution has a final concentration of 150 mg/mL. Do not shake. Do not use if particulate matter is present in the solution. Tap the side of the vial to remove any residual liquid from the stopper. The reconstituted solution should be clear to opalescent, colorless to a slightly brownish yellow tint, and essentially free from particulates. If the solution has a distinctly brown discoloration, do not use. Slight foaming of the product upon reconstitution is not unusual.

After reconstitution, ILARIS should be kept from light, and can be kept at room temperature if used within 60 minutes of reconstitution. Otherwise, it should be refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) and used within 4 hours of reconstitution.

STEP 4: Using a sterile 1-mL syringe and needle, carefully withdraw the required volume depending on the dose to be administered and subcutaneously inject using a 27-gauge x 0.5" needle.

Injection into scar tissue should be avoided as this may result in insufficient exposure to ILARIS.

Discard any unused product or waste material in accordance with local requirements.

2.6 Administration of ILARIS Solution

STEP 1: ILARIS solution has a concentration of 150 mg/mL. Do not shake. The solution should be essentially free from particulates, clear to opalescent, colorless to slightly brownish-yellow tint. If the solution has a distinctly brown discoloration, is highly opalescent or contains visible particles, do not use.

STEP 2: Using a sterile 1-mL syringe and 18-gauge x 2" needle, carefully withdraw the required volume depending on the dose to be administered and subcutaneously inject using a 27-gauge x 0.5" needle.

Injection into scar tissue should be avoided as this may result in insufficient exposure to ILARIS.

Discard unused product or waste material in accordance with the local requirements.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For injection: 150 mg lyophilized powder in single-dose vials for reconstitution.
- Injection: 150 mg/mL solution in single-dose vials. The solution is a clear to slightly opalescent, colorless to a slightly brownish yellow tint.

4 CONTRAINDICATIONS

Confirmed hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients [see *Warnings and Precautions (5.3)* and *Adverse Reactions (6.2)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

ILARIS has been associated with an increased risk of serious infections. Physicians should exercise caution when administering ILARIS to patients with infections, a history of recurring infections or underlying conditions which may predispose them to infections. ILARIS should not be administered to patients during an active infection requiring medical intervention. Administration of ILARIS should be discontinued if a patient develops a serious infection.

Infections, predominantly of the upper respiratory tract, in some instances serious, have been reported with ILARIS. Generally, the observed infections responded to standard therapy. Isolated cases of unusual or opportunistic infections (e.g., aspergillosis, atypical mycobacterial infections, cytomegalovirus, herpes zoster) were reported during ILARIS treatment. A causal relationship of ILARIS to these events cannot be excluded. In clinical trials, ILARIS has not been administered concomitantly with tumor necrosis factor (TNF) inhibitors. An increased incidence of serious infections has been associated with administration of another IL-1 blocker in combination with TNF inhibitors. Coadministration of

ILARIS with TNF inhibitors is not recommended because this may increase the risk of serious infections [*see Drug Interactions (7.1)*].

Drugs that affect the immune system by blocking TNF have been associated with an increased risk of new tuberculosis and reactivation of latent tuberculosis (TB). It is possible that use of IL-1 inhibitors such as ILARIS increases the risk of reactivation of tuberculosis or of opportunistic infections.

Prior to initiating immunomodulatory therapies, including ILARIS, patients should be evaluated for active and latent tuberculosis infection. Appropriate screening tests should be performed in all patients. ILARIS has not been studied in patients with a positive tuberculosis screen, and the safety of ILARIS in individuals with latent tuberculosis infection is unknown. Patients testing positive in tuberculosis screening should be treated according to standard medical practice prior to therapy with ILARIS. All patients should be instructed to seek medical advice if signs, symptoms, or high risk exposure suggestive of tuberculosis (e.g., persistent cough, weight loss, subfebrile temperature) appear during or after ILARIS therapy.

Healthcare providers should follow current CDC guidelines both to evaluate for and to treat possible latent tuberculosis infections before initiating therapy with ILARIS.

5.2 Immunosuppression

The impact of treatment with anti-interleukin-1 (IL-1) therapy on the development of malignancies is not known. However, treatment with immunosuppressants, including ILARIS, may result in an increase in the risk of malignancies.

5.3 Hypersensitivity

Hypersensitivity reactions have been reported with ILARIS therapy. During clinical trials, no anaphylactic reactions have been reported. It should be recognized that symptoms of the underlying disease being treated may be similar to symptoms of hypersensitivity. ILARIS should not be administered to any patients with known clinical hypersensitivity to ILARIS [*see Contraindications (4) and Adverse Reactions (6.2)*].

5.4 Immunizations

Live vaccines should not be given concurrently with ILARIS [*see Drug Interactions (7.2)*]. Since no data are available on either the efficacy or on the risks of secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving ILARIS, live vaccines should not be given concurrently with ILARIS. In addition, because ILARIS may interfere with normal immune response to new antigens, vaccinations may not be effective in patients receiving ILARIS. Limited data are available on the response to vaccinations with inactivated (killed) antigens in patients receiving ILARIS [*see Drug Interactions (7.2)*].

Because IL-1 blockade may interfere with immune response to infections, it is recommended that prior to initiation of therapy with ILARIS, adult and pediatric patients receive all recommended vaccinations, as appropriate and if feasible, including pneumococcal vaccine and inactivated influenza vaccine. (See current recommended immunization schedules at the website of the Centers for Disease Control, <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html>).

5.5 Macrophage Activation Syndrome

Macrophage activation syndrome (MAS) is a known, life-threatening disorder that may develop in patients with rheumatic conditions, in particular SJIA, and should be aggressively treated. Physicians should be attentive to symptoms of infection or worsening of SJIA, as these are known triggers for MAS. Eleven cases of MAS were observed in 201 SJIA patients treated with canakinumab in clinical trials. Based on the clinical trial experience, ILARIS does not appear to increase the incidence of MAS in SJIA patients, but no definitive conclusion can be made.

6 ADVERSE REACTIONS

Approximately 570 patients have been treated with ILARIS in interventional trials in CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF or SJIA. These clinical trials included approximately 350 children up to 17 years of age. The most frequently reported adverse drug reactions were infections predominantly of the upper respiratory tract. The majority of the events were mild to moderate although serious infections were observed.

Opportunistic infections have also been reported in patients treated with ILARIS [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Treatment of Periodic Fever Syndromes: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, and FMF

Treatment of CAPS

The data described herein reflect exposure to ILARIS in 104 adult and pediatric CAPS patients, including 20 FCAS, 72 MWS, 10 MWS/NOMID (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disorder) overlap, 1 non-FCAS non-MWS, and 1 misdiagnosed in placebo-controlled (35 patients) and uncontrolled trials. Sixty-two patients were exposed to ILARIS for at least 6 months, 56 for at least 1 year, and 4 for at least 3 years. A total of 9 serious adverse reactions were reported for CAPS patients. Among these were vertigo (2 patients), infections (3 patients), including intra-abdominal abscess following appendectomy (1 patient). The most commonly reported adverse reactions associated with ILARIS treatment in greater than 10% of the CAPS patients were nasopharyngitis, diarrhea, influenza, rhinitis, nausea, headache, bronchitis, gastroenteritis, pharyngitis, weight increased, musculoskeletal pain, and vertigo. One patient discontinued treatment due to potential infection.

CAPS Study 1 investigated the safety of ILARIS in an 8-week, open-label period (Part 1), followed by a 24-week, randomized withdrawal period (Part 2), followed by a 16-week, open-label period (Part 3). All patients were treated with ILARIS 150 mg subcutaneously or 2 mg/kg if body weight was greater than or equal to 15 kg and less than or equal to 40 kg (see Table 1).

Since all CAPS patients received ILARIS in Part 1, there are no controlled data on adverse events (AEs). Data in Table 1 are for all AEs for all CAPS patients receiving canakinumab. In CAPS Study 1, no pattern was observed for any type or frequency of adverse events throughout the three study periods.

Table 1: Number (%) of Patients with AEs by Preferred Terms, in Greater Than 10% of Patients in Parts 1 to 3 of the Phase 3 Trial for CAPS Patients

Preferred Term	ILARIS N=35 n (%)
n % of Patients with Adverse Events	35 (100)
Nasopharyngitis	12 (34)
Diarrhea	7 (20)
Influenza	6 (17)
Rhinitis	6 (17)
Nausea	5 (14)
Headache	5 (14)
Bronchitis	4 (11)
Gastroenteritis	4 (11)
Pharyngitis	4 (11)
Weight increased	4 (11)
Musculoskeletal pain	4 (11)
Vertigo	4 (11)

Vertigo

Vertigo has been reported in 9% to 14% of patients in CAPS studies, exclusively in MWS patients, and reported as a serious adverse event in two cases. All events resolved with continued treatment with ILARIS.

Injection-Site Reactions

In CAPS Study 1, subcutaneous injection-site reactions were observed in 9% of patients in Part 1 with mild tolerability reactions; in Part 2, one patient each (7%) had a mild or a moderate tolerability reaction and, in Part 3, one patient had a

mild local tolerability reaction. No severe injection-site reactions were reported and none led to discontinuation of treatment.

Treatment of TRAPS, HIDS/MKD, and FMF

A Phase III trial (TRAPS, HIDS/MKD, and FMF Study 1) investigated the safety of ILARIS in 3 cohorts (TRAPS, HIDS/MKD, and FMF) as follows: a 12-week screening period (Part 1), followed by a 16-week, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-arm treatment period (Part 2), followed by a 24-week randomized withdrawal period (Part 3), followed by a 72-week, open-label treatment period (Part 4). All patients randomized to treatment with ILARIS in Part 2 received 150 mg subcutaneously every 4 weeks if body weight was greater than 40 kg (or 2 mg/kg every 4 weeks if body weight was less than or equal to 40 kg).

In Part 2 of the TRAPS, HIDS/MKD, and FMF Study 1, initially 90 patients were randomized to ILARIS treatment and 91 patients were randomized to placebo. Of patients randomized to ILARIS, 55.6% remained on the initial dose through week 16 with 6.7% receiving an additional ILARIS dose between Day 7 and Day 15. Of the patients randomized to placebo, 9.9% remained on placebo through Week 16 with 28.6% switching to active treatment with ILARIS by Day 15.

Overall, there were 43 TRAPS, 68 HIDS/MKD, and 58 FMF patients in the safety set with a cumulative canakinumab exposure of 47.61 patient-years. The cumulative exposure in the placebo group was 8.03 patient-years.

In Part 2 of the TRAPS, HIDS/MKD, and FMF Study 1, a total of 22 TRAPS patients aged 3 to 76 years of age, 37 HIDS/MKD patients aged 2 to 43 years of age, and 31 FMF patients aged 2 to 60 years of age were initially randomized to treatment with ILARIS 150 mg every four weeks in the placebo-controlled period of the clinical trial. In addition, 4 non-randomized patients (2 FMF patients of age 20 and 29 years with non-exon 10 mutations and 2 HIDS/MKD patients both of 1 year of age) received open-label treatment in Part 2.

The most commonly reported adverse reactions (greater than or equal to 10%) associated with ILARIS treatment in TRAPS, HIDS/MKD, and FMF patients were injection-site reactions and nasopharyngitis. The reported adverse reactions (greater than or equal to 3%) associated with ILARIS treatment in TRAPS, HIDS/MKD, and FMF patients were injection-site reactions (10.1%), and infections including nasopharyngitis (10.7%), upper respiratory tract infection (7.1%), rhinitis (5.3%), gastroenteritis (3.0%), and pharyngitis (3.0%). Serious infections (e.g., conjunctivitis, pneumonia, pharyngitis, pharyngotonsillitis) were observed in approximately 2.4% (0.03 per 100 patient-days) of patients receiving ILARIS in Part 2 of the TRAPS, HIDS/MKD, and FMF Study 1.

In the ILARIS treatment group, 1 TRAPS patient discontinued treatment due to adverse events, 2 HIDS/MKD patients discontinued treatment due to adverse events, and no FMF patients discontinued treatment due to an adverse event.

Injection-Site Reactions

In the TRAPS, HIDS/MKD, and FMF Study 1, subcutaneous injection-site reactions were observed in 10.1% of patients in Part 2 who had a mild or a moderate tolerability reaction. No severe injection-site reactions were reported and none led to discontinuation of treatment.

Treatment of SJIA

A total of 201 SJIA patients aged 2 to less than 20 years have received ILARIS in clinical trials. The safety of ILARIS compared to placebo was investigated in two phase 3 studies [see *Clinical Studies (14.2)*]. Patients in SJIA Study 1 received a single dose of ILARIS 4 mg/kg (n=43) or placebo (n=41) via subcutaneous injection and were assessed at Day 15 for the efficacy endpoints and had a safety analysis up to Day 29. SJIA Study 2 was a two-part study with an open-label, single-arm active treatment period (Part I) followed by a randomized, double-blind, placebo-controlled, event-driven withdrawal design (Part II). Overall, 177 patients were enrolled into the study and received ILARIS 4 mg/kg (up to 300 mg maximum) in Part I, and 100 patients received ILARIS 4 mg/kg (up to 300 mg maximum) every 4 weeks or placebo in Part II. Adverse drug reactions listed in Table 2 showed higher rates than placebo from both trials. The adverse drug reactions associated with ILARIS treatment in greater than 10% of SJIA patients were infections, abdominal pain, and injection-site reactions. Serious infections (e.g., pneumonia, varicella, gastroenteritis, measles, sepsis, otitis media, sinusitis, adenovirus, lymph node abscess, pharyngitis) were observed in approximately 4% to 5% (0.02 to 0.17 per 100 patient-days) of patients receiving ILARIS in both studies.

Adverse reactions are listed according to MedDRA version 15.0 system organ class.

Table 2: Tabulated Summary of Adverse Drug Reactions from Pivotal SJIA Clinical Trials

	SJIA Study 2			SJIA Study 1	
	Part I	Part II			
	ILARIS N=177 n (%) (IR)^	ILARIS N=50 n (%) (IR)	Placebo N=50 n (%) (IR)	ILARIS N=43 n (%) (IR)	Placebo N=41 n (%) (IR)
Infections and infestations					
All Infections (e.g., nasopharyngitis, (viral) upper respiratory tract infection, pneumonia, rhinitis, pharyngitis, tonsillitis, sinusitis, urinary tract infection, gastroenteritis, viral infection)	97 (54.8%) (0.91)	27 (54%) (0.59)	19 (38%) (0.63)	13 (30.2%) (1.26)	5 (12.2%) (1.37)
Gastrointestinal disorders					
Abdominal pain (upper)	25 (14.1%) (0.16)	8 (16%) (0.15)	6 (12%) (0.08)	3 (7%) (0.25)	1 (2.4%) (0.23)
Skin and subcutaneous tissue disorders					
Injection-site reaction*					
mild	19 (10.7%)	6 (12.0%)	2 (4.0%)	0	3 (7.3%)
moderate	2 (1.1%)	1 (2.0%)	0	0	0

n= number of patients

^IR=Exposure adjusted incidence rate per 100 patient-days

*No injection-site reaction led to study discontinuation

6.2 Hypersensitivity

During clinical trials, no anaphylactic reactions have been reported. In CAPS trials one patient discontinued and in TRAPS, HIDS/MKD, FMF, and SJIA trials no patients discontinued due to hypersensitivity reactions. ILARIS should not be administered to any patients with known clinical hypersensitivity to ILARIS [see *Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.3)*].

6.3 Immunogenicity

A biosensor binding assay or a bridging immunoassay was used to detect antibodies directed against canakinumab in patients who received ILARIS. Antibodies against ILARIS were observed in approximately 1.5% and 3.1% of the patients treated with ILARIS for CAPS and SJIA, respectively. No neutralizing antibodies were detected. No apparent correlation of antibody development to clinical response or adverse events was observed. The CAPS clinical studies employed the biosensor binding assay, and most of the SJIA clinical studies employed the bridging assay. The data obtained in an assay are highly dependent on several factors including assay sensitivity and specificity, assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, underlying disease, and the number of patients tested. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to canakinumab between the CAPS and SJIA clinical studies or with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

No TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients treated with ILARIS doses of 150 mg and 300 mg over 16 weeks of treatment tested positive for anti-canakinumab antibodies.

6.4 Laboratory Findings

Hematology

TRAPS, HIDS/MKD, and FMF

Overall, in the TRAPS, HIDS/MKD, and FMF Study 1, neutrophil count decreased (greater than or equal to Grade 2) was reported in 6.5% of patients and platelet count decreased (greater than or equal to Grade 2) was reported in 0.6% of patients.

SJIA

During clinical trials with ILARIS, mean values decreased for white blood cells, neutrophils and platelets.

In the randomized, placebo-controlled portion of SJIA Study 2, decreased white blood cell counts (WBC) less than or equal to 0.8 times lower limit of normal (LLN) were reported in 5 patients (10.4%) in the ILARIS group compared to 2 (4.0%) in the placebo group. Transient decreases in absolute neutrophil count (ANC) to less than $1 \times 10^9/L$ were reported in 3 patients (6.0%) in the ILARIS group compared to 1 patient (2.0%) in the placebo group. One case of ANC less than $0.5 \times 10^9/L$ was observed in the ILARIS group and none in the placebo group.

Mild (less than LLN and greater than $75 \times 10^9/L$) and transient decreases in platelet counts were observed in 3 (6.3%) ILARIS-treated patients versus 1 (2.0%) placebo-treated patient.

Hepatic Transaminases

Elevations of transaminases have been observed in patients treated with ILARIS.

In the randomized, placebo-controlled portion of SJIA Study 2, high ALT and/or AST greater than or equal to 3 times upper limit of normal (ULN) were reported in 2 (4.1%) ILARIS-treated patients and 1 (2.0%) placebo patient. All patients had normal values at the next visit.

Bilirubin

Asymptomatic and mild elevations of serum bilirubin have been observed in patients treated with ILARIS without concomitant elevations of transaminases.

7 DRUG INTERACTIONS

Interactions between ILARIS and other medicinal products have not been investigated in formal studies.

7.1 TNF-Blocker and IL-1 Blocking Agent

An increased incidence of serious infections and an increased risk of neutropenia have been associated with administration of another IL-1 blocker in combination with TNF inhibitors in another patient population. Use of ILARIS with TNF inhibitors may also result in similar toxicities and is not recommended because this may increase the risk of serious infections [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

The concomitant administration of ILARIS with other drugs that block IL-1 has not been studied. Based upon the potential for pharmacological interactions between ILARIS and a recombinant IL-1ra, concomitant administration of ILARIS and other agents that block IL-1 or its receptors is not recommended.

7.2 Immunization

No data are available on either the effects of live vaccination or the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving ILARIS. Therefore, live vaccines should not be given concurrently with ILARIS. It is recommended that, if possible, pediatric and adult patients should complete all immunizations in accordance with current immunization guidelines prior to initiating ILARIS therapy [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

7.3 Cytochrome P450 Substrates

The formation of CYP450 enzymes is suppressed by increased levels of cytokines (e.g., IL-1) during chronic inflammation. Thus it is expected that for a molecule that binds to IL-1, such as canakinumab, the formation of CYP450 enzymes could be normalized. This is clinically relevant for CYP450 substrates with a narrow therapeutic index, where the dose is individually adjusted (e.g., warfarin). Upon initiation of canakinumab, in patients being treated with these types of medicinal products, therapeutic monitoring of the effect or drug concentration should be performed and the individual dose of the medicinal product may need to be adjusted as needed.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The limited human data from postmarketing reports on use of ILARIS in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk. Monoclonal antibodies, such as canakinumab, are transported across the placenta in a linear fashion as pregnancy progresses; therefore, potential fetal exposure is likely to be greater during the second and third trimesters of pregnancy. In animal embryo-fetal development studies with marmoset monkeys, there was no evidence of embryotoxicity or fetal malformations with subcutaneous administration of canakinumab during the period of organogenesis and later in gestation at doses that produced exposures approximately 11 times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) and greater. Delays in fetal skeletal development were observed in marmoset monkeys following prenatal exposure to ILARIS at concentrations approximately 11 times the MRHD and greater. Similar delays in fetal skeletal development were observed in mice administered a murine analog of ILARIS during the period of organogenesis. Delays in skeletal ossification are changes from the expected ossification state in an otherwise normal structure/bone: these findings are generally reversible or transitory and not detrimental to postnatal survival [see *Animal Data*].

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In embryo-fetal development studies, pregnant marmoset monkeys received canakinumab from gestation days 25 to 140 at doses that produced exposures approximately 11 times that achieved with MRHD and greater (on a plasma area under the curve (AUC) basis with maternal subcutaneous doses of 15, 50, or 150 mg/kg twice weekly). ILARIS did not elicit any evidence of embryotoxicity or fetal malformations. There were increases in the incidence of incomplete ossification of the terminal caudal vertebra and misaligned and/or bipartite vertebra in fetuses at all dose levels when compared to concurrent controls suggestive of delay in skeletal development in the marmoset. Since ILARIS does not cross-react with mouse or rat IL-1 β , pregnant mice were subcutaneously administered a murine analog of ILARIS at doses of 15, 50, or 150 mg/kg during the period of organogenesis on gestation days 6, 11, and 17. The incidence of incomplete ossification of the parietal and frontal skull bones of fetuses was increased in a dose-dependent manner at all dose levels tested.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of canakinumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Human IgG is known to be present in human milk. The effects of canakinumab in breast milk and possible systemic exposure in the breastfed infant are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ILARIS and any potential adverse effects on the breastfed infant from canakinumab or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The CAPS trials with ILARIS included a total of 23 pediatric patients with an age range from 4 years to 17 years (11 adolescents were treated subcutaneously with 150 mg, and 12 children were treated with 2 mg/kg based on body weight greater than or equal to 15 kg and less than or equal to 40 kg). The majority of patients achieved improvement in clinical symptoms and objective markers of inflammation (e.g., Serum Amyloid A and C-Reactive Protein). Overall, the efficacy and safety of ILARIS in pediatric and adult patients were comparable. Infections of the upper respiratory tract were the most frequently reported infection. The safety and effectiveness of ILARIS in CAPS patients under 4 years of age has not been established [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

The safety and efficacy of ILARIS in SJIA patients under 2 years of age have not been established [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

The TRAPS, HIDS/MKD, and FMF trial included a total of 102 pediatric patients (TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients) with an age range from 2 to 17 years who received ILARIS. Overall, there were no clinically meaningful differences in the efficacy, safety and tolerability profile of ILARIS in pediatric patients compared to the overall TRAPS,

HIDS/MKD, and FMF populations (comprised of adult and pediatric patients, N=169). The majority of pediatric patients achieved improvement in clinical symptoms and objective markers of inflammation.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of ILARIS did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and older to determine whether they respond differently from younger subjects.

8.6 Patients with Renal Impairment

No formal studies have been conducted to examine the pharmacokinetics of ILARIS administered subcutaneously in patients with renal impairment.

8.7 Patients with Hepatic Impairment

No formal studies have been conducted to examine the pharmacokinetics of ILARIS administered subcutaneously in patients with hepatic impairment.

10 OVERDOSAGE

No confirmed case of overdose has been reported. In the case of overdose, it is recommended that the subject be monitored for any signs and symptoms of adverse reactions or effects, and appropriate symptomatic treatment be instituted immediately.

11 DESCRIPTION

Canakinumab is a recombinant, human anti-human-IL-1 β monoclonal antibody that belongs to the IgG1/ κ isotype subclass. It is expressed in a murine Sp2/0-Ag14 cell line and comprised of two 447- (or 448-) residue heavy chains and two 214-residue light chains, with a molecular mass of 145157 Daltons when deglycosylated. Both heavy chains of canakinumab contain oligosaccharide chains linked to the protein backbone at asparagine 298 (Asn 298).

The biological activity of canakinumab is measured by comparing its inhibition of IL-1 β -dependent expression of the reporter gene luciferase to that of a canakinumab internal reference standard, using a stably transfected cell line.

ILARIS for Injection

ILARIS (canakinumab) for Injection is supplied as a white, preservative-free, lyophilized powder in a sterile, single-dose, colorless, glass vial with coated stopper and aluminum flip-off cap. Reconstitution with 1 mL of Sterile Water for Injection is required prior to subcutaneous administration of the drug. The reconstituted canakinumab is a 150 mg/mL solution essentially free of particulates, clear to opalescent, and is colorless or may have a slightly brownish-yellow tint. A volume of up to 1 mL can be withdrawn for delivery of 150 mg canakinumab, L-histidine (2.8 mg), L-histidine HCl monohydrate (1.7 mg), polysorbate 80 (0.6 mg), sucrose (92.4 mg), and Sterile Water for Injection.

ILARIS Injection

ILARIS (canakinumab) Injection is supplied as a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to slightly brownish-yellow solution for subcutaneous injection in a single-dose, glass vial with coated stopper and aluminum flip-off cap. Each vial delivers 1 mL containing 150 mg canakinumab, L-histidine (2.1 mg), L-histidine HCl monohydrate (1.3 mg), mannitol (49.2 mg), polysorbate 80 (0.4 mg), and Sterile Water for Injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Canakinumab is a human monoclonal anti-human IL-1 β antibody of the IgG1/ κ isotype. Canakinumab binds to human IL-1 β and neutralizes its activity by blocking its interaction with IL-1 receptors, but it does not bind IL-1 α or IL-1 receptor antagonist (IL-1ra).

CAPS refer to rare genetic syndromes generally caused by mutations in the NLRP-3 [nucleotide-binding domain, leucine rich family (NLR), pyrin domain containing 3] gene (also known as Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome-1 [CIAS1]). CAPS disorders are inherited in an autosomal dominant pattern with male and female offspring equally affected. Features common to all disorders include fever, urticaria-like rash, arthralgia, myalgia, fatigue, and conjunctivitis.

The NLRP-3 gene encodes the protein cryopyrin, an important component of the inflammasome. Cryopyrin regulates the protease caspase-1 and controls the activation of IL-1 β . Mutations in NLRP-3 result in an overactive inflammasome resulting in excessive release of activated IL-1 β that drives inflammation. SJIA is a severe autoinflammatory disease, driven by innate immunity by means of proinflammatory cytokines such as IL-1 β .

12.2 Pharmacodynamics

C-reactive protein and Serum Amyloid A (SAA) are indicators of inflammatory disease activity that are elevated in patients with CAPS. Elevated SAA has been associated with the development of systemic amyloidosis in patients with CAPS. Following ILARIS treatment, CRP and SAA levels normalize within 8 days. In SJIA the median percent reduction in CRP from baseline to Day 15 was 91%. Improvement in pharmacodynamic markers may not be representative of clinical response.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

The peak serum canakinumab concentration (C_{max}) of 16 ± 3.5 mcg/mL occurred approximately 7 days after subcutaneous administration of a single, 150 mg dose subcutaneously to adult CAPS patients. The mean terminal half-life was 26 days. The absolute bioavailability of subcutaneous canakinumab was estimated to be 66%. Exposure parameters (such as AUC and C_{max}) increased in proportion to dose over the dose range of 0.30 to 10 mg/kg given as intravenous infusion or from 150 to 300 mg as subcutaneous injection.

Distribution

Canakinumab binds to serum IL-1 β . Canakinumab volume of distribution (V_{ss}) varied according to body weight and was estimated to be 6.01 liters in a typical CAPS patient weighing 70 kg, 3.2 liters in a SJIA patient weighing 33 kg, and 6.34 liters for a Periodic Fever Syndrome (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) patient weighing 70 kg. The expected accumulation ratio was 1.3-fold for CAPS patients and 1.6-fold for SJIA patients following 6 months of subcutaneous dosing of 150 mg ILARIS every 8 weeks and 4 mg/kg every 4 weeks, respectively.

Elimination

Clearance (CL) of canakinumab varied according to body weight and was estimated to be 0.174 L/day in a typical CAPS patient weighing 70 kg, 0.11 L/day in a SJIA patient weighing 33 kg, and 0.17 L/day in a Periodic Fever Syndrome (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) patient weighing 70 kg. There was no indication of accelerated clearance or time-dependent change in the pharmacokinetic properties of canakinumab following repeated administration. No gender- or age-related pharmacokinetic differences were observed after correction for body weight.

Pediatrics

Pharmacokinetic properties are similar in Periodic Fever Syndromes (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF) and SJIA pediatric populations. In patients less than 2 years of age ($n=7$), the exposure of canakinumab were comparable to older age groups with the same weight based dose.

In CAPS patients, peak concentrations of canakinumab occurred between 2 to 7 days following single subcutaneous administration of ILARIS 150 mg or 2 mg/kg in pediatric patients. The terminal half-life ranged from 22.9 to 25.7 days, similar to the pharmacokinetic properties observed in adults.

In SJIA, exposure parameters (such as AUC and C_{max}) were comparable across age groups from 2 years of age and above following subcutaneous administration of canakinumab 4 mg/kg every 4 weeks.

In TRAPS, HIDS/MKD, and FMF exposure parameter trough concentrations were comparable across age groups from 2 to less than 20 years following subcutaneous administration of canakinumab 2 mg/kg every 4 weeks.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term animal studies have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of canakinumab.

As canakinumab does not cross-react with rodent IL-1 β , male and female fertility was evaluated in a mouse model using a murine analog of canakinumab. Male mice were treated weekly beginning 4 weeks prior to mating and continuing through 3 weeks after mating. Female mice were treated weekly for 2 weeks prior to mating through gestation day 3 or 4. The

murine analog of canakinumab did not alter either male or female fertility parameters at subcutaneous doses up to 150 mg/kg.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Treatment of CAPS

The efficacy and safety of ILARIS for the treatment of CAPS was demonstrated in CAPS Study 1, a 3-part trial in patients 9 to 74 years of age with the MWS phenotype of CAPS. Throughout the trial, patients weighing more than 40 kg received ILARIS 150 mg and patients weighing 15 to 40 kg received 2 mg/kg. Part 1 was an 8-week open-label, single-dose period where all patients received ILARIS. Patients who achieved a complete clinical response and did not relapse by Week 8 were randomized into Part 2, a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal period. Patients who completed Part 2 or experienced a disease flare entered Part 3, a 16-week open-label active treatment phase. A complete response was defined as ratings of minimal or better for physician's assessment of disease activity (PHY) and assessment of skin disease (SKD) and had serum levels of C-Reactive Protein (CRP) and Serum Amyloid A (SAA) less than 10 mg/L. A disease flare was defined as a CRP and/or SAA values greater than 30 mg/L and either a score of mild or worse for PHY or a score of minimal or worse for PHY and SKD.

In Part 1, a complete clinical response was observed in 71% of patients one week following initiation of treatment and in 97% of patients by Week 8 (see Table 3 and Figure 1). In the randomized withdrawal period, a total of 81% of the patients randomized to placebo flared as compared to none (0%) of the patients randomized to ILARIS. The 95% confidence interval for treatment difference in the proportion of flares was 53% to 96%. At the end of Part 2, all 15 patients treated with ILARIS had absent or minimal disease activity and skin disease (see Table 3).

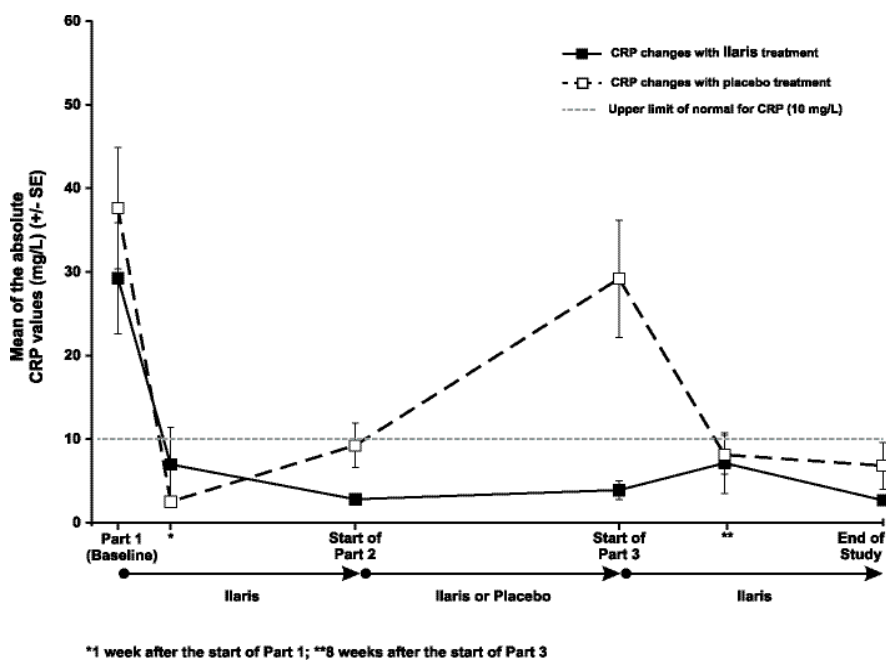
In a second trial, patients 4 to 74 years of age with both MWS and FCAS phenotypes of CAPS were treated in an open-label manner. Treatment with ILARIS resulted in clinically significant improvement of signs and symptoms and in normalization of high CRP and SAA in a majority of patients within 1 week.

Table 3: Physician's Global Assessment of Auto Inflammatory Disease Activity and Assessment of Skin Disease: Frequency Table and Treatment Comparison in Part 2 (Using LOCF, ITT Population)

	ILARIS N=15			Placebo N=16	
	Baseline	Start of Part 2 (Week 8)	End of Part 2	Start of Part 2 (Week 8)	End of Part 2
Physician's Global Assessment of Auto Inflammatory Disease Activity – n (%)					
Absent	0/31 (0)	9/15 (60)	8/15 (53)	8/16 (50)	0/16 (0)
Minimal	1/31 (3)	4/15 (27)	7/15 (47)	8/16 (50)	4/16 (25)
Mild	7/31 (23)	2/15 (13)	0/15 (0)	0/16 (0)	8/16 (50)
Moderate	19/31 (61)	0/15 (0)	0/15 (0)	0/16 (0)	4/16 (25)
Severe	4/31 (13)	0/15 (0)	0/15 (0)	0/16 (0)	0/16 (0)
Assessment of Skin Disease – n (%)					
Absent	3/31 (10)	13/15 (87)	14/15 (93)	13/16 (81)	5/16 (31)
Minimal	6/31 (19)	2/15 (13)	1/15 (7)	3/16 (19)	3/16 (19)
Mild	9/31 (29)	0/15 (0)	0/15 (0)	0/16 (0)	5/16 (31)
Moderate	12/31 (39)	0/15 (0)	0/15 (0)	0/16 (0)	3/16 (19)
Severe	1/32 (3)	0/15 (0)	0/15 (0)	0/16 (0)	0/16 (0)

Markers of inflammation CRP and SAA normalized within 8 days of treatment in the majority of patients. Normal mean CRP (Figure 1) and SAA values were sustained throughout CAPS Study 1 in patients continuously treated with canakinumab. After withdrawal of canakinumab in Part 2 CRP (Figure 1) and SAA values again returned to abnormal values and subsequently normalized after reintroduction of canakinumab in Part 3. The pattern of normalization of CRP and SAA was similar.

Figure 1. Mean C-Reactive Protein Levels at the End of Parts 1, 2 and 3 of CAPS Study 1



14.2 Treatment of Periodic Fever Syndromes: TRAPS, HIDS/MKD, and FMF

The efficacy and safety of ILARIS for the treatment of TRAPS, HIDS/MKD, and FMF was demonstrated in a 4-Part study (TRAPS, HIDS/MKD, and FMF Study 1) consisting of three separate, disease cohorts (TRAPS, HIDS/MKD and FMF) which enrolled 185 patients aged greater than 28 days. Patients in each cohort entered a 12-week screening period (Part 1) during which they were evaluated for the onset of disease flare. Patients aged 2 to 76 years were then randomized

at flare onset into a 16-week double-blind, placebo-controlled treatment period (Part 2) where they received either 150 mg ILARIS (2 mg/kg for patients weighing less than or equal to 40 kg) subcutaneously or placebo every 4 weeks. Part 3 and Part 4 of this study are ongoing.

Randomized patients in Part 2 treated with ILARIS whose disease flare did not resolve, or who had persistent disease activity from Day 8 up to Day 14 (Physician's Global Assessment [PGA] greater than or equal to 2 or C-reactive Protein [CRP] greater than 10 mg/L and no reduction by at least 40% from baseline) received an additional dose of 150 mg (or 2 mg/kg for patients weighing less than or equal to 40 kg). Patients treated with ILARIS whose disease flare did not resolve, or who had persistent disease activity from Day 15 up to Day 28 (PGA greater than or equal to 2 or CRP greater than 10 mg/L and no reduction by at least 70% from baseline), also received an additional dose of 150 mg (or 2 mg/kg for patients weighing less than or equal to 40 kg). On or after Day 29, patients treated with ILARIS in Part 2 with PGA greater than or equal to 2 and CRP greater than or equal to 30 mg/L were also up-titrated. All up-titrated patients remained at the increased dose of 300 mg (or 4 mg/kg for patients weighing less than or equal to 40 kg) every 4 weeks.

The primary efficacy endpoint of the randomized, 16-week treatment period (Part 2) was the proportion of complete responders within each cohort as defined by patients who had resolution of their index disease flare at Day 15 and did not experience a new disease flare during the remainder of the 16-week treatment period. Resolution of the index disease flare (initial flare at the time of the randomization) was defined at the Day 15 visit as a Physician's Global Assessment (PGA) Disease Activity score less than 2 ("minimal or no disease") and C-reactive Protein (CRP) within normal range (less than or equal to 10 mg/L) or reduction greater than or equal to 70% from baseline. The key signs and symptoms assessed in the PGA for each condition were the following: TRAPS: abdominal pain, skin rash, musculoskeletal pain, eye manifestations; HIDS/MKD: abdominal pain; lymphadenopathy, aphthous ulcers; FMF: abdominal pain, skin rash, chest pain, arthralgia/arthritis. A new flare was defined as a PGA score greater than or equal to 2 ("mild, moderate, or severe disease") and CRP greater to or equal than 30 mg/L. In the 16-week treatment period (Part 2), patients who needed dose escalation, who crossed over from placebo to ILARIS, or who discontinued from the study due to any reason prior to Week 16 were considered as non-responders.

Patients randomized in the TRAPS cohort (N=46) were aged 2 to 76 years (median age at baseline: 15.5 years) and of this population, 57.8% did not have fever at baseline. Randomized TRAPS patients were those with chronic or recurrent disease activity defined as 6 flares per year (median number of flares per year: 9.0) with PGA greater than or equal to 2 and CRP greater than 10 mg/L (median CRP at baseline: 112.5 mg/L). In the TRAPS cohort, 11/22 (50.0%) patients randomized to ILARIS 150 mg every 4 weeks received up-titration to 300 mg every 4 weeks during the 16-week treatment period, while 21/24 (87.5%) patients randomized to placebo crossed over to ILARIS.

Patients randomized in the HIDS/MKD cohort (N=72) were aged 2 to 47 years (median age at baseline: 11.0 years) and of this population, 41.7% did not have fever at baseline. Randomized HIDS/MKD patients were those with a confirmed diagnosis of HIDS according to known genetic MVK/enzymatic (MKD) findings, and documented prior history of greater than or equal to 3 febrile acute flares within a 6 month period (median number of flares per year: 12.0) when not receiving prophylactic treatment and during the study, had active HIDS flares defined as PGA greater than or equal to 2 and CRP greater than 10 mg/L (median CRP at baseline: 113.5 mg/L). In the HIDS/MKD cohort, 19/37 (51.4%) patients randomized to ILARIS 150 mg every 4 weeks received up-titration to 300 mg every 4 weeks during the 16-week treatment period, while 31/35 (88.6%) patients randomized to placebo crossed over to ILARIS.

Patients randomized in the FMF cohort (N=63) were aged 2 to 69 years (median age at baseline: 18.0 years) and of this population, 76.2% did not have fever at baseline. Randomized FMF patients were those with documented active disease despite colchicine therapy or documented intolerance to effective doses of colchicine. Patients had active disease defined as at least one flare per month (median number of flares per year: 18.0) and CRP greater than 10 mg/L (median CRP at baseline: 94.0 mg/L). Patients were allowed to continue their stable dose of colchicine without change. Of the 63 randomized patients, 55 (87.3%) were taking concomitant colchicine therapy on or after randomization. In the FMF cohort, 10/31 (32.3%) patients randomized to ILARIS 150 mg every 4 weeks received up-titration to 300 mg every 4 weeks during the 16-week treatment period, while 27/32 (84.4%) patients randomized to placebo crossed over to ILARIS.

For the primary efficacy endpoint, ILARIS was superior to placebo in the proportion of TRAPS, HIDS/MKD, and FMF patients who resolved their index disease flare at Day 15 and had no new flare over the 16 weeks of treatment from the time of the resolution of the index flare (see Table 4).

Table 4: Proportion of TRAPS, HIDS/MKD, and FMF Patients Who Achieved a Complete Response (Resolution of Index Flare by Day 15 and Maintained Through Week 16)

	ILARIS 150 mg	Placebo	Treatment comparison	
Cohort	n/N (%)	n/N (%)	Odds Ratio 95% CI	p-value
TRAPS	10/22 (45.5%)	2/24 (8.3%)	9.17 (1.51, 94.61)	0.005
HIDS/MKD	13/37 (35.1%)	2/35 (5.7%)	8.94 (1.72, 86.41)	0.002
FMF	19/31 (61.3%)	2/32 (6.3%)	23.75 (4.38, 227.53)	<0.0001
n=number of patients with the response; N=number of patients evaluated for that response in each cohort; CI: Confidence Interval.				

At Day 15, a higher proportion of ILARIS-treated patients compared to placebo-treated patients experienced resolution of their index flare in all disease cohorts (see Table 5).

Table 5: Resolution of Index Flare (Full Analysis Set)

	Resolution at Day 15*	
	ILARIS 150 mg every 4 weeks	Placebo
Variable	n/N (%)	n/N (%)
TRAPS	14/22 (63.6%)	5/24 (20.8%)
HIDS/MKD	24/37 (64.9%)	13/35 (37.1%)
FMF	25/31 (80.7%)	10/32 (31.3%)
n=number of patients with the response; N=number of patients evaluated for that response in each cohort *Resolution of index disease flare (PGA less than 2 and CRP less than or equal to 10 mg/L or reduction greater than or equal to 70% from baseline)		

There was supportive evidence of efficacy for ILARIS at Day 15, as compared to placebo, for the components of the primary endpoint, CRP and PGA Disease Activity score, as well as for the secondary endpoint Serum Amyloid A (SAA) level (see Table 6).

Table 6: Proportion of TRAPS, HIDS/MKD, and FMF Patients Achieving PGA Less Than 2, CRP Less Than or Equal To 10 mg/L and SAA Less Than or Equal To 10 mg/L at Day 15*

	TRAPS			HIDS/MKD			FMF		
Variable	ILARIS 150 mg	Placebo	Treatment comparison	ILARIS 150 mg	Placebo	Treatment comparison	ILARIS 150 mg	Placebo	Treatment comparison
	n/N (%)	n/N (%)	Odds Ratio 95% CI	n/N (%)	n/N (%)	Odds Ratio 95% CI	n/N (%)	n/N (%)	Odds Ratio 95% CI
PGA Less Than 2	14/22 (63.6%)	8/24 (33.3%)	4.06 (1.12, 14.72)	26/37 (70.3%)	14/35 (40.0%)	3.42 (1.28, 9.16)	27/31 (87.1%)	13/32 (40.6%)	10.07 (2.78, 36.49)
CRP Less Than or	13/22 (59.1%)	8/24 (33.3%)	3.88 (1.05, 14.26)	25/37 (67.6%)	9/35 (25.7%)	6.05 (2.14, 17.12)	28/31 (90.3%)	9/32 (28.1%)	22.51 (5.41, 93.62)

equal to 10 mg/L									
SAA Less Than or Equal to 10 mg/L	7/22 (31.8%)	2/24 (8.3%)	5.06 (0.92, 27.91)	10/37 (27.0%)	4/35 (11.4%)	2.94 (0.82, 10.53)	13/31 (41.9%)	5/32 (15.6%)	3.73 (1.11, 12.52)

n=number of patients with the response; N=number of patients evaluated for that response in each cohort; CI: Confidence Interval.

*Ilaris-treated patients who up-titrated or discontinued prior to Day 15 and placebo-treated patients who switched over to Ilaris or discontinued prior to Day 15 were classified as non-responders.

14.3 Treatment of SJIA

The efficacy of ILARIS for the treatment of active SJIA was assessed in 2 phase 3 studies (SJIA Study 1 and SJIA Study 2). Patients enrolled were aged 2 to less than 20 years (mean age at baseline: 8.5 years) with a confirmed diagnosis of SJIA at least 2 months before enrollment (mean disease duration at baseline: 3.5 years). Patients had active disease defined as greater than or equal to 2 joints with active arthritis (mean number of active joints at baseline: 15.4), documented spiking, intermittent fever (body temperature greater than 38°C) for at least 1 day within 1 week before study drug administration, and CRP greater than 30 mg/L (normal range less than 10 mg/L) (mean CRP at baseline: 200.5 mg/L). Patients were allowed to continue their stable dose of methotrexate, corticosteroids, and/or NSAIDs without change, except for tapering of the corticosteroid dose as per study design in SJIA Study 2 (see below).

SJIA Study 1 was a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose 4-week study assessing the short-term efficacy of ILARIS in 84 patients randomized to receive a single subcutaneous dose of 4 mg/kg ILARIS or placebo (43 patients received ILARIS and 41 patients received placebo). The primary objective of this study was to demonstrate the superiority of ILARIS versus placebo in the proportion of patients who achieved at least 30% improvement in an adapted pediatric American College of Rheumatology (ACR) response criterion which included both the pediatric ACR core set (ACR30 response) and absence of fever (temperature less than or equal to 38°C in the preceding 7 days) at Day 15.

Pediatric ACR responses are defined by achieving levels of percentage improvement (30%, 50%, and 70%) from baseline in at least 3 of the 6 core outcome variables, with worsening of greater than or equal to 30% in no more than one of the remaining variables. Core outcome variables included a physician global assessment of disease activity, parent or patient global assessment of well-being, number of joints with active arthritis, number of joints with limited range of motion, CRP, and functional ability (Childhood Health Assessment Questionnaire-CHAQ).

Percentages of patients by pediatric ACR response are presented in Table 7.

Table 7: Pediatric ACR Response at Days 15 and 29

	Day 15			Day 29		
	ILARIS	Placebo	Weighted Difference ¹ (95% CI) ²	ILARIS	Placebo	Weighted Difference ¹ (95% CI) ²
	N=43	N=41		N=43	N=41	
ACR30	84%	10%	70% (56%, 84%)	81%	10%	70% (56%, 84%)
ACR50	67%	5%	65% (50%, 80%)	79%	5%	76% (63%, 88%)
ACR70	60%	2%	64% (49%, 79%)	67%	2%	67% (52%, 81%)

¹Weighted difference is the difference between the ILARIS and placebo response rates, adjusted for the stratification factors (number of active joints, previous response to anakinra, and level of oral corticosteroid use)

²CI: confidence interval for the weighted difference

N: Number of patients

Results for the components of the pediatric ACR core set were consistent with the overall ACR response results, for systemic and arthritic components including the reduction in the total number of active joints and joints with limited range of motion. Among the patients who returned for a Day 15 visit, the mean change in patient pain score (0 to 100 mm visual analogue scale) was -50.0 mm on ILARIS (N=43), as compared to +4.5 mm on placebo (N=25). The mean change in pain

score among ILARIS-treated patients was consistent through Day 29. All patients treated with ILARIS had no fever at Day 3 compared to 87% of patients treated with placebo.

SJIA Study 2 was a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal study of flare prevention by ILARIS in patients with active SJIA. Flare was defined by worsening of greater than or equal to 30% in at least 3 of the 6 core Pediatric ACR response variables combined with improvement of greater than or equal to 30% in no more than 1 of the 6 variables, or reappearance of fever not due to infection for at least 2 consecutive days. The study consisted of 2 major parts. One hundred seventy-seven patients were enrolled in the study and received 4 mg/kg ILARIS subcutaneously every 4 weeks in Part I and 100 of these patients continued into Part II to receive either ILARIS 4 mg/kg or placebo subcutaneously every 4 weeks.

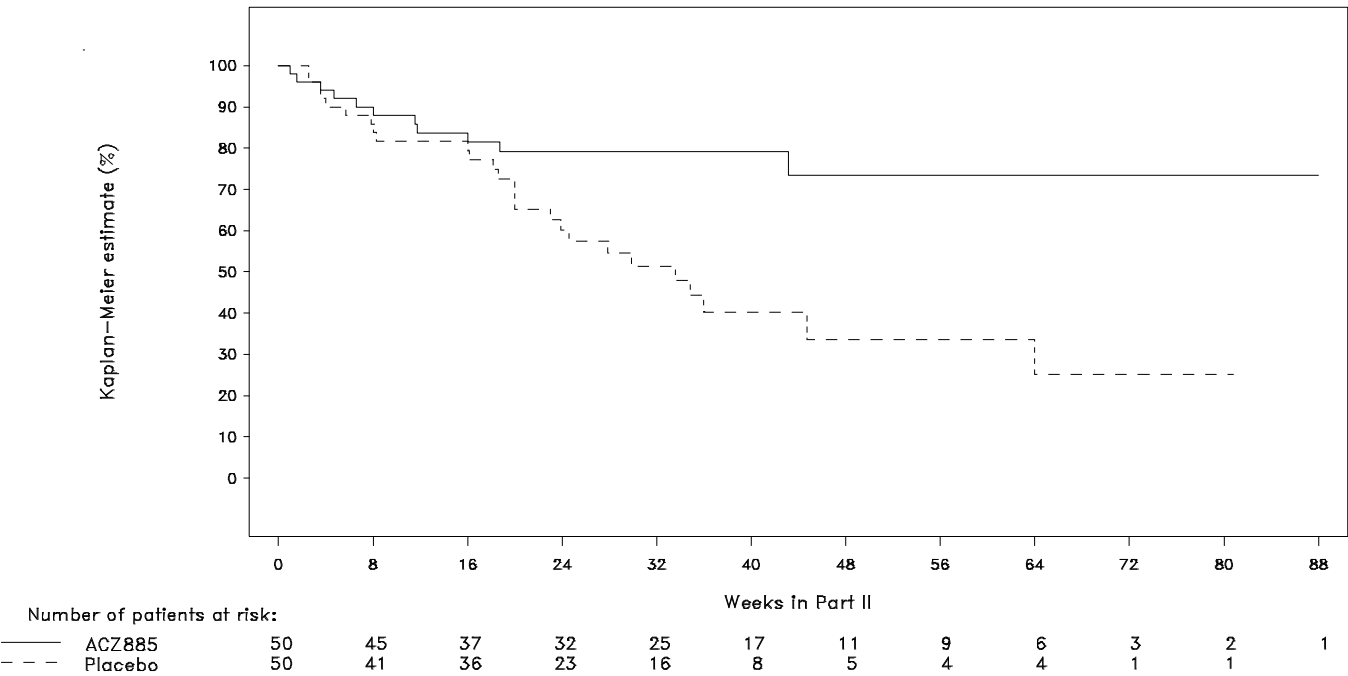
Corticosteroid Dose Tapering

Of the total 128 patients taking corticosteroids who entered the open-label portion of Study 2, 92 attempted corticosteroid tapering. Fifty-seven (62%) of the 92 patients who attempted to taper were able to successfully taper their corticosteroid dose and 42 (46%) discontinued corticosteroids.

Time to Flare

Part II was a randomized withdrawal design to demonstrate that the time to flare was longer with ILARIS than with placebo. Follow-up stopped when 37 events had been observed resulting in patients being followed for different lengths of time. The probability of experiencing a flare over time in Part II was statistically lower for the ILARIS treatment group than for the placebo group (Figure 2). This corresponded to a 64% relative reduction in the risk of flare for patients in the ILARIS group as compared to those in the placebo group (hazard ratio of 0.36; 95% CI: 0.17 to 0.75).

Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of the Probability to Stay Flare-Free in Part II of SJIA Study 2 by Treatment



Very few patients were followed for more than 48 weeks

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ILARIS for Injection (Lyophilized Powder)

Carton of 1 vial.....NDC 0078-0582-61

Each 150 mg single-dose vial of ILARIS (canakinumab) for Injection contains a sterile, preservative free, white lyophilized powder. After reconstitution with 1 mL of Sterile Water for Injection, the resulting concentration is 150 mg/mL.

ILARIS Injection (Solution)

Carton of 1 vial.....NDC 0078-0734-61

Each single-dose vial of ILARIS (canakinumab) Injection delivers 150 mg/mL sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to a slight brownish to yellow solution.

Special Precautions for Storage

The unopened vial must be stored refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46° F). Do not freeze. Store in the original carton to protect from light. Do not use beyond the date stamped on the label. ILARIS does not contain preservatives. Discard any unused portions of ILARIS or waste material in accordance with local requirements.

Keep this and all drugs out of the reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide)

Patients should be advised of the potential benefits and risks of ILARIS. Physicians should instruct their patients to read the Medication Guide before starting ILARIS therapy.

Drug Administration

Patients should be advised that healthcare providers should perform administration of ILARIS by the subcutaneous injection route.

Infections

Patients should be cautioned that ILARIS use has been associated with serious infections. Patients should be counseled to contact their healthcare professional immediately if they develop an infection after starting ILARIS. Treatment with ILARIS should be discontinued if a patient develops a serious infection. Patients should be counseled not to take any IL-1 blocking drug, including ILARIS, if they are also taking a drug that blocks TNF such as etanercept, infliximab, or adalimumab. Use of ILARIS with other IL-1 blocking agents, such as rilonacept and anakinra is not recommended. Patients should be cautioned not to receive ILARIS if they have a chronic or active infection, including HIV, Hepatitis B or Hepatitis C.

Vaccinations

Prior to initiation of therapy with ILARIS, physicians should review with adult and pediatric patients their vaccination history relative to current medical guidelines for vaccine use, including taking into account the potential of increased risk of infection during treatment with ILARIS.

Injection-site Reactions

Physicians should explain to patients that a very small number of patients in the clinical trials experienced a reaction at the subcutaneous injection-site. Injection-site reactions may include pain, erythema, swelling, pruritus, bruising, mass, inflammation, dermatitis, edema, urticaria, vesicles, warmth, and hemorrhage. Healthcare providers should be cautioned to avoid injecting into an area that is already swollen or red. Any persistent reaction should be brought to the attention of the prescribing physician.

Hypersensitivity

Patients should be counseled to contact their healthcare provider immediately if they develop signs of allergic reaction such as difficulty breathing or swallowing, nausea, dizziness, skin rash, itching, hives, palpitations or low blood pressure.

Pregnancy

Advise female patients of the potential risk to a fetus [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Manufactured by:

Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936
US License Number 1244

Distributed by:

Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936

© Novartis

T2016-102
December 2016

Medication Guide
ILARIS® (i-LAHR-us)
(canakinumab)

For injection, for subcutaneous use
Injection, for subcutaneous use

What is the most important information I should know about ILARIS?

ILARIS can cause serious side effects, including:

- **Increased risk of serious infections.** ILARIS can lower the ability of your immune system to fight infections. Your healthcare provider should:
 - test you for tuberculosis (TB) before you receive ILARIS
 - monitor you closely for symptoms of TB during treatment with ILARIS
 - check you for symptoms of any type of infection before, during, and after your treatment with ILARIS

Tell your healthcare provider right away if you have any symptoms of an infection such as fever, sweats or chills, cough, flu-like symptoms, weight loss, shortness of breath, blood in your phlegm, sores on your body, warm or painful areas on your body, diarrhea or stomach pain, or feeling very tired.

See "What are possible side effects of ILARIS?" for more information about side effects.

What is ILARIS?

ILARIS is a prescription medicine injected by your healthcare provider just below the skin (subcutaneous) used to treat:

- The following Periodic Fever Syndromes
 - Adults and children 4 years of age and older who have auto-inflammatory diseases called Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS), including:
 - Familial Cold Auto-inflammatory Syndrome (FCAS)
 - Muckle-Wells Syndrome (MWS)
 - Adults and children who have an auto-inflammatory disease called Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS)
 - Adults and children who have an auto-inflammatory disease called Hyperimmunoglobulin D Syndrome (HIDS) (also known as Mevalonate Kinase Deficiency (MKD)).
 - Adults and children who have an auto-inflammatory disease called Familial Mediterranean Fever (FMF).
- Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) in children 2 years of age and older.

It is not known if ILARIS is safe and effective when used to treat SJIA in children under 2 years of age or when used to treat CAPS in children under 4 years of age.

Who should not receive ILARIS?

- Do not receive ILARIS if you are allergic to canakinumab or any of the ingredients in ILARIS. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in ILARIS.

Before you receive ILARIS, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- think you have or are being treated for an active infection
- have symptoms of an infection
- have a history of infections that keep coming back
- have a history of low white blood cells
- have or have had HIV, Hepatitis B, or Hepatitis C
- are scheduled to receive any immunizations (vaccines). You should not get 'live vaccines' if you are receiving ILARIS.
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if ILARIS will harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant while receiving ILARIS.
- are breastfeeding or planning to breastfeed. It is not known if ILARIS passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will receive ILARIS or breastfeed.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Especially tell your healthcare provider if you take:

- Medicines that affect your immune system
- Medicines called IL-1 blocking agents such as Kineret® (anakinra), Arcalyst® (rilonacept)
- Medicines called Tumor Necrosis Factor (TNF) inhibitors such as Enbrel® (etanercept), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliximab), Simponi® (golimumab), or Cimzia® (certolizumab pegol)
- Medicines that effect enzyme metabolism

Ask your healthcare provider for a list of these medicines if you are not sure.

How should I receive ILARIS?

- ILARIS is given by your healthcare provider every 8 weeks for CAPS and every 4 weeks for TRAPS, HIDS/MKD, FMF, and SJIA.

What are the possible side effects of ILARIS?

ILARIS can cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about ILARIS?"**
- **decreased ability of your body to fight infections (immunosuppression).** For people treated with medicines that cause immunosuppression like ILARIS, the chances of getting cancer may increase.
- **allergic reactions.** Allergic reactions can happen while you are receiving ILARIS. Call your healthcare provider right away if you have any of these symptoms of an allergic reaction:
 - rash
 - difficulty breathing or swallowing
 - itching and hives
 - dizziness or feeling faint
- **risk of infection with live vaccines.** You should not get live vaccines if you are receiving ILARIS. Tell your healthcare provider if you are scheduled to receive any vaccines.

The most common side effects of ILARIS include:

When ILARIS is used for the treatment of CAPS:

- | | | |
|-------------------|--|--|
| • cold symptoms | • headache | • feeling like you are spinning (vertigo) |
| • diarrhea | • cough | • weight gain |
| • flu (influenza) | • body aches | • injection-site reactions (such as redness, swelling, warmth, or itching) |
| • runny nose | • nausea, vomiting, and diarrhea (gastroenteritis) | • nausea |

When ILARIS is used for the treatment of TRAPS, HIDS/MKD, and FMF:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| • cold symptoms | • runny nose | • nausea, vomiting, and diarrhea (gastroenteritis) |
| • Upper respiratory tract infection | • sore throat | • Injection-site reactions (such as redness, swelling, warmth, or itching) |

When ILARIS is used for the treatment of SJIA:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------------------|--|
| • cold symptoms | • runny nose | • nausea, vomiting, and diarrhea (gastroenteritis) |
| • upper respiratory tract infection | • sore throat | • stomach pain |
| • pneumonia | • urinary tract infection | • injection-site reactions |

Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or does not go away. These are not all the possible side effects of ILARIS. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of ILARIS.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in this Medication Guide. Do not use ILARIS for a condition for which it was not prescribed.

You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about ILARIS that was written for health professionals.

What are the ingredients in ILARIS?

Active ingredient: canakinumab

Inactive ingredients:

Powder for Solution for Injection: L-histidine, L-histidine HCl monohydrate, polysorbate 80, sterile water for injection, sucrose

Solution for Injection: L-histidine, L-histidine HCl monohydrate, mannitol, polysorbate 80, sterile water for injection

What are Periodic Fever Syndromes?

Periodic Fever Syndromes is the name for several different autoinflammatory diseases, including CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, and FMF. People with these diseases cannot keep certain chemicals made by their body (interleukin-1 beta, also called IL-1 β) at the correct level. All these diseases have symptoms that often come and go, with irritated body parts (inflammation) and elevated body temperature (fever). These conditions have a dysregulation of IL-1 β production and share similar clinical features of recurrent episodes of inflammation and fever such as rash, headache, pain (mostly in the joints, belly, eyes, muscles), fatigue, inflammation of other organs such as heart, lungs, spleen, and brain.

What is SJIA?

SJIA is an autoinflammatory disorder which can be caused by having too much or being too sensitive to certain proteins, including interleukin-1 β (IL-1 β), and can lead to symptoms such as fever, rash, headache, feeling very tired (fatigue), or painful joints and muscles.

What is Macrophage Activation Syndrome (MAS)?

MAS is a syndrome associated with SJIA and some other autoinflammatory diseases like HIDS/MKD that can lead to death. Tell your healthcare provider right away if your SJIA symptoms get worse or if you have any of these symptoms of an infection:

- a fever lasting longer than 3 days
- a cough that does not go away
- redness in one part of your body
- warm feeling or swelling of your skin

Manufactured by:
Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936
US License Number 1244

Distributed by: Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 07936 © Novartis

For more information about ILARIS, call 1-877-452-7471 or visit www.ILARIS.com.

Kineret®, Arcalyst®, Enbrel®, Humira®, Remicade®, Simponi®, and Cimzia® are trademarks of Amgen, Regeneron, Immunex Corporation, AbbVie Biotechnology Ltd., Centocor Ortho Biotech Inc., Janssen Biotech Inc., and the UCB Group of companies, respectively.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: December 2016

T2016-102/T2016-103

December 2016/December 2016

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ilaris 150 mg powder for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial contains 150 mg of canakinumab*.

After reconstitution, each ml of solution contains 150 mg canakinumab.

* human monoclonal antibody produced in mouse myeloma Sp2/0 cells by recombinant DNA technology

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection.

The powder is white.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Periodic fever syndromes

Ilaris is indicated for the treatment of the following autoinflammatory periodic fever syndromes in adults, adolescents and children aged 2 years and older:

Cryopyrin-associated periodic syndromes

Ilaris is indicated for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) including:

- Muckle-Wells syndrome (MWS),
- Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) / chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome (CINCA),
- Severe forms of familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) / familial cold urticaria (FCU) presenting with signs and symptoms beyond cold-induced urticarial skin rash.

Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS)

Ilaris is indicated for the treatment of tumour necrosis factor (TNF) receptor associated periodic syndrome (TRAPS).

Hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)/mevalonate kinase deficiency (MKD)

Ilaris is indicated for the treatment of hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)/mevalonate kinase deficiency (MKD).

Familial Mediterranean fever (FMF)

Ilaris is indicated for the treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF). Ilaris should be given in combination with colchicine, if appropriate.

Ilaris is also indicated for the treatment of:

Still's disease

Ilaris is indicated for the treatment of active Still's disease including adult-onset Still's disease (AOSD) and systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) in patients aged 2 years and older who have

responded inadequately to previous therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and systemic corticosteroids. Ilaris can be given as monotherapy or in combination with methotrexate.

Gouty arthritis

Ilaris is indicated for the symptomatic treatment of adult patients with frequent gouty arthritis attacks (at least 3 attacks in the previous 12 months) in whom non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and colchicine are contraindicated, are not tolerated, or do not provide an adequate response, and in whom repeated courses of corticosteroids are not appropriate (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

For CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF and Still's disease, the treatment should be initiated and supervised by a specialist physician experienced in the diagnosis and treatment of the relevant indication.

For gouty arthritis, the physician should be experienced in the use of biologics and Ilaris should be administered by a healthcare professional.

After proper training in the correct injection technique, patients or their caregivers may inject Ilaris if the physician determines that it is appropriate and with medical follow-up as necessary (see section 6.6).

Posology

CAPS: Adults, adolescents and children aged 2 years and older

The recommended starting dose of Ilaris for CAPS patients is:

Adults, adolescents and children ≥ 4 years of age:

- 150 mg for patients with body weight > 40 kg
- 2 mg/kg for patients with body weight ≥ 15 kg and ≤ 40 kg
- 4 mg/kg for patients with body weight ≥ 7.5 kg and < 15 kg

Children 2 to < 4 years of age:

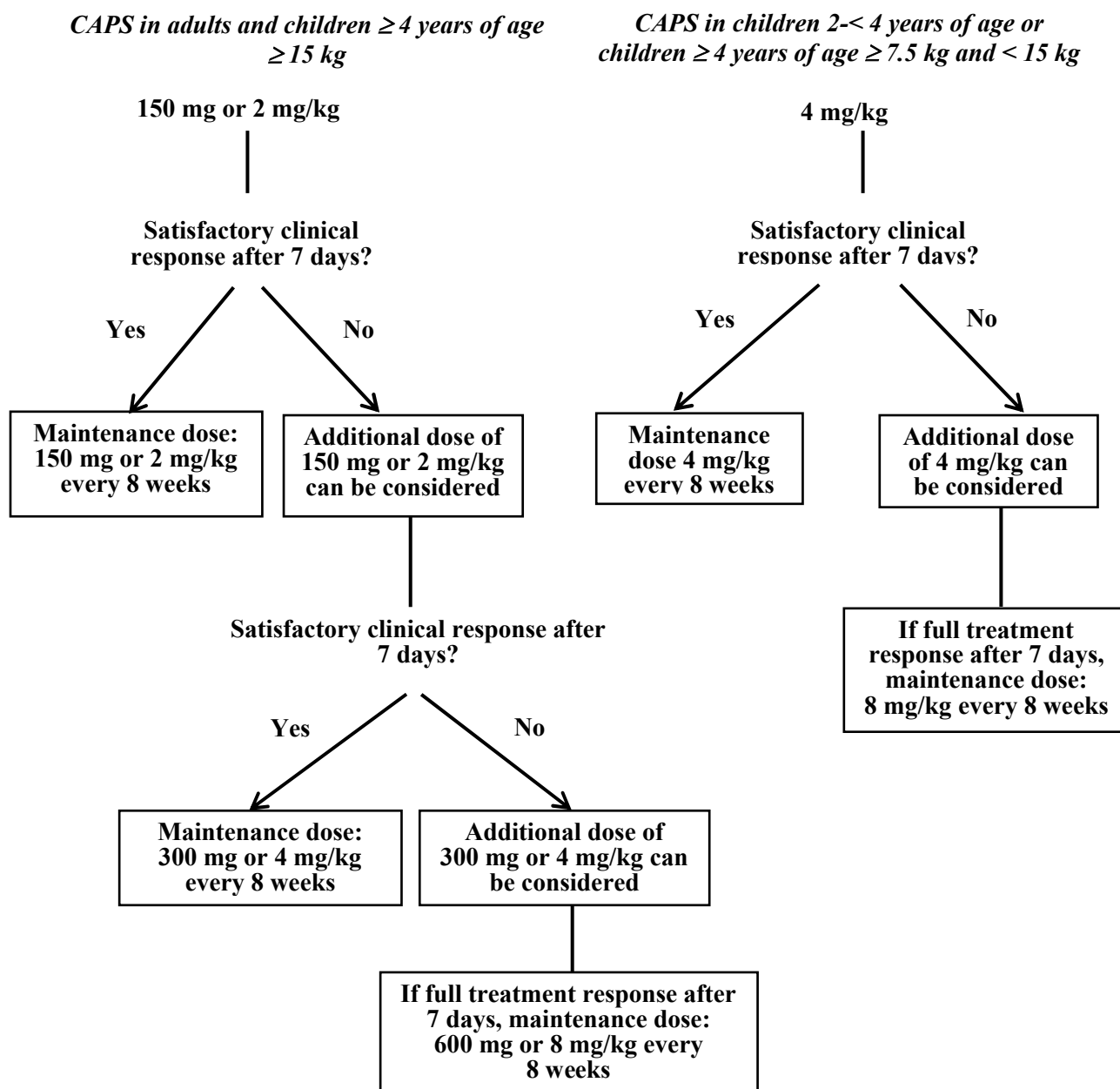
- 4 mg/kg for patients with body weight ≥ 7.5 kg

This is administered every eight weeks as a single dose via subcutaneous injection.

For patients with a starting dose of 150 mg or 2 mg/kg, if a satisfactory clinical response (resolution of rash and other generalised inflammatory symptoms) has not been achieved 7 days after treatment start, a second dose of Ilaris at 150 mg or 2 mg/kg can be considered. If a full treatment response is subsequently achieved, the intensified dosing regimen of 300 mg or 4 mg/kg every 8 weeks should be maintained. If a satisfactory clinical response has not been achieved 7 days after this increased dose, a third dose of Ilaris at 300 mg or 4 mg/kg can be considered. If a full treatment response is subsequently achieved, maintaining the intensified dosing regimen of 600 mg or 8 mg/kg every 8 weeks should be considered, based on individual clinical judgement.

For patients with a starting dose of 4 mg/kg, if a satisfactory clinical response has not been achieved 7 days after treatment start, a second dose of Ilaris 4 mg/kg can be considered. If a full treatment response is subsequently achieved, maintaining the intensified dosing regimen of 8 mg/kg every 8 weeks should be considered, based on individual clinical judgement.

Clinical experience with dosing at intervals of less than 4 weeks or at doses above 600 mg or 8 mg/kg is limited.



TRAPS, HIDS/MKD and FMF: Adults, adolescents and children aged 2 years and older

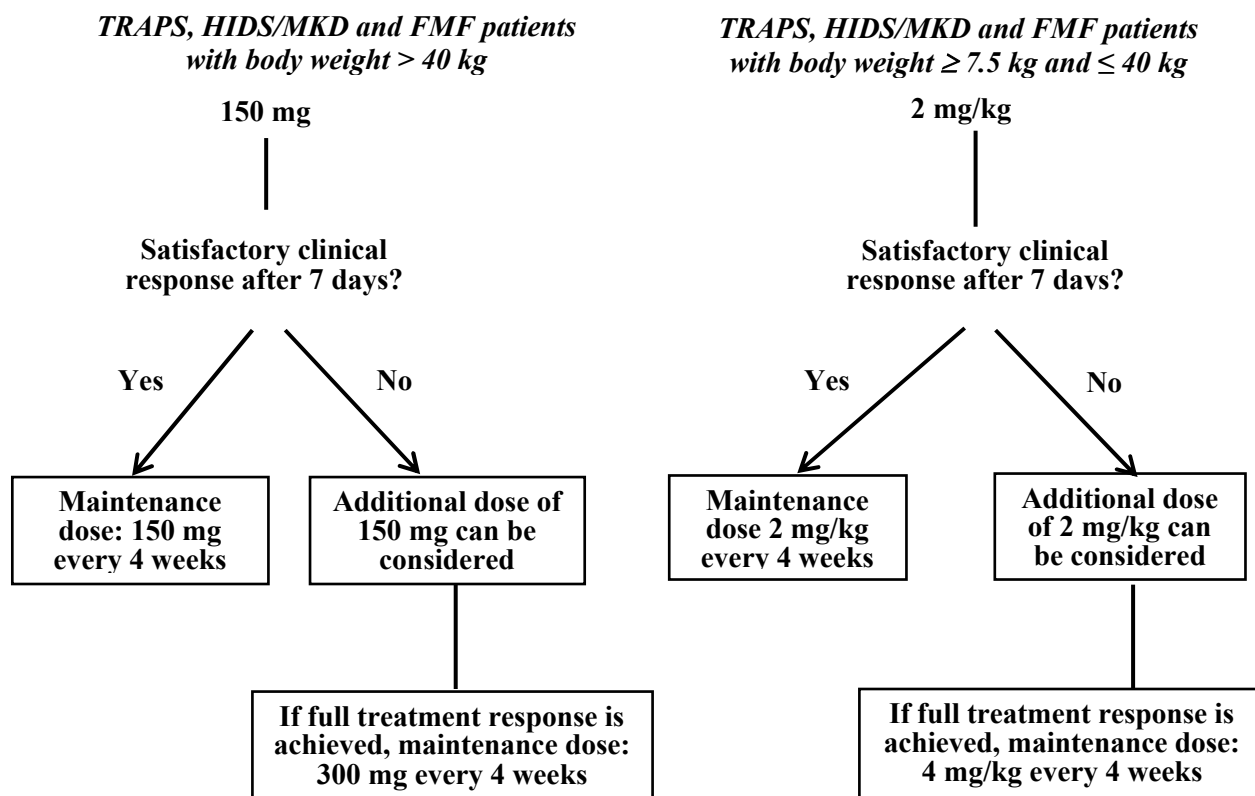
The recommended starting dose of Ilaris in TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients is:

- 150 mg for patients with body weight > 40 kg
- 2 mg/kg for patients with body weight ≥ 7.5 kg and ≤ 40 kg

This is administered every four weeks as a single dose via subcutaneous injection.

If a satisfactory clinical response has not been achieved 7 days after treatment start, a second dose of Ilaris at 150 mg or 2 mg/kg can be considered. If a full treatment response is subsequently achieved, the intensified dosing regimen of 300 mg (or 4 mg/kg for patients weighing ≤ 40 kg) every 4 weeks should be maintained.

Continued treatment with Ilaris in patients without clinical improvement should be reconsidered by the treating physician.



Still's disease (AOSD and SJIA)

The recommended dose of Ilaris for patients with Still's disease (AOSD and SJIA) with body weight ≥ 7.5 kg is 4 mg/kg (up to a maximum of 300 mg) administered every four weeks via subcutaneous injection. Continued treatment with Ilaris in patients without clinical improvement should be reconsidered by the treating physician.

Gouty arthritis

Management of hyperuricaemia with appropriate urate lowering therapy (ULT) should be instituted or optimised. Ilaris should be used as an on-demand therapy to treat gouty arthritis attacks.

The recommended dose of Ilaris for adult patients with gouty arthritis is 150 mg administered subcutaneously as a single dose during an attack. For maximum effect, Ilaris should be administered as soon as possible after the onset of a gouty arthritis attack.

Patients who do not respond to initial treatment should not be re-treated with Ilaris. In patients who respond and require re-treatment, there should be an interval of at least 12 weeks before a new dose of Ilaris may be administered (see section 5.2).

Special populations

Paediatric population

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD and FMF

The safety and efficacy of Ilaris in CAPS, TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients under 2 years of age have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

SJIA

The safety and efficacy of Ilaris in SJIA patients under 2 years of age have not been established. No recommendation on a posology can be made.

Gouty arthritis

There is no relevant use of Ilaris in the paediatric population in the indication gouty arthritis.

Elderly

No dose adjustment is required.

Hepatic impairment

Ilaris has not been studied in patients with hepatic impairment.

Renal impairment

No dose adjustment is needed in patients with renal impairment. However, clinical experience in such patients is limited.

Method of administration

For subcutaneous use.

The following are suitable injection sites: upper thigh, abdomen, upper arm or buttocks. It is recommended to select a different injection site each time the product is injected to avoid soreness. Broken skin and areas which are bruised or covered by a rash should be avoided. Injection into scar tissue should be avoided as this may result in insufficient exposure to Ilaris.

Each vial of Ilaris is for single use in a single patient, for a single dose.

For instructions on use and handling of the reconstituted solution, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active, severe infections (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections

Ilaris is associated with an increased incidence of serious infections. Therefore patients should be monitored carefully for signs and symptoms of infections during and after treatment with Ilaris. Physicians should exercise caution when administering Ilaris to patients with infections, a history of recurring infections, or underlying conditions which may predispose them to infections.

Treatment of CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF and Still's disease (AOSD and SJIA)

Ilaris should not be initiated or continued in patients during an active infection requiring medical intervention.

Treatment of gouty arthritis

Ilaris should not be administered during an active infection.

Concomitant use of Ilaris with tumour necrosis factor (TNF) inhibitors is not recommended because this may increase the risk of serious infections (see section 4.5).

Isolated cases of unusual or opportunistic infections (including aspergillosis, atypical mycobacterial infections, herpes zoster) have been reported during Ilaris treatment. The causal relationship of Ilaris to these events cannot be excluded.

In approximately 12% of CAPS patients tested with a PPD (purified protein derivative) skin test in clinical trials, follow-up testing yielded a positive test result while treated with Ilaris without clinical evidence of a latent or active tuberculosis infection.

It is unknown whether the use of interleukin-1 (IL-1) inhibitors such as Ilaris increases the risk of reactivation of tuberculosis. Before initiation of therapy, all patients must be evaluated for both active

and latent tuberculosis infection. Particularly in adult patients, this evaluation should include a detailed medical history. Appropriate screening tests (e.g. tuberculin skin test, interferon gamma release assay or chest X-ray) should be performed in all patients (local recommendations may apply). Patients must be monitored closely for signs and symptoms of tuberculosis during and after treatment with Ilaris. All patients should be instructed to seek medical advice if signs or symptoms suggestive of tuberculosis (e.g. persistent cough, weight loss, subfebrile temperature) appear during Ilaris therapy. In the event of conversion from a negative to a positive PPD test, especially in high-risk patients, alternative means of screening for a tuberculosis infection should be considered.

Neutropenia and leukopenia

Neutropenia (absolute neutrophil count [ANC] $< 1.5 \times 10^9/l$) and leukopenia have been observed with medicinal products that inhibit IL-1, including Ilaris. Treatment with Ilaris should not be initiated in patients with neutropenia or leukopenia. It is recommended that white blood cell (WBC) counts including neutrophil counts be assessed prior to initiating treatment and again after 1 to 2 months. For chronic or repeated therapies, it is also recommended to assess WBC counts periodically during treatment. If a patient becomes neutropenic or leukopenic, the WBC counts should be monitored closely and treatment discontinuation should be considered.

Malignancies

Malignancy events have been reported in patients treated with Ilaris. The risk for the development of malignancies with anti-interleukin (IL)-1 therapy is unknown.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions with Ilaris therapy have been reported. The majority of these events were mild in severity. During clinical development of Ilaris in over 2,600 patients, no anaphylactoid or anaphylactic reactions were reported. However, the risk of severe hypersensitivity reactions, which is not uncommon for injectable proteins, cannot be excluded (see section 4.3).

Hepatic function

Transient and asymptomatic cases of elevations of serum transaminases or bilirubin have been reported in clinical trials (see section 4.8).

Vaccinations

No data are available on the risk of secondary transmission of infection by live (attenuated) vaccines in patients receiving Ilaris. Therefore, live vaccines should not be given concurrently with Ilaris unless the benefits clearly outweigh the risks (see section 4.5).

Prior to initiation of Ilaris therapy it is recommended that adult and paediatric patients receive all vaccinations, as appropriate, including pneumococcal vaccine and inactivated influenza vaccine (see section 4.5).

Mutation in NLRP3 gene in CAPS patients

Clinical experience in CAPS patients without a confirmed mutation in the NLRP3 gene is limited.

Macrophage activation syndrome in patients with Still's disease

Macrophage activation syndrome (MAS) is a known, life-threatening disorder that may develop in patients with rheumatic conditions, in particular Still's disease. If MAS occurs, or is suspected, evaluation and treatment should be started as early as possible. Physicians should be attentive to symptoms of infection or worsening of Still's disease, as these are known triggers for MAS. Based on clinical trial experience, Ilaris does not appear to increase the incidence of MAS in SJIA patients, but no definitive conclusion can be made.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interactions between Ilaris and other medicinal products have not been investigated in formal studies.

An increased incidence of serious infections has been associated with administration of another IL-1

blocker in combination with TNF inhibitors. Use of Ilaris with TNF inhibitors is not recommended because this may increase the risk of serious infections.

The expression of hepatic CYP450 enzymes may be suppressed by the cytokines that stimulate chronic inflammation, such as interleukin-1 beta (IL-1 beta). Thus, CYP450 expression may be reversed when potent cytokine inhibitory therapy, such as canakinumab, is introduced. This is clinically relevant for CYP450 substrates with a narrow therapeutic index where the dose is individually adjusted. On initiation of canakinumab in patients being treated with this type of medicinal product, therapeutic monitoring of the effect or of the active substance concentration should be performed and the individual dose of the medicinal product adjusted as necessary.

No data are available on either the effects of live vaccination or the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving Ilaris. Therefore, live vaccines should not be given concurrently with Ilaris unless the benefits clearly outweigh the risks. Should vaccination with live vaccines be indicated after initiation of Ilaris treatment, the recommendation is to wait for at least 3 months after the last Ilaris injection and before the next one (see section 4.4).

The results of a study in healthy adult subjects demonstrated that a single dose of Ilaris 300 mg did not affect the induction and persistence of antibody responses after vaccination with influenza or glycosylated protein based meningococcus vaccines.

The results of a 56-week, open label study in CAPS patients aged 4 years and younger demonstrated that all patients who received non-live, standard of care childhood vaccinations developed protective antibody levels.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / Contraception in males and females

Women should use effective contraceptives during treatment with Ilaris and for up to 3 months after the last dose.

Pregnancy

There is a limited amount of data from the use of canakinumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). The risk for the foetus/mother is unknown. Women who are pregnant or who desire to become pregnant should therefore only be treated after a thorough benefit-risk evaluation.

Animal studies indicate that canakinumab crosses the placenta and is detectable in the foetus. No human data are available, but as canakinumab is an immunoglobulin of the G class (IgG1), human transplacental transfer is expected. The clinical impact of this is unknown. However, administration of live vaccines to newborn infants exposed to canakinumab *in utero* is not recommended for 16 weeks following the mother's last dose of Ilaris before childbirth. Women who received canakinumab during pregnancy should be instructed to inform the baby's healthcare professional before any vaccinations are given to their newborn infant.

Breast-feeding

It is unknown whether canakinumab is excreted in human milk. The decision whether to breast-feed during Ilaris therapy should therefore only be taken after a thorough benefit-risk evaluation.

Animal studies have shown that a murine anti-murine IL-1 beta antibody had no undesirable effects on development in nursing mouse pups and that the antibody was transferred to them (see section 5.3).

Fertility

Formal studies of the potential effect of Ilaris on human fertility have not been conducted. Canakinumab had no effect on male fertility parameters in marmosets (*C. jacchus*). A murine anti-murine IL-1 beta antibody had no undesirable effects on fertility in male or female mice (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Ilaris has minor influence on the ability to drive and use machines. Treatment with Ilaris may result in dizziness/vertigo or asthenia (see section 4.8). Patients who experience such symptoms during Ilaris treatment should wait for this to resolve completely before driving or operating machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Over 2,600 subjects including approximately 480 children (aged 2 to 17 years) have been treated with Ilaris in interventional studies in patients with CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, gouty arthritis or other IL-1 beta mediated diseases, and healthy volunteers. Serious infections have been observed. The most frequent adverse drug reactions were infections predominantly of the upper respiratory tract. No impact on the type or frequency of adverse drug reactions was seen with longer-term treatment.

Hypersensitivity reactions have been reported in patients treated with Ilaris (see sections 4.3 and 4.4).

Opportunistic infections have been reported in patients treated with Ilaris (see section 4.4).

CAPS

A total of 211 adult and paediatric CAPS patients (including FCAS/FCU, MWS, and NOMID/CINCA) have received Ilaris in interventional clinical trials. The safety of Ilaris compared with placebo was investigated in a pivotal phase III trial that consisted of an 8-week, open-label period (Part I), a 24-week, randomised, double-blind and placebo-controlled withdrawal period (Part II), and a 16-week open-label period on Ilaris (Part III). All patients were treated with Ilaris 150 mg subcutaneous or 2 mg/kg if body weight was ≥ 15 kg and ≤ 40 kg.

TRAPS, HIDS/MKD, FMF

A total of 169 adult and paediatric TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients aged 2 years and above received Ilaris in one pivotal phase III clinical trial. The safety of Ilaris compared with placebo was investigated in this trial which consisted of a 12-week screening period (Part I), and a 16-week, randomised, double-blind, placebo-controlled treatment period (Part II). Patients treated with Ilaris were treated with 150 mg subcutaneous or 2 mg/kg if body weight was ≤ 40 kg (see section 5.1).

Still's disease

A total of 324 SJIA patients aged 2 to < 20 years have received Ilaris in interventional clinical trials, including 293 patients aged 2 to < 16 years old, 21 patients aged 16 to < 18 years old and 10 patients aged 18 to < 20 years old. The safety of Ilaris compared to placebo was investigated in two pivotal Phase III studies (see section 5.1).

Gouty arthritis

More than 700 patients with gouty arthritis have been treated with Ilaris at doses from 10 mg to 300 mg in randomised, double-blind and active-controlled clinical trials of up to 24 weeks' duration. More than 250 patients have been treated with the recommended dose of 150 mg in Phase II and III trials (see section 5.1).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed according to MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse reactions are ranked by frequency category with the most common first. Frequency categories are defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1 Tabulated list of adverse reactions in CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA and gouty arthritis

MedDRA System Organ Class	All indications: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, gouty arthritis
Infections and infestations	
Very common	Respiratory tract infections (including pneumonia, bronchitis, influenza, viral infection, sinusitis, rhinitis, pharyngitis, tonsillitis, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection) Ear infection Cellulitis Gastroenteritis Urinary tract infection
Common	Vulvovaginal candidiasis
Nervous system disorders	
Common	Dizziness/vertigo
Gastrointestinal disorders	
Very common	Upper abdominal pain ¹
Uncommon	Gastro-oesophageal reflux disease ²
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	Injection site reaction
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common	Arthralgia ¹
Common	Musculoskeletal pain ¹ Back pain ²
General disorders and administration site conditions	
Common	Fatigue/asthenia ²
Investigations	
Very common	Creatinine renal clearance decreased ^{1,3} Proteinuria ^{1,4} Leukopenia ^{1,5}
Common	Neutropenia ⁵
Uncommon	Platelet count decreased ⁵
¹ In SJIA ² In gouty arthritis ³ Based on estimated creatinine clearance, most were transient ⁴ Most represented transient trace to 1+ positive urinary protein by dipstick ⁵ See further information below	

In a subset of young adult SJIA patients aged 16 to 20 years (n=31), the safety profile of Ilaris was consistent with what was observed in SJIA patients less than 16 years of age. The safety profile in AOSD patients is expected to be similar to SJIA patients based on literature reports.

Description of selected adverse reactions

Long-term data and laboratory abnormalities in CAPS patients

During clinical trials with Ilaris in CAPS patients mean values for haemoglobin increased and those for white blood cell, neutrophils and platelets decreased.

Elevations of transaminases have been observed rarely in CAPS patients.

Asymptomatic and mild elevations of serum bilirubin have been observed in CAPS patients treated with Ilaris without concomitant elevations of transaminases.

In the long-term, open-label studies with dose escalation, events of infections (gastroenteritis, respiratory tract infection, upper respiratory tract infection), vomiting and dizziness were more frequently reported in the 600 mg or 8 mg/kg dose group than in other dose groups.

Laboratory abnormalities in TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients

Neutrophils

Although $\geq$ Grade 2 reductions in neutrophil count occurred in 6.5% of patients (common) and Grade 1 reductions occurred in 9.5% of patients, the reductions are generally transient and neutropenia-associated infection has not been identified as an adverse reaction.

Platelets

Although reductions in platelet count ($\geq$ Grade 2) occurred in 0.6% of patients, bleeding has not been identified as an adverse reaction. Mild and transient Grade 1 reduction in platelets occurred in 15.9% of patients without any associated bleeding adverse events.

Laboratory abnormalities in SJIA patients

Haematology

In the overall SJIA programme, transient decreased white blood cell (WBC) counts $\leq 0.8 \times$ LLN were reported in 33 patients (16.5%).

In the overall SJIA programme, transient decreases in absolute neutrophil count (ANC) to less than $1 \times 10^9/l$ were reported in 12 patients (6.0%).

In the overall SJIA programme, transient decreases in platelet counts ($< LLN$) were observed in 19 patients (9.5%).

ALT/AST

In the overall SJIA programme, high ALT and/or AST $> 3 \times$ upper limit of normal (ULN) were reported in 19 patients (9.5%).

Laboratory abnormalities in gouty arthritis patients

Haematology

Decreased white blood cell counts (WBC) $\leq 0.8 \times$ lower limit of normal (LLN) were reported in 6.7% of patients treated with Ilaris compared to 1.4% treated with triamcinolone acetonide. Decreases in absolute neutrophil counts (ANC) to less than $1 \times 10^9/l$ were reported in 2% of patients in the comparative trials. Isolated cases of ANC counts $< 0.5 \times 10^9/l$ were also observed (see section 4.4).

Mild ($< LLN$ and $> 75 \times 10^9/l$) and transient decreases in platelet counts were observed at a higher incidence (12.7%) with Ilaris in the active-controlled clinical studies versus the comparator (7.7%) in gouty arthritis patients.

Uric acid

Increases in uric acid level (0.7 mg/dl at 12 weeks and 0.5 mg/dl at 24 weeks) were observed after Ilaris treatment in comparative trials in gouty arthritis. In another study, among patients who were starting on ULT, increases in uric acid were not observed. Uric acid increases were not observed in clinical trials in non-gouty arthritis populations (see section 5.1).

ALT/AST

Mean and median increases in alanine transaminase (ALT) of 3.0 U/l and 2.0 U/l, respectively, and in aspartate transaminase (AST) of 2.7 U/l and 2.0 U/l, respectively, from baseline to end of study were seen in the Ilaris-treated groups versus the triamcinolone acetonide-treated group(s), however the incidence of clinically significant changes ($\geq 3 \times$ the upper limit of normal) was greater for patients treated with triamcinolone acetonide (2.5% for both AST and ALT) compared with Ilaris-treated patients (1.6% for ALT and 0.8% for AST).

Triglycerides

In active-controlled gouty arthritis trials, there was a mean increase in triglycerides of 33.5 mg/dl in Ilaris-treated patients compared with a modest decrease of -3.1 mg/dl with triamcinolone acetonide. The incidence of patients with triglyceride elevations $> 5 \times$ upper limit of normal (ULN) was 2.4% with Ilaris and 0.7% with triamcinolone acetonide. The clinical significance of this observation is

unknown.

Long term data from observational study

A total of 243 CAPS patients (85 paediatric patients aged ≥ 2 to ≤ 17 years and 158 adult patients aged ≥ 18 years) were treated with Ilaris in routine clinical practice in a long-term registry study (mean of 3.8 years of Ilaris exposure). The safety profile of Ilaris observed following long-term treatment in this setting was consistent with what has been observed in interventional studies in CAPS patients.

Paediatric population

There were 80 paediatric CAPS patients (2-17 years of age) who received canakinumab in the interventional studies. Overall, there were no clinically meaningful differences in the safety and tolerability profile of Ilaris in paediatric patients compared to the overall CAPS population (comprised of adult and paediatric patients, N=211), including the overall frequency and severity of infectious episodes. Infections of the upper respiratory tract were the most frequently reported infection events.

Additionally, 6 paediatric patients under the age of 2 years were evaluated in a small open-label clinical study. The safety profile of Ilaris appeared similar to that in patients aged 2 years and above.

There were 102 TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients (2-17 years of age) who received canakinumab in a 16-week study. Overall, there were no clinically meaningful differences in the safety and tolerability profile of canakinumab in paediatric patients compared to the overall population.

Elderly population

There is no significant difference in safety profile observed in patients ≥ 65 years of age.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

Reported experience with overdose is limited. In early clinical trials, patients and healthy volunteers received doses as high as 10 mg/kg, administered intravenously or subcutaneously, without evidence of acute toxicity.

In case of overdose, it is recommended for the patient to be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, interleukin inhibitors, ATC code: L04AC08

Mechanism of action

Canakinumab is a human monoclonal anti-human interleukin-1 beta (IL-1 beta) antibody of the IgG1/ κ isotype. Canakinumab binds with high affinity specifically to human IL-1 beta and neutralises the biological activity of human IL-1 beta by blocking its interaction with IL-1 receptors, thereby preventing IL-1 beta-induced gene activation and the production of inflammatory mediators.

Pharmacodynamic effects

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD and FMF

In clinical studies, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients who have uncontrolled over-production of IL-1 beta show a rapid and sustained response to therapy with canakinumab, i.e.

laboratory parameters such as high C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA), high neutrophil and platelet counts, and leukocytosis rapidly returned to normal.

Still's disease (AOSD and SJIA)

Adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis are severe autoinflammatory diseases, driven by innate immunity by means of pro-inflammatory cytokines, a key one being IL-1-beta.

Common features of AOSD and SJIA include fever, rash, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, polyserositis and arthritis. Treatment with canakinumab resulted in a rapid and sustained improvement of both the articular and the systemic features of SJIA with significant reduction of the number of inflamed joints, prompt resolution of fever and reduction of acute phase reactants in the majority of patients (see Clinical efficacy and safety).

Gouty arthritis

A gouty arthritis attack is caused by urate (monosodium urate monohydrate) crystals in the joint and surrounding tissue, which trigger resident macrophages to produce IL-1 beta via the "NALP3 inflammasome" complex. Activation of macrophages and concomitant over-production of IL-1 beta results in an acute painful inflammatory response. Other activators of the innate immune system, such as endogenous agonists of toll-like receptors, may contribute to the transcriptional activation of the IL-1 beta gene, initiating a gouty arthritis attack. Following canakinumab treatment, the inflammatory markers CRP or SAA and signs of acute inflammation (e.g. pain, swelling, redness) in the affected joint subside rapidly.

Clinical efficacy and safety

CAPS

The efficacy and safety of Ilaris have been demonstrated in patients with varying degrees of disease severity and different CAPS phenotypes (including FCAS/FCU, MWS, and NOMID/CINCA). Only patients with confirmed NLRP3 mutation were included in the pivotal study.

In the Phase I/II study, treatment with Ilaris had a rapid onset of action, with disappearance or clinically significant improvement of symptoms within one day after dosing. Laboratory parameters such as high CRP and SAA, high neutrophils and platelet counts normalised rapidly within days of Ilaris injection.

The pivotal study consisted of a 48-week three-part multicentre study, i.e. an 8-week open-label period (Part I), a 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal period (Part II), followed by a 16-week open-label period (Part III). The aim of the study was to assess efficacy, safety, and tolerability of Ilaris (150 mg or 2 mg/kg every 8 weeks) in patients with CAPS.

- Part I: A complete clinical and biomarker response to Ilaris (defined as composite of physician's global assessment on autoinflammatory and on skin disease $\leq$ minimal and CRP or SAA values < 10 mg/litre) was observed in 97% of patients and appeared within 7 days of initiation of treatment. Significant improvements were seen in physician's clinical assessment of autoinflammatory disease activity: global assessment of autoinflammatory disease activity, assessment of skin disease (urticarial skin rash), arthralgia, myalgia, headache/migraine, conjunctivitis, fatigue/malaise, assessment of other related symptoms, and patient's assessment of symptoms.
- Part II: In the withdrawal period of the pivotal study, the primary endpoint was defined as the proportion of patients with a disease relapse/flare: none (0%) of the patients randomised to Ilaris flared, compared with 81% of the patients randomised to placebo.
- Part III: Patients treated with placebo in Part II who flared regained and maintained clinical and serological response following entry into the open-label Ilaris extension.

Table 2 Tabulated summary of efficacy in Phase III trial, pivotal placebo-controlled

withdrawal period (Part II)

Phase III trial, pivotal placebo-controlled withdrawal period (Part II)			
	Ilaris N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	p-value
Primary endpoint (flare)			
Proportion of patients with disease flare in Part II	0 (0%)	13 (81%)	< 0.001
Inflammatory markers*			
C-reactive protein, mg/l	1.10 (0.40)	19.93 (10.50)	< 0.001
Serum amyloid A, mg/l	2.27 (-0.20)	71.09 (14.35)	0.002
* mean (median) change from beginning of Part II			

Two open-label, uncontrolled, long-term phase III studies were performed. One was a safety, tolerability, and efficacy study of canakinumab in patients with CAPS. The total treatment duration ranged from 6 months to 2 years. The other was an open-label study with canakinumab to evaluate the efficacy and safety in Japanese CAPS patients for 24 weeks, with an extension phase up to 48 weeks. The primary objective was to assess the proportion of patients who were free of relapse at week 24, including those patients whose dose was increased.

In the pooled efficacy analysis for these two studies, 65.6% of patients who had not previously been treated with canakinumab achieved complete response at 150 mg or 2 mg/kg, while 85.2% of patients achieved complete response at any dose. Of the patients treated with 600 mg or 8 mg/kg (or even higher), 43.8% achieved complete response. Fewer patients aged 2 to < 4 years achieved complete response (57.1%) than older paediatric and adult patients. Of the patients who had achieved a complete response, 89.3% maintained response without relapsing.

Experience from individual patients who achieved a complete response following dose escalation to 600 mg (8 mg/kg) every 8 weeks suggests that a higher dose may be beneficial in patients not achieving complete response or not maintaining complete response with the recommended doses (150 mg or 2 mg/kg for patients ≥ 15 kg and ≤ 40 kg). An increased dose was administered more frequently to patients aged 2 to < 4 years and to patients with NOMID/CINCA symptoms compared with FCAS or MWS.

A 6-year observational registry study was conducted to provide data on the long-term safety and effectiveness of Ilaris treatment in paediatric and adult CAPS patients in routine clinical practice. The study included 243 CAPS patients (including 85 patients less than 18 years of age). Disease activity was rated as absent or mild/moderate in more than 90% of patients at all post-baseline time points in the study, and median serological markers of inflammation (CRP and SAA) were normal (< 10 mg/litre) at all post-baseline time points. Although approximately 22% of patients receiving Ilaris required dose adjustment, only a small percentage of patients (1.2%) discontinued Ilaris due to lack of therapeutic effect.

Paediatric population

The CAPS interventional trials with Ilaris included a total of 80 paediatric patients with an age range from 2 to 17 years (approximately half of them treated on an mg/kg basis). Overall, there were no clinically meaningful differences in the efficacy, safety and tolerability profile of Ilaris in paediatric patients compared to the overall CAPS population. The majority of paediatric patients achieved improvement in clinical symptoms and objective markers of inflammation (e.g. SAA and CRP).

A 56-week, open-label study was conducted to assess the efficacy, safety and tolerability of Ilaris in paediatric CAPS patients ≤ 4 years of age. Seventeen patients (including 6 patients under the age of 2 years) were evaluated, using weight-based starting doses of 2-8 mg/kg. The study also evaluated the effect of canakinumab on the development of antibodies to standard childhood vaccines. No differences in safety or efficacy were observed in patients under the age of 2 years compared with

patients aged 2 years and above. All patients who received non-live, standard of care childhood vaccinations (N=7) developed protective antibody levels.

TRAPS, HIDS/MKD and FMF

The efficacy and safety of Ilaris for the treatment of TRAPS, HIDS/MKD and FMF were demonstrated in a single, pivotal, phase III, 4-part study (N2301) consisting of three separate disease cohorts.

- Part I: Patients in each disease cohort aged 2 years and older entered a 12-week screening period during which they were evaluated for the onset of disease flare.
- Part II: Patients at flare onset were randomised into a 16-week double-blind, placebo-controlled treatment period during which they received either 150 mg Ilaris (2 mg/kg for patients with body weight ≤ 40 kg) subcutaneous (s.c.) or placebo every 4 weeks. Patients > 28 days but < 2 years of age were allowed to enter the study directly into an open-arm of Part II as non-randomised patients (and were excluded from the primary efficacy analysis).
- Part III: Patients who completed 16 weeks of treatment and were classified as responders were re-randomised into a 24-week, double-blind withdrawal period during which they received Ilaris 150 mg (2 mg/kg for patients ≤ 40 kg) s.c. or placebo every 8 weeks.
- Part IV: All Part III patients treated with Ilaris were eligible to enter into a 72-week open-label treatment extension period.

A total of 185 patients aged 28 days and above were enrolled and a total of 181 patients aged 2 years and above were randomised in part II of the study.

The primary efficacy endpoint of the randomised treatment period (Part II) was the proportion of responders within each cohort who had resolution of their index disease flare at day 15 and did not experience a new flare during the remainder of the 16-week treatment period (defined as complete response). Resolution of the index disease flare was defined as having a Physician's Global Assessment (PGA) of Disease Activity score < 2 ("minimal or no disease") and CRP within normal range (≤ 10 mg/l) or reduction $\geq 70\%$ from baseline. A new flare was defined as a PGA score ≥ 2 ("mild, moderate, or severe disease") and CRP ≥ 30 mg/l. Secondary endpoints, all based on week 16 results (end of Part II), included the proportion of patients who achieved a PGA score of < 2 , the proportion of patients with serological remission (defined as CRP ≤ 10 mg/l), and the proportion of patients with a normalised SAA level (defined as SAA ≤ 10 mg/l).

For the primary efficacy endpoint, Ilaris was superior to placebo for all three disease cohorts. Ilaris also demonstrated superior efficacy compared to placebo on the secondary endpoints of PGA < 2 and CRP ≤ 10 mg/l in all three cohorts. Higher proportions of patients had normalised SAA (≤ 10 mg/l) at week 16 with Ilaris treatment compared to placebo in all three cohorts, with a statistically significant difference observed in TRAPS patients (see Table 3 with study results below).

Table 3 Tabulated summary of efficacy in Phase III trial, pivotal, randomised, placebo-controlled treatment period (Part II)

Phase III trial, pivotal, randomised placebo-controlled treatment period (Part II)			
	Ilaris n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-value
Primary endpoint (disease flare) - Proportion of patients who had index disease flare resolution at day 15 and did not experience a new flare during the remainder of the 16-week treatment period			
FMF	19/31 (61.29)	2/32 (6.25)	< 0.0001*
HIDS/MKD	13/37 (35.14)	2/35 (5.71)	0.0020*
TRAPS	10/22 (45.45)	2/24 (8.33)	0.0050*
Secondary endpoints (disease and inflammatory markers)			
Physician Global Assessment < 2			
FMF	20/31 (64.52)	3/32 (9.38)	< 0.0001**
HIDS/MKD	17/37 (45.95)	2/35 (5.71)	0.0006**
TRAPS	10/22 (45.45)	1/24 (4.17)	0.0028**
C-reactive protein ≤ 10 mg/l			
FMF	21/31 (67.74)	2/32 (6.25)	< 0.0001**
HIDS/MKD	15/37 (40.54)	2/35 (5.71)	0.0010**
TRAPS	8/22 (36.36)	2/24 (8.33)	0.0149**
Serum amyloid A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25.81)	0/32 (0.00)	0.0286
HIDS/MKD	5/37 (13.51)	1/35 (2.86)	0.0778
TRAPS	6/22 (27.27)	0/24 (0.00)	0.0235**
n=number of responders; N=number of evaluable patients			
* indicates statistical significance (one-sided) at the 0.025 level based on Fisher exact test			
** Indicates statistical significance (one-sided) at the 0.025 level based on the logistic regression model with treatment group and baseline PGA, CRP or SAA respectively, as explanatory variables for each cohort			

Up-titration

In Part II of the study, patients treated with Ilaris who had persistent disease activity received an additional dose of 150 mg (or 2 mg/kg for patients ≤ 40 kg) within the first month. This additional dose could be provided as early as 7 days after the first treatment dose. All up-titrated patients remained at the increased dose of 300 mg (or 4 mg/kg for patients ≤ 40 kg) every 4 weeks.

In an exploratory analysis of the primary endpoint, it was observed that in patients with an inadequate response after the first dose, an up-titration within the first month to a dose of 300 mg (or 4 mg/kg) every 4 weeks further improved flare control, reduced disease activity and normalised CRP and SAA levels.

Paediatric patients:

Two non-randomised HIDS/MKD patients aged > 28 days but < 2 years were included in the study and received canakinumab. One patient had resolution of index flare by day 15 after receiving one single dose of canakinumab 2 mg/kg, but discontinued treatment after this first dose due to serious adverse events (pancytopenia and hepatic failure). This patient presented at study entry with a history of immune thrombocytopenic purpura and an active medical condition of abnormal hepatic function. The second patient received a starting dose of canakinumab 2 mg/kg and an add-on dose of 2 mg/kg at week 3, and was up-titrated at week 5 to receive a dose of 4 mg/kg administered every 4 weeks until the end of Part II of the study. Resolution of disease flare was achieved by week 5 and the patient had not experienced any new flare at the end of Part II of the study (week 16).

Still's disease

SJIA

The efficacy of Ilaris for the treatment of active SJIA was assessed in two pivotal studies (G2305 and G2301). Patients enrolled were aged 2 to < 20 years (mean age of 8.5 years and mean disease duration of 3.5 years at baseline) and had active disease defined as ≥ 2 joints with active arthritis, fever and

elevated CRP.

Study G2305

Study G2305 was a randomised, double-blind, placebo-controlled, 4-week study assessing the short-term efficacy of Ilaris in 84 patients randomised to receive a single dose of 4 mg/kg (up to 300 mg) Ilaris or placebo. The primary objective was the proportion of patients at day 15 who achieved a minimum 30% improvement in the paediatric American College of Rheumatology (ACR) response criterion adapted to include absence of fever. Ilaris treatment improved all paediatric ACR response scores as compared to placebo at days 15 and 29 (Table 4).

Table 4 Paediatric ACR response and disease status at days 15 and 29

	Day 15		Day 29	
	Ilaris N=43	Placebo N=41	Ilaris N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Inactive disease	33%	0%	30%	0%
Treatment difference for all ACR scores was significant ($p \leq 0.0001$)				

Results for the components of the adapted paediatric ACR which included systemic and arthritic components, were consistent with the overall ACR response results. At day 15, the median change from baseline in the number of joints with active arthritis and limited range of motion were -67% and -73% for Ilaris (N=43), respectively, compared to a median change of 0% and 0% for placebo (N=41). The mean change in patient pain score (0-100 mm visual analogue scale) at day 15 was -50.0 mm for Ilaris (N=43), as compared to +4.5 mm for placebo (N=25). The mean change in pain score among Ilaris treated patients was consistent at day 29.

Study G2301

Study G2301 was a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal study of flare prevention by Ilaris. The study consisted of two parts with two independent primary endpoints (successful steroid taper and time to flare). In Part I (open label) 177 patients were enrolled and received 4 mg/kg (up to 300 mg) Ilaris administered every 4 weeks for up to 32 weeks. Patients in Part II (double-blind) received either Ilaris 4 mg/kg or placebo every 4 weeks until 37 flare events occurred.

Corticosteroid dose tapering:

Of the total 128 patients who entered Part I taking corticosteroids, 92 attempted corticosteroid tapering. Fifty-seven (62%) of the 92 patients who attempted to taper were able to successfully taper their corticosteroid dose and 42 (46%) discontinued corticosteroids.

Time to flare:

Patients taking Ilaris in Part II had a 64% reduced risk of a flare event as compared to the placebo group (hazard ratio of 0.36; 95% CI: 0.17 to 0.75; $p=0.0032$). Sixty-three of the 100 patients entering Part II, whether assigned to placebo or canakinumab, did not experience a flare over the observation period (up to a maximum of 80 weeks).

Health-related and quality of life outcomes in studies G2305 and G2301

Treatment with Ilaris resulted in clinically relevant improvements in patients' physical function and quality of life. In study G2305, the Childhood Health Assessment Questionnaire Least Squares means improvement was 0.69 for Ilaris vs placebo representing 3.6 times the minimal clinically important difference of 0.19 ($p=0.0002$). The median improvement from baseline to end of Part I of study G2301 was 0.88 (79%). Statistically significant improvements in the Child Health Questionnaire-PF50 scores were reported for Ilaris vs placebo in study G2305 (physical $p=0.0012$; psychosocial well-being $p=0.0017$).

Pooled efficacy analysis

Data from the first 12 weeks of Ilaris treatment from studies G2305, G2301 and the extension study were pooled to assess maintenance of efficacy. These data showed similar improvements from baseline to week 12 in the adapted paediatric ACR responses and its components to those observed in the placebo controlled study (G2305). At week 12, the adapted paediatric ACR30, 50, 70, 90 and 100 responses were: 70%, 69%, 61%, 49% and 30%, respectively and 28% of patients had inactive disease (N=178).

The efficacy observed in the studies G2305 and G2301 was maintained in the ongoing, open-label long-term extension study (data available through median of 49 weeks of follow-up). In this study, 25 patients who had a strong ACR response for a minimum of 5 months reduced their Ilaris dose to 2 mg/kg every 4 weeks and maintained a paediatric ACR100 response throughout the time the reduced dose was given (median 32 weeks, 8-124 weeks).

Although limited, evidence from the clinical trials suggests that patients not responding to tocilizumab or anakinra, may respond to canakinumab.

SJIA in young adults and AOSD

Efficacy of Ilaris in a subset of young adult SJIA patients aged 16 to 20 years was consistent with the efficacy observed for patients less than 16 years of age. The efficacy profile in AOSD patients is expected to be similar to SJIA patients based on literature reports.

Gouty arthritis

The efficacy of Ilaris for the treatment of acute gouty arthritis attacks was demonstrated in two multicentre, randomised, double-blind, active-controlled studies in patients with frequent gouty arthritis (≥ 3 attacks in the previous 12 months) unable to use NSAIDs or colchicine (due to contraindication, intolerance or lack of efficacy). The studies were 12 weeks followed by 12-week double-blind extension. A total of 225 patients were treated with subcutaneous Ilaris 150 mg and 229 patients were treated with intramuscular triamcinolone acetonide (TA) 40 mg at study entry, and when experiencing a new attack thereafter. The mean number of gouty arthritis attacks in the previous 12 months was 6.5. Over 85% of patients had comorbidity, including hypertension (60%), diabetes (15%), ischaemic heart disease (12%), and stage ≥ 3 chronic kidney disease (25%). Approximately one-third of the patients enrolled (76 [33.8%] in the Ilaris group and 84 [36.7%] in the triamcinolone acetonide group) had documented inability (intolerance, contraindication or lack of response) to use both NSAIDs and colchicine. Concomitant treatment with ULTs was reported by 42% of patients at entry.

The co-primary endpoints were: (i) gouty arthritis pain intensity (visual analogue scale, VAS) at 72 hours post-dose, and (ii) time to first new gouty arthritis attack.

For the overall study population, pain intensity was statistically significantly lower for Ilaris 150 mg compared with triamcinolone acetonide at 72 hours. Ilaris also reduced the risk of subsequent attacks (see Table 5).

Efficacy results in a subgroup of patients unable to use both NSAIDs and colchicine and who were on ULT, failed ULT or had a contraindication to ULT (N=101) were consistent with the overall study population with a statistically significant difference compared to triamcinolone acetonide in pain intensity at 72 hours (-10.2 mm, $p=0.0208$) and in reduction of risk of subsequent attacks (Hazard ratio 0.39, $p=0.0047$ at 24 weeks).

Efficacy results for a more stringent subgroup limited to current users of ULT (N=62) are presented in Table 5. Treatment with Ilaris induced a reduction of pain and reduced the risk of subsequent attacks in patients using ULT and unable to use both NSAIDs and colchicine, although the observed treatment difference compared to triamcinolone acetonide was less pronounced than with the overall study population.

Table 5 Efficacy for the overall study population and in a subgroup of patients currently using ULT and unable to use both NSAIDs and colchicine

Efficacy endpoint	Overall study population; N=454	Unable to use both NSAIDs and colchicine; on ULT N=62
Treatment of gouty arthritis attacks as measured by pain intensity (VAS) at 72 h		
Least Squares mean estimated difference to triamcinolone acetonide	-10.7	-3.8
CI	(-15.4, -6.0)	(-16.7, 9.1)
p-value, 1-sided	p < 0.0001*	p=0.2798
Risk reduction of subsequent gouty arthritis attacks as measured by time to first new flare (24 weeks)		
Hazard ratio to triamcinolone acetonide	0.44	0.71
CI	(0.32, 0.60)	(0.29, 1.77)
p-value, 1-sided	p < 0.0001*	p=0.2337
* Denotes significant p-value ≤ 0.025		

Safety results showed an increased incidence of adverse events for canakinumab compared to triamcinolone acetonide, with 66% vs 53% of patients reporting any adverse event and 20% vs 10% of patients reporting an infection adverse event over 24 weeks.

Elderly population

Overall, the efficacy, safety and tolerability profile of Ilaris in elderly patients ≥ 65 years of age was comparable to patients < 65 years of age.

Patients on urate lowering therapy (ULT)

In clinical studies, Ilaris has been safely administered with ULT. In the overall study population, patients on ULT had a less pronounced treatment difference in both pain reduction and reduction in the risk of subsequent gouty arthritis attacks compared to patients not on ULT.

Immunogenicity

Antibodies against Ilaris were observed in approximately 1.5%, 3% and 2% of the patients treated with Ilaris for CAPS, SJIA and gouty arthritis, respectively. No neutralising antibodies were detected. No apparent correlation of antibody development to clinical response or adverse events was observed.

There were no antibodies against Ilaris observed in TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients treated with doses of 150 mg and 300 mg over 16 weeks of treatment.

Paediatric population

The Marketing Authorisation Holder has completed four Paediatric Investigation Plans for Ilaris (for CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD and TRAPS respectively). This product information has been updated to include the results of studies with Ilaris in the paediatric population.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Ilaris in all subsets of the paediatric population in gouty arthritis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

CAPS

Absorption

The peak serum canakinumab concentration (C_{max}) occurred approximately 7 days following single subcutaneous administration of 150 mg in adult CAPS patients. The mean terminal half-life was 26 days. Mean values for C_{max} and AUC_{inf} after a single subcutaneous dose of 150 mg in a typical

adult CAPS patient (70 kg) were 15.9 µg/ml and 708 µg*d/ml. The absolute bioavailability of subcutaneously administered canakinumab was estimated to be 66%. Exposure parameters (such as AUC and C_{max}) increased in proportion to dose over the dose range of 0.30 to 10.0 mg/kg given as intravenous infusion or from 150 to 600 mg as subcutaneous injection. Predicted steady-state exposure values ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) after 150 mg subcutaneous administration (or 2 mg/kg, respectively) every 8 weeks were slightly higher in the weight category 40-70 kg (6.6 µg/ml, 24.3 µg/ml, 767 µg*d/ml) compared to the weight categories < 40 kg (4.0 µg/ml, 19.9 µg/ml, 566 µg*d/ml) and > 70 kg (4.6 µg/ml, 17.8 µg/ml, 545 µg*d/ml). The expected accumulation ratio was 1.3-fold following 6 months of subcutaneous administration of 150 mg canakinumab every 8 weeks.

Distribution

Canakinumab binds to serum IL-1 beta. The distribution volume (V_{ss}) of canakinumab varied according to body weight. It was estimated to be 6.2 litres in a CAPS patient of body weight 70 kg.

Elimination

The apparent clearance (CL/F) of canakinumab increases with body weight. It was estimated to be 0.17 l/d in a CAPS patient of body weight 70 kg and 0.11 l/d in a SJIA patient of body weight 33 kg. After accounting for body weight differences, no clinically significant differences in the pharmacokinetic properties of canakinumab were observed between CAPS and SJIA patients.

There was no indication of accelerated clearance or time-dependent change in the pharmacokinetic properties of canakinumab following repeated administration. No gender or age-related pharmacokinetic differences were observed after correction for body weight.

TRAPS, HIDS/MKD and FMF

Bioavailability in TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients has not been determined independently. Apparent clearance (CL/F) in the TRAPS, HIDS/MKD and FMF population at body weight of 55 kg (0.14 l/d) was comparable to CAPS population at body weight of 70 kg (0.17 l/d). The apparent volume of distribution (V/F) was 4.96 l at body weight of 55 kg.

After repeated subcutaneous administration of 150 mg every 4 weeks, canakinumab minimal concentration at week 16 (C_{min}) was estimated to be 15.4 ± 6.6 µg/ml. The estimated steady state AUC_{tau} was 636.7 ± 260.2 µg*d/ml.

Still's disease (AOSD and SJIA)

Bioavailability in SJIA patients has not been determined independently. Apparent clearance per kg body weight (CL/F per kg) was comparable between the SJIA and CAPS population (0.004 l/d per kg). The apparent volume of distribution per kg (V/F per kg) was 0.14 l/kg.

After repeated administration of 4 mg/kg every 4 weeks the accumulation ratio of canakinumab was 1.6 fold in SJIA patients. Steady state was reached after 110 days. The overall predicted mean ($\pm$ SD) for $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ and $AUC_{ss,4w}$ were 14.7 ± 8.8 µg/ml, 36.5 ± 14.9 µg/ml and 696.1 ± 326.5 µg*d/ml, respectively.

The $AUC_{ss,4w}$ in each age group was 692, 615, 707 and 742 µg*d/ml for 2-3, 4-5, 6-11, and 12-19 years old, respectively. When stratified by weight, a lower (30-40%) median of exposure for $C_{min,ss}$ (11.4 vs 19 µg/ml) and AUC_{ss} (594 vs 880 µg*d/ml) for the lower bodyweight category (≤ 40 kg) vs the higher bodyweight category (> 40 kg) was observed.

Based on the population pharmacokinetic modelling analysis, the pharmacokinetics of canakinumab in young adult SJIA patients aged 16 to 20 years were similar to those in patients less than 16 years of age. Predicted canakinumab steady state exposures at a dose level of 4 mg/kg (maximum 300 mg) in patients over the age of 20 years were comparable to those in SJIA patients younger than 20 years of age.

Gouty arthritis population

Bioavailability in gouty arthritis patients has not been determined independently. Apparent clearance

per kg body weight (CL/F per kg) was comparable between the gouty arthritis and CAPS population (0.004 l/d/kg). Mean exposure in a typical gouty arthritis patient (93 kg) after a single subcutaneous 150 mg dose (C_{max} : 10.8 µg/ml and AUC_{inf} : 495 µg*d/ml) was lower than in a typical 70 kg CAPS patient (15.9 µg/ml and 708 µg*d/ml). This is consistent with the observed increase in CL/F with body weight.

The expected accumulation ratio was 1.1-fold following subcutaneous administration of 150 mg canakinumab every 12 weeks.

Paediatric population

Peak concentrations of canakinumab occurred between 2 to 7 days (T_{max}) following single subcutaneous administration of canakinumab 150 mg or 2 mg/kg in paediatric patients 4 years of age and older. The terminal half-life ranged from 22.9 to 25.7 days, similar to the pharmacokinetic properties observed in adults. Based on the population pharmacokinetic modelling analysis, the pharmacokinetics of canakinumab in children aged 2 to < 4 years were similar to those in patients 4 years of age and older. Subcutaneous absorption rate was estimated to decrease with age and appeared to be fastest in the youngest patients. Accordingly, T_{max} was shorter (3.6 days) in younger SJIA patients (2-3 years) compared to older SJIA patients (12-19 years; T_{max} 6 days). Bioavailability (AUC_{ss}) was not affected.

An additional pharmacokinetics analysis showed that the pharmacokinetics of canakinumab in 6 paediatric CAPS patients under the age of 2 years were similar to the pharmacokinetics in paediatric patients 2-4 years of age. Based on the population pharmacokinetic modelling analysis, the expected exposures after a dose of 2 mg/kg were comparable across the CAPS paediatric age groups, but were approximately 40% lower in paediatric patients of very low body weight (e.g. 10 kg) than in adult patients (150 mg dose). This is consistent with the observations of higher exposure in higher body weight groups in CAPS patients.

In TRAPS, HIDS/MKD and FMF, exposure parameters (trough concentrations) were comparable across age groups from 2 to < 20 years old following subcutaneous administration of canakinumab 2 mg/kg every 4 weeks.

Pharmacokinetic properties are similar in CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF and SJIA paediatric populations.

Elderly population

No change in pharmacokinetic parameters based on clearance or volume of distribution were observed between elderly patients and adult patients < 65 years of age.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on cross-reactivity, repeated dose, immunotoxicity, reproductive and juvenile toxicity studies performed with canakinumab or a murine anti-murine IL-1 beta antibody.

Since canakinumab binds to marmoset (*C. jacchus*) and human IL-1 beta with a similar affinity, the safety of canakinumab has been studied in the marmoset. No undesirable effects of canakinumab were seen following twice weekly administration to marmosets for up to 26 weeks or in an embryofoetal developmental toxicity study in pregnant marmosets. Plasma concentrations that are well tolerated in animals are in excess of at least 42-fold (C_{max}) and 78-fold (C_{avg}) the plasma concentrations in paediatric CAPS patients (body weight 10 kg) treated with clinical doses of canakinumab up to 8 mg/kg subcutaneously every 8 weeks. Plasma concentrations that are well tolerated in animals exceed at least 62-fold (C_{max}) and 104-fold (C_{avg}) the plasma concentrations in paediatric SJIA patients, treated with up to 4 mg/kg via the subcutaneous route every 4 weeks. In addition, no antibodies to canakinumab were detected in these studies. No non-specific tissue cross-reactivity was demonstrated when canakinumab was applied to normal human tissues.

Formal carcinogenicity studies have not been conducted with canakinumab.

In an embryofoetal development study in marmosets canakinumab showed no maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity when administered throughout organogenesis.

No undesirable effects of a murine anti-murine IL-1 beta antibody were seen in a complete set of reproductive and juvenile studies in mice. Anti-murine IL-1 beta did not elicit adverse events on foetal or neonatal growth when administered throughout late gestation, delivery and nursing (see section 4.6). The high dose used in these studies was in excess of the maximally effective dose in terms of IL-1 beta suppression and activity.

An immunotoxicology study in mice with a murine anti-murine IL-1 beta antibody showed that neutralising IL-1 beta has no effects on immune parameters and caused no impairment of immune function in mice.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
L-Histidine
L-Histidine hydrochloride monohydrate
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.

After reconstitution, from a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C - 8°C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

150 mg of powder for solution for injection in a vial (type I glass) with a stopper (coated chlorobutyl rubber) and flip-off cap (aluminium).

Packs containing 1 vial or multipacks containing 4 (4x1) vials.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Ilaris 150 mg powder for solution for injection is supplied in a single-use vial for individual use. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions for reconstitution

Using aseptic technique, reconstitute each vial of Ilaris at room temperature (typically 15°C to 25°C) by slowly injecting 1 ml water for injections with a 1 ml syringe and an 18 G x 2 inch (50 mm) needle. Swirl the vial slowly at an angle of about 45° for approximately 1 minute and allow to stand for about 5 minutes. Then gently turn the vial upside down and back again ten times. If possible, avoid touching the rubber stopper with your fingers. Allow to stand for about 15 minutes at room temperature to obtain a clear to opalescent solution. Do not shake. Do not use if particles are present in the solution.

Tap the side of the vial to remove any residual liquid from the stopper. The solution should be free of visible particles and clear to opalescent. The solution should be colourless or may have a slight brownish-yellow tint. If the solution has a distinctly brown discolouration it should not be used. If not used immediately after reconstitution, the solution should be kept at 2°C to 8°C and used within 24 hours.

Instructions for administration

Carefully withdraw the required volume depending on the dose to be administered (0.1 ml to 1 ml) and subcutaneously inject using a 27 G x 0.5 inch (13 mm) needle.

Disposal

Patients or their caregivers should be instructed on the appropriate procedure for disposal of the vials, syringes and needles in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/564/001-002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 23 October 2009
Date of latest renewal: 19 June 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ilaris 150 mg powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial contains 150 mg of canakinumab*.

After reconstitution, each ml of solution contains 150 mg canakinumab.

* human monoclonal antibody produced in mouse myeloma Sp2/0 cells by recombinant DNA technology

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

The powder is white.

The solvent is clear and colourless.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Periodic fever syndromes

Ilaris is indicated for the treatment of the following autoinflammatory periodic fever syndromes in adults, adolescents and children aged 2 years and older:

Cryopyrin-associated periodic syndromes

Ilaris is indicated for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), including:

- Muckle-Wells syndrome (MWS),
- Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) / chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome (CINCA),
- Severe forms of familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) / familial cold urticaria (FCU) presenting with signs and symptoms beyond cold-induced urticarial skin rash.

Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS)

Ilaris is indicated for the treatment of tumour necrosis factor (TNF) receptor associated periodic syndrome (TRAPS).

Hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)/mevalonate kinase deficiency (MKD)

Ilaris is indicated for the treatment of hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)/mevalonate kinase deficiency (MKD).

Familial Mediterranean fever (FMF)

Ilaris is indicated for the treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF). Ilaris should be given in combination with colchicine, if appropriate.

Ilaris is also indicated for the treatment of:

Still's disease

Ilaris is indicated for the treatment of active Still's disease including adult-onset Still's disease (AOSD) and systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) in patients aged 2 years and older who have

responded inadequately to previous therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and systemic corticosteroids. Ilaris can be given as monotherapy or in combination with methotrexate.

Gouty arthritis

Ilaris is indicated for the symptomatic treatment of adult patients with frequent gouty arthritis attacks (at least 3 attacks in the previous 12 months) in whom non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and colchicine are contraindicated, are not tolerated, or do not provide an adequate response, and in whom repeated courses of corticosteroids are not appropriate (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

For CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF and Still's disease, the treatment should be initiated and supervised by a specialist physician experienced in the diagnosis and treatment of the relevant indication.

For gouty arthritis, the physician should be experienced in the use of biologics and Ilaris should be administered by a healthcare professional.

After proper training in the correct injection technique, patients or their caregivers may inject Ilaris if the physician determines that it is appropriate and with medical follow-up as necessary (see section 6.6).

Posology

CAPS: Adults, adolescents and children aged 2 years and older

The recommended starting dose of Ilaris for CAPS patients is:

Adults, adolescents and children ≥ 4 years of age:

- 150 mg for patients with body weight > 40 kg
- 2 mg/kg for patients with body weight ≥ 15 kg and ≤ 40 kg
- 4 mg/kg for patients with body weight ≥ 7.5 kg and < 15 kg

Children 2 to < 4 years of age:

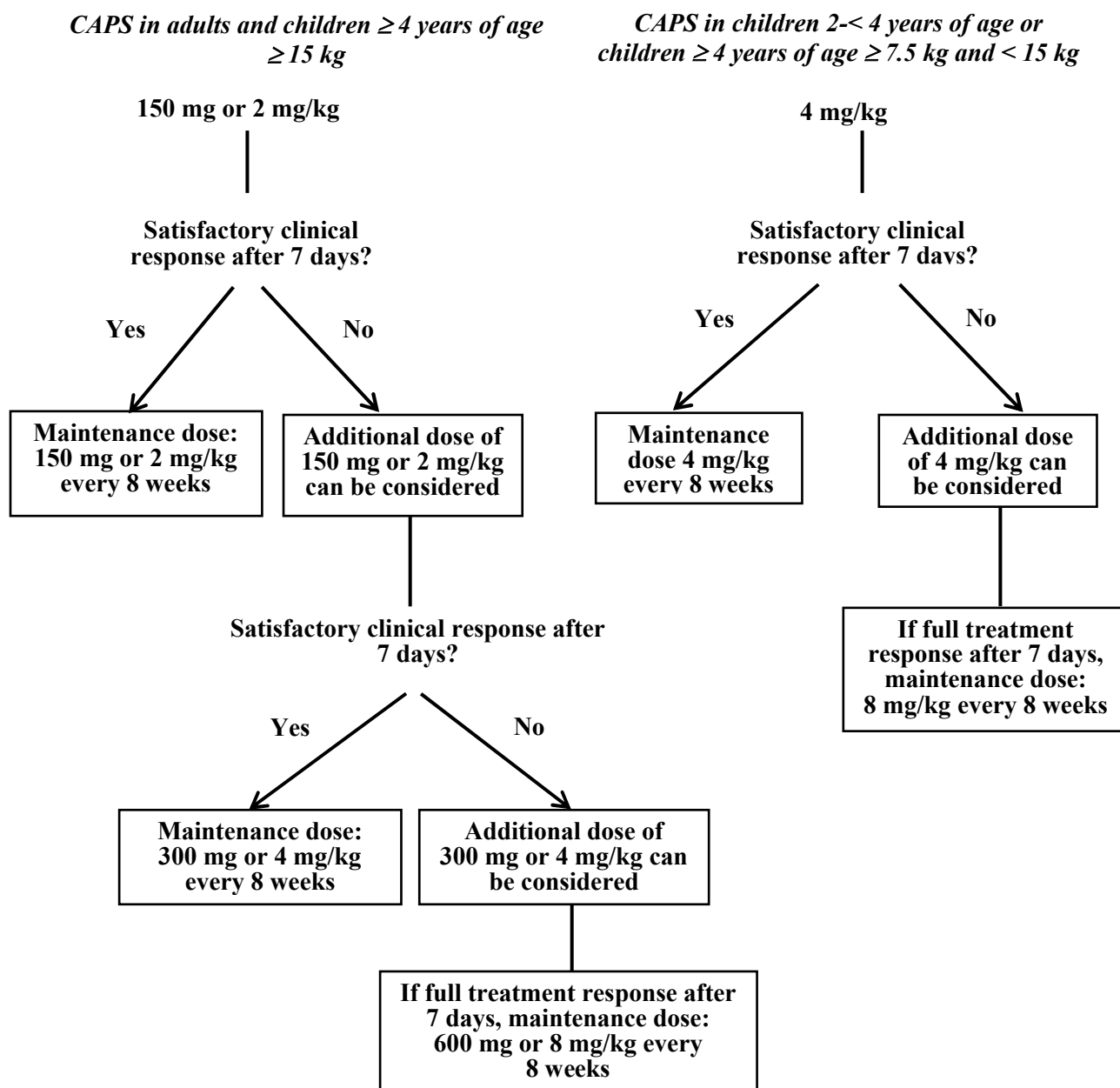
- 4 mg/kg for patients with body weight ≥ 7.5 kg

This is administered every eight weeks as a single dose via subcutaneous injection.

For patients with a starting dose of 150 mg or 2 mg/kg, if a satisfactory clinical response (resolution of rash and other generalised inflammatory symptoms) has not been achieved 7 days after treatment start, a second dose of Ilaris at 150 mg or 2 mg/kg can be considered. If a full treatment response is subsequently achieved, the intensified dosing regimen of 300 mg or 4 mg/kg every 8 weeks should be maintained. If a satisfactory clinical response has not been achieved 7 days after this increased dose, a third dose of Ilaris at 300 mg or 4 mg/kg can be considered. If a full treatment response is subsequently achieved, maintaining the intensified dosing regimen of 600 mg or 8 mg/kg every 8 weeks should be considered, based on individual clinical judgement.

For patients with a starting dose of 4 mg/kg, if a satisfactory clinical response has not been achieved 7 days after treatment start, a second dose of Ilaris 4 mg/kg can be considered. If a full treatment response is subsequently achieved, maintaining the intensified dosing regimen of 8 mg/kg every 8 weeks should be considered, based on individual clinical judgement.

Clinical experience with dosing at intervals of less than 4 weeks or at doses above 600 mg or 8 mg/kg is limited.



TRAPS, HIDS/MKD and FMF: Adults, adolescents and children aged 2 years and older

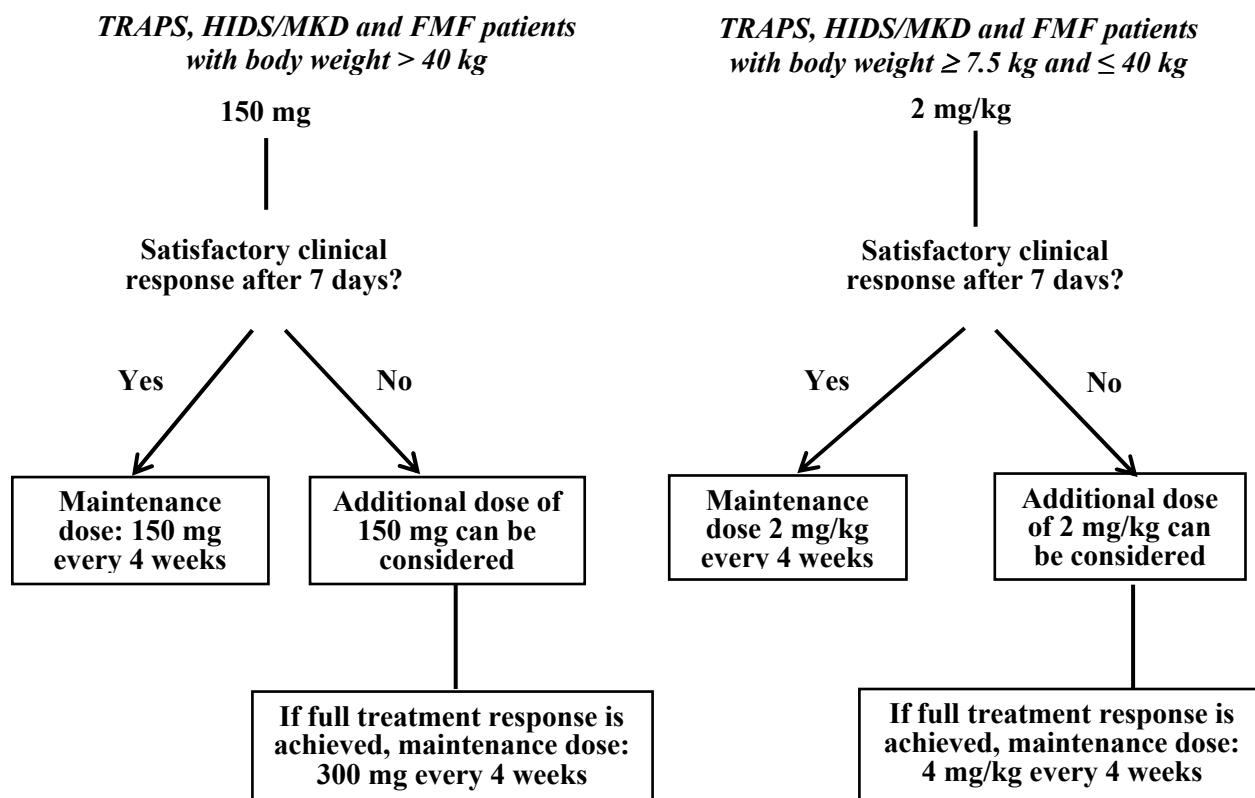
The recommended starting dose of Ilaris in TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients is:

- 150 mg for patients with body weight > 40 kg
- 2 mg/kg for patients with body weight ≥ 7.5 kg and ≤ 40 kg

This is administered every four weeks as a single dose via subcutaneous injection.

If a satisfactory clinical response has not been achieved 7 days after treatment start, a second dose of Ilaris at 150 mg or 2 mg/kg can be considered. If a full treatment response is subsequently achieved, the intensified dosing regimen of 300 mg (or 4 mg/kg for patients weighing ≤ 40 kg) every 4 weeks should be maintained.

Continued treatment with Ilaris in patients without clinical improvement should be reconsidered by the treating physician.



Still's disease (AOSD and SJIA)

The recommended dose of Ilaris for patients with Still's disease (AOSD and SJIA) with body weight ≥ 7.5 kg is 4 mg/kg (up to a maximum of 300 mg) administered every four weeks via subcutaneous injection. Continued treatment with Ilaris in patients without clinical improvement should be reconsidered by the treating physician.

Gouty arthritis

Management of hyperuricaemia with appropriate urate lowering therapy (ULT) should be instituted or optimised. Ilaris should be used as an on-demand therapy to treat gouty arthritis attacks.

The recommended dose of Ilaris for adult patients with gouty arthritis is 150 mg administered subcutaneously as a single dose during an attack. For maximum effect, Ilaris should be administered as soon as possible after the onset of a gouty arthritis attack.

Patients who do not respond to initial treatment should not be re-treated with Ilaris. In patients who respond and require re-treatment, there should be an interval of at least 12 weeks before a new dose of Ilaris may be administered (see section 5.2).

Special populations

Paediatric population

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD and FMF

The safety and efficacy of Ilaris in CAPS, TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients under 2 years of age have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

SJIA

The safety and efficacy of Ilaris in SJIA patients under 2 years of age have not been established. No recommendation on a posology can be made.

Gouty arthritis

There is no relevant use of Ilaris in the paediatric population in the indication gouty arthritis.

Elderly

No dose adjustment is required.

Hepatic impairment

Ilaris has not been studied in patients with hepatic impairment.

Renal impairment

No dose adjustment is needed in patients with renal impairment. However, clinical experience in such patients is limited.

Method of administration

For subcutaneous use.

The following are suitable injection sites: upper thigh, abdomen, upper arm or buttocks. It is recommended to select a different injection site each time the product is injected to avoid soreness. Broken skin and areas which are bruised or covered by a rash should be avoided. Injection into scar tissue should be avoided as this may result in insufficient exposure to Ilaris.

Each vial of Ilaris is for single use in a single patient, for a single dose.

For instructions on use and handling of the reconstituted solution, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active, severe infections (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections

Ilaris is associated with an increased incidence of serious infections. Therefore patients should be monitored carefully for signs and symptoms of infections during and after treatment with Ilaris. Physicians should exercise caution when administering Ilaris to patients with infections, a history of recurring infections, or underlying conditions which may predispose them to infections.

Treatment of CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF and Still's disease (AOSD and SJIA)

Ilaris should not be initiated or continued in patients during an active infection requiring medical intervention.

Treatment of gouty arthritis

Ilaris should not be administered during an active infection.

Concomitant use of Ilaris with tumour necrosis factor (TNF) inhibitors is not recommended because this may increase the risk of serious infections (see section 4.5).

Isolated cases of unusual or opportunistic infections (including aspergillosis, atypical mycobacterial infections, herpes zoster) have been reported during Ilaris treatment. The causal relationship of Ilaris to these events cannot be excluded.

In approximately 12% of CAPS patients tested with a PPD (purified protein derivative) skin test in clinical trials, follow-up testing yielded a positive test result while treated with Ilaris without clinical evidence of a latent or active tuberculosis infection.

It is unknown whether the use of interleukin-1 (IL-1) inhibitors such as Ilaris increases the risk of reactivation of tuberculosis. Before initiation of therapy, all patients must be evaluated for both active

and latent tuberculosis infection. Particularly in adult patients, this evaluation should include a detailed medical history. Appropriate screening tests (e.g. tuberculin skin test, interferon gamma release assay or chest X-ray) should be performed in all patients (local recommendations may apply). Patients must be monitored closely for signs and symptoms of tuberculosis during and after treatment with Ilaris. All patients should be instructed to seek medical advice if signs or symptoms suggestive of tuberculosis (e.g. persistent cough, weight loss, subfebrile temperature) appear during Ilaris therapy. In the event of conversion from a negative to a positive PPD test, especially in high-risk patients, alternative means of screening for a tuberculosis infection should be considered.

Neutropenia and leukopenia

Neutropenia (absolute neutrophil count [ANC] $< 1.5 \times 10^9/l$) and leukopenia have been observed with medicinal products that inhibit IL-1, including Ilaris. Treatment with Ilaris should not be initiated in patients with neutropenia or leukopenia. It is recommended that white blood cell (WBC) counts including neutrophil counts be assessed prior to initiating treatment and again after 1 to 2 months. For chronic or repeated therapies, it is also recommended to assess WBC counts periodically during treatment. If a patient becomes neutropenic or leukopenic, the WBC counts should be monitored closely and treatment discontinuation should be considered.

Malignancies

Malignancy events have been reported in patients treated with Ilaris. The risk for the development of malignancies with anti-interleukin (IL)-1 therapy is unknown.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions with Ilaris therapy have been reported. The majority of these events were mild in severity. During clinical development of Ilaris in over 2,600 patients, no anaphylactoid or anaphylactic reactions were reported. However, the risk of severe hypersensitivity reactions, which is not uncommon for injectable proteins, cannot be excluded (see section 4.3).

Hepatic function

Transient and asymptomatic cases of elevations of serum transaminases or bilirubin have been reported in clinical trials (see section 4.8).

Vaccinations

No data are available on the risk of secondary transmission of infection by live (attenuated) vaccines in patients receiving Ilaris. Therefore, live vaccines should not be given concurrently with Ilaris unless the benefits clearly outweigh the risks (see section 4.5).

Prior to initiation of Ilaris therapy it is recommended that adult and paediatric patients receive all vaccinations, as appropriate, including pneumococcal vaccine and inactivated influenza vaccine (see section 4.5).

Mutation in NLRP3 gene in CAPS patients

Clinical experience in CAPS patients without a confirmed mutation in the NLRP3 gene is limited.

Macrophage activation syndrome in patients with Still's disease

Macrophage activation syndrome (MAS) is a known, life-threatening disorder that may develop in patients with rheumatic conditions, in particular Still's disease. If MAS occurs, or is suspected, evaluation and treatment should be started as early as possible. Physicians should be attentive to symptoms of infection or worsening of Still's disease, as these are known triggers for MAS. Based on clinical trial experience, Ilaris does not appear to increase the incidence of MAS in SJIA patients, but no definitive conclusion can be made.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interactions between Ilaris and other medicinal products have not been investigated in formal studies.

An increased incidence of serious infections has been associated with administration of another IL-1

blocker in combination with TNF inhibitors. Use of Ilaris with TNF inhibitors is not recommended because this may increase the risk of serious infections.

The expression of hepatic CYP450 enzymes may be suppressed by the cytokines that stimulate chronic inflammation, such as interleukin-1 beta (IL-1 beta). Thus, CYP450 expression may be reversed when potent cytokine inhibitory therapy, such as canakinumab, is introduced. This is clinically relevant for CYP450 substrates with a narrow therapeutic index where the dose is individually adjusted. On initiation of canakinumab in patients being treated with this type of medicinal product, therapeutic monitoring of the effect or of the active substance concentration should be performed and the individual dose of the medicinal product adjusted as necessary.

No data are available on either the effects of live vaccination or the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving Ilaris. Therefore, live vaccines should not be given concurrently with Ilaris unless the benefits clearly outweigh the risks. Should vaccination with live vaccines be indicated after initiation of Ilaris treatment, the recommendation is to wait for at least 3 months after the last Ilaris injection and before the next one (see section 4.4).

The results of a study in healthy adult subjects demonstrated that a single dose of Ilaris 300 mg did not affect the induction and persistence of antibody responses after vaccination with influenza or glycosylated protein based meningococcus vaccines.

The results of a 56-week, open label study in CAPS patients aged 4 years and younger demonstrated that all patients who received non-live, standard of care childhood vaccinations developed protective antibody levels.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / Contraception in males and females

Women should use effective contraceptives during treatment with Ilaris and for up to 3 months after the last dose.

Pregnancy

There is a limited amount of data from the use of canakinumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). The risk for the foetus/mother is unknown. Women who are pregnant or who desire to become pregnant should therefore only be treated after a thorough benefit-risk evaluation.

Animal studies indicate that canakinumab crosses the placenta and is detectable in the foetus. No human data are available, but as canakinumab is an immunoglobulin of the G class (IgG1), human transplacental transfer is expected. The clinical impact of this is unknown. However, administration of live vaccines to newborn infants exposed to canakinumab *in utero* is not recommended for 16 weeks following the mother's last dose of Ilaris before childbirth. Women who received canakinumab during pregnancy should be instructed to inform the baby's healthcare professional before any vaccinations are given to their newborn infant.

Breast-feeding

It is unknown whether canakinumab is excreted in human milk. The decision whether to breast-feed during Ilaris therapy should therefore only be taken after a thorough benefit-risk evaluation.

Animal studies have shown that a murine anti-murine IL-1 beta antibody had no undesirable effects on development in nursing mouse pups and that the antibody was transferred to them (see section 5.3).

Fertility

Formal studies of the potential effect of Ilaris on human fertility have not been conducted. Canakinumab had no effect on male fertility parameters in marmosets (*C. jacchus*). A murine anti-murine IL-1 beta antibody had no undesirable effects on fertility in male or female mice (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Ilaris has minor influence on the ability to drive and use machines. Treatment with Ilaris may result in dizziness/vertigo or asthenia (see section 4.8). Patients who experience such symptoms during Ilaris treatment should wait for this to resolve completely before driving or operating machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Over 2,600 subjects including approximately 480 children (aged 2 to 17 years) have been treated with Ilaris in interventional studies in patients with CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, gouty arthritis or other IL-1 beta mediated diseases, and healthy volunteers. Serious infections have been observed. The most frequent adverse drug reactions were infections predominantly of the upper respiratory tract. No impact on the type or frequency of adverse drug reactions was seen with longer-term treatment.

Hypersensitivity reactions have been reported in patients treated with Ilaris (see sections 4.3 and 4.4).

Opportunistic infections have been reported in patients treated with Ilaris (see section 4.4).

CAPS

A total of 211 adult and paediatric CAPS patients (including FCAS/FCU, MWS, and NOMID/CINCA) have received Ilaris in interventional clinical trials. The safety of Ilaris compared with placebo was investigated in a pivotal phase III trial that consisted of an 8-week, open-label period (Part I), a 24-week, randomised, double-blind and placebo-controlled withdrawal period (Part II), and a 16-week open-label period on Ilaris (Part III). All patients were treated with Ilaris 150 mg subcutaneous or 2 mg/kg if body weight was ≥ 15 kg and ≤ 40 kg.

TRAPS, HIDS/MKD, FMF

A total of 169 adult and paediatric TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients aged 2 years and above received Ilaris in one pivotal phase III clinical trial. The safety of Ilaris compared with placebo was investigated in this trial which consisted of a 12-week screening period (Part I), and a 16-week, randomised, double-blind, placebo-controlled treatment period (Part II). Patients treated with Ilaris were treated with 150 mg subcutaneous or 2 mg/kg if body weight was ≤ 40 kg (see section 5.1).

Still's disease

A total of 324 SJIA patients aged 2 to < 20 years have received Ilaris in interventional clinical trials, including 293 patients aged 2 to < 16 years old, 21 patients aged 16 to < 18 years old and 10 patients aged 18 to < 20 years old. The safety of Ilaris compared to placebo was investigated in two pivotal Phase III studies (see section 5.1).

Gouty arthritis

More than 700 patients with gouty arthritis have been treated with Ilaris at doses from 10 mg to 300 mg in randomised, double-blind and active-controlled clinical trials of up to 24 weeks' duration. More than 250 patients have been treated with the recommended dose of 150 mg in Phase II and III trials (see section 5.1).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed according to MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse reactions are ranked by frequency category with the most common first. Frequency categories are defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1 Tabulated list of adverse reactions in CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA and gouty arthritis

MedDRA System Organ Class	All indications: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, gouty arthritis
Infections and infestations	
Very common	Respiratory tract infections (including pneumonia, bronchitis, influenza, viral infection, sinusitis, rhinitis, pharyngitis, tonsillitis, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection) Ear infection Cellulitis Gastroenteritis Urinary tract infection
Common	Vulvovaginal candidiasis
Nervous system disorders	
Common	Dizziness/vertigo
Gastrointestinal disorders	
Very common	Upper abdominal pain ¹
Uncommon	Gastro-oesophageal reflux disease ²
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	Injection site reaction
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common	Arthralgia ¹
Common	Musculoskeletal pain ¹ Back pain ²
General disorders and administration site conditions	
Common	Fatigue/asthenia ²
Investigations	
Very common	Creatinine renal clearance decreased ^{1,3} Proteinuria ^{1,4} Leukopenia ^{1,5}
Common	Neutropenia ⁵
Uncommon	Platelet count decreased ⁵
¹ In SJIA ² In gouty arthritis ³ Based on estimated creatinine clearance, most were transient ⁴ Most represented transient trace to 1+ positive urinary protein by dipstick ⁵ See further information below	

In a subset of young adult SJIA patients aged 16 to 20 years (n=31), the safety profile of Ilaris was consistent with what was observed in SJIA patients less than 16 years of age. The safety profile in AOSD patients is expected to be similar to SJIA patients based on literature reports.

Description of selected adverse reactions

Long-term data and laboratory abnormalities in CAPS patients

During clinical trials with Ilaris in CAPS patients mean values for haemoglobin increased and those for white blood cell, neutrophils and platelets decreased.

Elevations of transaminases have been observed rarely in CAPS patients.

Asymptomatic and mild elevations of serum bilirubin have been observed in CAPS patients treated with Ilaris without concomitant elevations of transaminases.

In the long-term, open-label studies with dose escalation, events of infections (gastroenteritis, respiratory tract infection, upper respiratory tract infection), vomiting and dizziness were more frequently reported in the 600 mg or 8 mg/kg dose group than in other dose groups.

Laboratory abnormalities in TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients

Neutrophils

Although $\geq$ Grade 2 reductions in neutrophil count occurred in 6.5% of patients (common) and Grade 1 reductions occurred in 9.5% of patients, the reductions are generally transient and neutropenia-associated infection has not been identified as an adverse reaction.

Platelets

Although reductions in platelet count ($\geq$ Grade 2) occurred in 0.6% of patients, bleeding has not been identified as an adverse reaction. Mild and transient Grade 1 reduction in platelets occurred in 15.9% of patients without any associated bleeding adverse events.

Laboratory abnormalities in SJIA patients

Haematology

In the overall SJIA programme, transient decreased white blood cell (WBC) counts $\leq 0.8 \times$ LLN were reported in 33 patients (16.5%).

In the overall SJIA programme, transient decreases in absolute neutrophil count (ANC) to less than $1 \times 10^9/l$ were reported in 12 patients (6.0%).

In the overall SJIA programme, transient decreases in platelet counts ($< LLN$) were observed in 19 patients (9.5%).

ALT/AST

In the overall SJIA programme, high ALT and/or AST $> 3 \times$ upper limit of normal (ULN) were reported in 19 patients (9.5%).

Laboratory abnormalities in gouty arthritis patients

Haematology

Decreased white blood cell counts (WBC) $\leq 0.8 \times$ lower limit of normal (LLN) were reported in 6.7% of patients treated with Ilaris compared to 1.4% treated with triamcinolone acetonide. Decreases in absolute neutrophil counts (ANC) to less than $1 \times 10^9/l$ were reported in 2% of patients in the comparative trials. Isolated cases of ANC counts $< 0.5 \times 10^9/l$ were also observed (see section 4.4).

Mild ($< LLN$ and $> 75 \times 10^9/l$) and transient decreases in platelet counts were observed at a higher incidence (12.7%) with Ilaris in the active-controlled clinical studies versus the comparator (7.7%) in gouty arthritis patients.

Uric acid

Increases in uric acid level (0.7 mg/dl at 12 weeks and 0.5 mg/dl at 24 weeks) were observed after Ilaris treatment in comparative trials in gouty arthritis. In another study, among patients who were starting on ULT, increases in uric acid were not observed. Uric acid increases were not observed in clinical trials in non-gouty arthritis populations (see section 5.1).

ALT/AST

Mean and median increases in alanine transaminase (ALT) of 3.0 U/l and 2.0 U/l, respectively, and in aspartate transaminase (AST) of 2.7 U/l and 2.0 U/l, respectively, from baseline to end of study were seen in the Ilaris-treated groups versus the triamcinolone acetonide-treated group(s), however the incidence of clinically significant changes ($\geq 3 \times$ the upper limit of normal) was greater for patients treated with triamcinolone acetonide (2.5% for both AST and ALT) compared with Ilaris-treated patients (1.6% for ALT and 0.8% for AST).

Triglycerides

In active-controlled gouty arthritis trials, there was a mean increase in triglycerides of 33.5 mg/dl in Ilaris-treated patients compared with a modest decrease of -3.1 mg/dl with triamcinolone acetonide. The incidence of patients with triglyceride elevations $> 5 \times$ upper limit of normal (ULN) was 2.4% with Ilaris and 0.7% with triamcinolone acetonide. The clinical significance of this observation is

unknown.

Long term data from observational study

A total of 243 CAPS patients (85 paediatric patients aged ≥ 2 to ≤ 17 years and 158 adult patients aged ≥ 18 years) were treated with Ilaris in routine clinical practice in a long-term registry study (mean of 3.8 years of Ilaris exposure). The safety profile of Ilaris observed following long-term treatment in this setting was consistent with what has been observed in interventional studies in CAPS patients.

Paediatric population

There were 80 paediatric CAPS patients (2-17 years of age) who received canakinumab in the interventional studies. Overall, there were no clinically meaningful differences in the safety and tolerability profile of Ilaris in paediatric patients compared to the overall CAPS population (comprised of adult and paediatric patients, N=211), including the overall frequency and severity of infectious episodes. Infections of the upper respiratory tract were the most frequently reported infection events.

Additionally, 6 paediatric patients under the age of 2 years were evaluated in a small open-label clinical study. The safety profile of Ilaris appeared similar to that in patients aged 2 years and above.

There were 102 TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients (2-17 years of age) who received canakinumab in a 16-week study. Overall, there were no clinically meaningful differences in the safety and tolerability profile of canakinumab in paediatric patients compared to the overall population.

Elderly population

There is no significant difference in safety profile observed in patients ≥ 65 years of age.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

Reported experience with overdose is limited. In early clinical trials, patients and healthy volunteers received doses as high as 10 mg/kg, administered intravenously or subcutaneously, without evidence of acute toxicity.

In case of overdose, it is recommended for the patient to be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, interleukin inhibitors, ATC code: L04AC08

Mechanism of action

Canakinumab is a human monoclonal anti-human interleukin-1 beta (IL-1 beta) antibody of the IgG1/ κ isotype. Canakinumab binds with high affinity specifically to human IL-1 beta and neutralises the biological activity of human IL-1 beta by blocking its interaction with IL-1 receptors, thereby preventing IL-1 beta-induced gene activation and the production of inflammatory mediators.

Pharmacodynamic effects

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD and FMF

In clinical studies, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients who have uncontrolled over-production of IL-1 beta show a rapid and sustained response to therapy with canakinumab, i.e.

laboratory parameters such as high C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA), high neutrophil and platelet counts, and leukocytosis rapidly returned to normal.

Still's disease (AOSD and SJIA)

Adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis are severe autoinflammatory diseases, driven by innate immunity by means of pro-inflammatory cytokines, a key one being IL-1-beta.

Common features of AOSD and SJIA include fever, rash, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, polyserositis and arthritis. Treatment with canakinumab resulted in a rapid and sustained improvement of both the articular and the systemic features of SJIA with significant reduction of the number of inflamed joints, prompt resolution of fever and reduction of acute phase reactants in the majority of patients (see Clinical efficacy and safety).

Gouty arthritis

A gouty arthritis attack is caused by urate (monosodium urate monohydrate) crystals in the joint and surrounding tissue, which trigger resident macrophages to produce IL-1 beta via the "NALP3 inflammasome" complex. Activation of macrophages and concomitant over-production of IL-1 beta results in an acute painful inflammatory response. Other activators of the innate immune system, such as endogenous agonists of toll-like receptors, may contribute to the transcriptional activation of the IL-1 beta gene, initiating a gouty arthritis attack. Following canakinumab treatment, the inflammatory markers CRP or SAA and signs of acute inflammation (e.g. pain, swelling, redness) in the affected joint subside rapidly.

Clinical efficacy and safety

CAPS

The efficacy and safety of Ilaris have been demonstrated in patients with varying degrees of disease severity and different CAPS phenotypes (including FCAS/FCU, MWS, and NOMID/CINCA). Only patients with confirmed NLRP3 mutation were included in the pivotal study.

In the Phase I/II study, treatment with Ilaris had a rapid onset of action, with disappearance or clinically significant improvement of symptoms within one day after dosing. Laboratory parameters such as high CRP and SAA, high neutrophils and platelet counts normalised rapidly within days of Ilaris injection.

The pivotal study consisted of a 48-week three-part multicentre study, i.e. an 8-week open-label period (Part I), a 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal period (Part II), followed by a 16-week open-label period (Part III). The aim of the study was to assess efficacy, safety, and tolerability of Ilaris (150 mg or 2 mg/kg every 8 weeks) in patients with CAPS.

- Part I: A complete clinical and biomarker response to Ilaris (defined as composite of physician's global assessment on autoinflammatory and on skin disease $\leq$ minimal and CRP or SAA values < 10 mg/litre) was observed in 97% of patients and appeared within 7 days of initiation of treatment. Significant improvements were seen in physician's clinical assessment of autoinflammatory disease activity: global assessment of autoinflammatory disease activity, assessment of skin disease (urticarial skin rash), arthralgia, myalgia, headache/migraine, conjunctivitis, fatigue/malaise, assessment of other related symptoms, and patient's assessment of symptoms.
- Part II: In the withdrawal period of the pivotal study, the primary endpoint was defined as the proportion of patients with a disease relapse/flare: none (0%) of the patients randomised to Ilaris flared, compared with 81% of the patients randomised to placebo.
- Part III: Patients treated with placebo in Part II who flared regained and maintained clinical and serological response following entry into the open-label Ilaris extension.

Table 2 Tabulated summary of efficacy in Phase III trial, pivotal placebo-controlled

withdrawal period (Part II)

Phase III trial, pivotal placebo-controlled withdrawal period (Part II)			
	Ilaris N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	p-value
Primary endpoint (flare)			
Proportion of patients with disease flare in Part II	0 (0%)	13 (81%)	< 0.001
Inflammatory markers*			
C-reactive protein, mg/l	1.10 (0.40)	19.93 (10.50)	< 0.001
Serum amyloid A, mg/l	2.27 (-0.20)	71.09 (14.35)	0.002
* mean (median) change from beginning of Part II			

Two open-label, uncontrolled, long-term phase III studies were performed. One was a safety, tolerability, and efficacy study of canakinumab in patients with CAPS. The total treatment duration ranged from 6 months to 2 years. The other was an open-label study with canakinumab to evaluate the efficacy and safety in Japanese CAPS patients for 24 weeks, with an extension phase up to 48 weeks. The primary objective was to assess the proportion of patients who were free of relapse at week 24, including those patients whose dose was increased.

In the pooled efficacy analysis for these two studies, 65.6% of patients who had not previously been treated with canakinumab achieved complete response at 150 mg or 2 mg/kg, while 85.2% of patients achieved complete response at any dose. Of the patients treated with 600 mg or 8 mg/kg (or even higher), 43.8% achieved complete response. Fewer patients aged 2 to < 4 years achieved complete response (57.1%) than older paediatric and adult patients. Of the patients who had achieved a complete response, 89.3% maintained response without relapsing.

Experience from individual patients who achieved a complete response following dose escalation to 600 mg (8 mg/kg) every 8 weeks suggests that a higher dose may be beneficial in patients not achieving complete response or not maintaining complete response with the recommended doses (150 mg or 2 mg/kg for patients ≥ 15 kg and ≤ 40 kg). An increased dose was administered more frequently to patients aged 2 to < 4 years and to patients with NOMID/CINCA symptoms compared with FCAS or MWS.

A 6-year observational registry study was conducted to provide data on the long-term safety and effectiveness of Ilaris treatment in paediatric and adult CAPS patients in routine clinical practice. The study included 243 CAPS patients (including 85 patients less than 18 years of age). Disease activity was rated as absent or mild/moderate in more than 90% of patients at all post-baseline time points in the study, and median serological markers of inflammation (CRP and SAA) were normal (< 10 mg/litre) at all post-baseline time points. Although approximately 22% of patients receiving Ilaris required dose adjustment, only a small percentage of patients (1.2%) discontinued Ilaris due to lack of therapeutic effect.

Paediatric population

The CAPS interventional trials with Ilaris included a total of 80 paediatric patients with an age range from 2 to 17 years (approximately half of them treated on an mg/kg basis). Overall, there were no clinically meaningful differences in the efficacy, safety and tolerability profile of Ilaris in paediatric patients compared to the overall CAPS population. The majority of paediatric patients achieved improvement in clinical symptoms and objective markers of inflammation (e.g. SAA and CRP).

A 56-week, open-label study was conducted to assess the efficacy, safety and tolerability of Ilaris in paediatric CAPS patients ≤ 4 years of age. Seventeen patients (including 6 patients under the age of 2 years) were evaluated, using weight-based starting doses of 2-8 mg/kg. The study also evaluated the effect of canakinumab on the development of antibodies to standard childhood vaccines. No differences in safety or efficacy were observed in patients under the age of 2 years compared with

patients aged 2 years and above. All patients who received non-live, standard of care childhood vaccinations (N=7) developed protective antibody levels.

TRAPS, HIDS/MKD and FMF

The efficacy and safety of Ilaris for the treatment of TRAPS, HIDS/MKD and FMF were demonstrated in a single, pivotal, phase III, 4-part study (N2301) consisting of three separate disease cohorts.

- Part I: Patients in each disease cohort aged 2 years and older entered a 12-week screening period during which they were evaluated for the onset of disease flare.
- Part II: Patients at flare onset were randomised into a 16-week double-blind, placebo-controlled treatment period during which they received either 150 mg Ilaris (2 mg/kg for patients with body weight ≤ 40 kg) subcutaneous (s.c.) or placebo every 4 weeks. Patients > 28 days but < 2 years of age were allowed to enter the study directly into an open-arm of Part II as non-randomised patients (and were excluded from the primary efficacy analysis).
- Part III: Patients who completed 16 weeks of treatment and were classified as responders were re-randomised into a 24-week, double-blind withdrawal period during which they received Ilaris 150 mg (2 mg/kg for patients ≤ 40 kg) s.c. or placebo every 8 weeks.
- Part IV: All Part III patients treated with Ilaris were eligible to enter into a 72-week open-label treatment extension period.

A total of 185 patients aged 28 days and above were enrolled and a total of 181 patients aged 2 years and above were randomised in part II of the study.

The primary efficacy endpoint of the randomised treatment period (Part II) was the proportion of responders within each cohort who had resolution of their index disease flare at day 15 and did not experience a new flare during the remainder of the 16-week treatment period (defined as complete response). Resolution of the index disease flare was defined as having a Physician's Global Assessment (PGA) of Disease Activity score < 2 ("minimal or no disease") and CRP within normal range (≤ 10 mg/l) or reduction $\geq 70\%$ from baseline. A new flare was defined as a PGA score ≥ 2 ("mild, moderate, or severe disease") and CRP ≥ 30 mg/l. Secondary endpoints, all based on week 16 results (end of Part II), included the proportion of patients who achieved a PGA score of < 2 , the proportion of patients with serological remission (defined as CRP ≤ 10 mg/l), and the proportion of patients with a normalised SAA level (defined as SAA ≤ 10 mg/l).

For the primary efficacy endpoint, Ilaris was superior to placebo for all three disease cohorts. Ilaris also demonstrated superior efficacy compared to placebo on the secondary endpoints of PGA < 2 and CRP ≤ 10 mg/l in all three cohorts. Higher proportions of patients had normalised SAA (≤ 10 mg/l) at week 16 with Ilaris treatment compared to placebo in all three cohorts, with a statistically significant difference observed in TRAPS patients (see Table 3 with study results below).

Table 3 Tabulated summary of efficacy in Phase III trial, pivotal, randomised, placebo-controlled treatment period (Part II)

Phase III trial, pivotal, randomised placebo-controlled treatment period (Part II)			
	Ilaris n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-value
Primary endpoint (disease flare) - Proportion of patients who had index disease flare resolution at day 15 and did not experience a new flare during the remainder of the 16-week treatment period			
FMF	19/31 (61.29)	2/32 (6.25)	< 0.0001*
HIDS/MKD	13/37 (35.14)	2/35 (5.71)	0.0020*
TRAPS	10/22 (45.45)	2/24 (8.33)	0.0050*
Secondary endpoints (disease and inflammatory markers)			
Physician Global Assessment < 2			
FMF	20/31 (64.52)	3/32 (9.38)	< 0.0001**
HIDS/MKD	17/37 (45.95)	2/35 (5.71)	0.0006**
TRAPS	10/22 (45.45)	1/24 (4.17)	0.0028**
C-reactive protein ≤ 10 mg/l			
FMF	21/31 (67.74)	2/32 (6.25)	< 0.0001**
HIDS/MKD	15/37 (40.54)	2/35 (5.71)	0.0010**
TRAPS	8/22 (36.36)	2/24 (8.33)	0.0149**
Serum amyloid A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25.81)	0/32 (0.00)	0.0286
HIDS/MKD	5/37 (13.51)	1/35 (2.86)	0.0778
TRAPS	6/22 (27.27)	0/24 (0.00)	0.0235**
n=number of responders; N=number of evaluable patients			
* indicates statistical significance (one-sided) at the 0.025 level based on Fisher exact test			
**Indicates statistical significance (one-sided) at the 0.025 level based on the logistic regression model with treatment group and baseline PGA, CRP or SAA respectively, as explanatory variables for each cohort			

Up-titration

In Part II of the study, patients treated with Ilaris who had persistent disease activity received an additional dose of 150 mg (or 2 mg/kg for patients ≤ 40 kg) within the first month. This additional dose could be provided as early as 7 days after the first treatment dose. All up-titrated patients remained at the increased dose of 300 mg (or 4 mg/kg for patients ≤ 40 kg) every 4 weeks.

In an exploratory analysis of the primary endpoint, it was observed that in patients with an inadequate response after the first dose, an up-titration within the first month to a dose of 300 mg (or 4 mg/kg) every 4 weeks further improved flare control, reduced disease activity and normalised CRP and SAA levels.

Paediatric patients:

Two non-randomised HIDS/MKD patients aged > 28 days but < 2 years were included in the study and received canakinumab. One patient had resolution of index flare by day 15 after receiving one single dose of canakinumab 2 mg/kg, but discontinued treatment after this first dose due to serious adverse events (pancytopenia and hepatic failure). This patient presented at study entry with a history of immune thrombocytopenic purpura and an active medical condition of abnormal hepatic function. The second patient received a starting dose of canakinumab 2 mg/kg and an add-on dose of 2 mg/kg at week 3, and was up-titrated at week 5 to receive a dose of 4 mg/kg administered every 4 weeks until the end of Part II of the study. Resolution of disease flare was achieved by week 5 and the patient had not experienced any new flare at the end of Part II of the study (week 16).

Still's disease

SJIA

The efficacy of Ilaris for the treatment of active SJIA was assessed in two pivotal studies (G2305 and G2301). Patients enrolled were aged 2 to < 20 years (mean age of 8.5 years and mean disease duration of 3.5 years at baseline) and had active disease defined as ≥ 2 joints with active arthritis, fever and

elevated CRP.

Study G2305

Study G2305 was a randomised, double-blind, placebo-controlled, 4-week study assessing the short-term efficacy of Ilaris in 84 patients randomised to receive a single dose of 4 mg/kg (up to 300 mg) Ilaris or placebo. The primary objective was the proportion of patients at day 15 who achieved a minimum 30% improvement in the paediatric American College of Rheumatology (ACR) response criterion adapted to include absence of fever. Ilaris treatment improved all paediatric ACR response scores as compared to placebo at days 15 and 29 (Table 4).

Table 4 Paediatric ACR response and disease status at days 15 and 29

	Day 15		Day 29	
	Ilaris N=43	Placebo N=41	Ilaris N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Inactive disease	33%	0%	30%	0%
Treatment difference for all ACR scores was significant ($p \leq 0.0001$)				

Results for the components of the adapted paediatric ACR which included systemic and arthritic components, were consistent with the overall ACR response results. At day 15, the median change from baseline in the number of joints with active arthritis and limited range of motion were -67% and -73% for Ilaris (N=43), respectively, compared to a median change of 0% and 0% for placebo (N=41). The mean change in patient pain score (0-100 mm visual analogue scale) at day 15 was -50.0 mm for Ilaris (N=43), as compared to +4.5 mm for placebo (N=25). The mean change in pain score among Ilaris treated patients was consistent at day 29.

Study G2301

Study G2301 was a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal study of flare prevention by Ilaris. The study consisted of two parts with two independent primary endpoints (successful steroid taper and time to flare). In Part I (open label) 177 patients were enrolled and received 4 mg/kg (up to 300 mg) Ilaris administered every 4 weeks for up to 32 weeks. Patients in Part II (double-blind) received either Ilaris 4 mg/kg or placebo every 4 weeks until 37 flare events occurred.

Corticosteroid dose tapering:

Of the total 128 patients who entered Part I taking corticosteroids, 92 attempted corticosteroid tapering. Fifty-seven (62%) of the 92 patients who attempted to taper were able to successfully taper their corticosteroid dose and 42 (46%) discontinued corticosteroids.

Time to flare:

Patients taking Ilaris in Part II had a 64% reduced risk of a flare event as compared to the placebo group (hazard ratio of 0.36; 95% CI: 0.17 to 0.75; $p=0.0032$). Sixty-three of the 100 patients entering Part II, whether assigned to placebo or canakinumab, did not experience a flare over the observation period (up to a maximum of 80 weeks).

Health-related and quality of life outcomes in studies G2305 and G2301

Treatment with Ilaris resulted in clinically relevant improvements in patients' physical function and quality of life. In study G2305, the Childhood Health Assessment Questionnaire Least Squares means improvement was 0.69 for Ilaris vs placebo representing 3.6 times the minimal clinically important difference of 0.19 ($p=0.0002$). The median improvement from baseline to end of Part I of study G2301 was 0.88 (79%). Statistically significant improvements in the Child Health Questionnaire-PF50 scores were reported for Ilaris vs placebo in study G2305 (physical $p=0.0012$; psychosocial well-being $p=0.0017$).

Pooled efficacy analysis

Data from the first 12 weeks of Ilaris treatment from studies G2305, G2301 and the extension study were pooled to assess maintenance of efficacy. These data showed similar improvements from baseline to week 12 in the adapted paediatric ACR responses and its components to those observed in the placebo controlled study (G2305). At week 12, the adapted paediatric ACR30, 50, 70, 90 and 100 responses were: 70%, 69%, 61%, 49% and 30%, respectively and 28% of patients had inactive disease (N=178).

The efficacy observed in the studies G2305 and G2301 was maintained in the ongoing, open-label long-term extension study (data available through median of 49 weeks of follow-up). In this study, 25 patients who had a strong ACR response for a minimum of 5 months reduced their Ilaris dose to 2 mg/kg every 4 weeks and maintained a paediatric ACR100 response throughout the time the reduced dose was given (median 32 weeks, 8-124 weeks).

Although limited, evidence from the clinical trials suggests that patients not responding to tocilizumab or anakinra, may respond to canakinumab.

SJIA in young adults and AOSD

Efficacy of Ilaris in a subset of young adult SJIA patients aged 16 to 20 years was consistent with the efficacy observed for patients less than 16 years of age. The efficacy profile in AOSD patients is expected to be similar to SJIA patients based on literature reports.

Gouty arthritis

The efficacy of Ilaris for the treatment of acute gouty arthritis attacks was demonstrated in two multicentre, randomised, double-blind, active-controlled studies in patients with frequent gouty arthritis (≥ 3 attacks in the previous 12 months) unable to use NSAIDs or colchicine (due to contraindication, intolerance or lack of efficacy). The studies were 12 weeks followed by 12-week double-blind extension. A total of 225 patients were treated with subcutaneous Ilaris 150 mg and 229 patients were treated with intramuscular triamcinolone acetonide (TA) 40 mg at study entry, and when experiencing a new attack thereafter. The mean number of gouty arthritis attacks in the previous 12 months was 6.5. Over 85% of patients had comorbidity, including hypertension (60%), diabetes (15%), ischaemic heart disease (12%), and stage ≥ 3 chronic kidney disease (25%). Approximately one-third of the patients enrolled (76 [33.8%] in the Ilaris group and 84 [36.7%] in the triamcinolone acetonide group) had documented inability (intolerance, contraindication or lack of response) to use both NSAIDs and colchicine. Concomitant treatment with ULTs was reported by 42% of patients at entry.

The co-primary endpoints were: (i) gouty arthritis pain intensity (visual analogue scale, VAS) at 72 hours post-dose, and (ii) time to first new gouty arthritis attack.

For the overall study population, pain intensity was statistically significantly lower for Ilaris 150 mg compared with triamcinolone acetonide at 72 hours. Ilaris also reduced the risk of subsequent attacks (see Table 5).

Efficacy results in a subgroup of patients unable to use both NSAIDs and colchicine and who were on ULT, failed ULT or had a contraindication to ULT (N=101) were consistent with the overall study population with a statistically significant difference compared to triamcinolone acetonide in pain intensity at 72 hours (-10.2 mm, $p=0.0208$) and in reduction of risk of subsequent attacks (Hazard ratio 0.39, $p=0.0047$ at 24 weeks).

Efficacy results for a more stringent subgroup limited to current users of ULT (N=62) are presented in Table 5. Treatment with Ilaris induced a reduction of pain and reduced the risk of subsequent attacks in patients using ULT and unable to use both NSAIDs and colchicine, although the observed treatment difference compared to triamcinolone acetonide was less pronounced than with the overall study population.

Table 5 Efficacy for the overall study population and in a subgroup of patients currently using ULT and unable to use both NSAIDs and colchicine

Efficacy endpoint	Overall study population; N=454	Unable to use both NSAIDs and colchicine; on ULT N=62
Treatment of gouty arthritis attacks as measured by pain intensity (VAS) at 72 h		
Least Squares mean estimated difference to triamcinolone acetonide	-10.7	-3.8
CI	(-15.4, -6.0)	(-16.7, 9.1)
p-value, 1-sided	p < 0.0001*	p=0.2798
Risk reduction of subsequent gouty arthritis attacks as measured by time to first new flare (24 weeks)		
Hazard ratio to triamcinolone acetonide	0.44	0.71
CI	(0.32, 0.60)	(0.29, 1.77)
p-value, 1-sided	p < 0.0001*	p=0.2337
* Denotes significant p-value ≤ 0.025		

Safety results showed an increased incidence of adverse events for canakinumab compared to triamcinolone acetonide, with 66% vs 53% of patients reporting any adverse event and 20% vs 10% of patients reporting an infection adverse event over 24 weeks.

Elderly population

Overall, the efficacy, safety and tolerability profile of Ilaris in elderly patients ≥ 65 years of age was comparable to patients < 65 years of age.

Patients on urate lowering therapy (ULT)

In clinical studies, Ilaris has been safely administered with ULT. In the overall study population, patients on ULT had a less pronounced treatment difference in both pain reduction and reduction in the risk of subsequent gouty arthritis attacks compared to patients not on ULT.

Immunogenicity

Antibodies against Ilaris were observed in approximately 1.5%, 3% and 2% of the patients treated with Ilaris for CAPS, SJIA and gouty arthritis, respectively. No neutralising antibodies were detected. No apparent correlation of antibody development to clinical response or adverse events was observed.

There were no antibodies against Ilaris observed in TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients treated with doses of 150 mg and 300 mg over 16 weeks of treatment.

Paediatric population

The Marketing Authorisation Holder has completed four Paediatric Investigation Plans for Ilaris (for CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD and TRAPS respectively). This product information has been updated to include the results of studies with Ilaris in the paediatric population.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Ilaris in all subsets of the paediatric population in gouty arthritis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

CAPS

Absorption

The peak serum canakinumab concentration (C_{max}) occurred approximately 7 days following single subcutaneous administration of 150 mg in adult CAPS patients. The mean terminal half-life was 26 days. Mean values for C_{max} and AUC_{inf} after a single subcutaneous dose of 150 mg in a typical

adult CAPS patient (70 kg) were 15.9 µg/ml and 708 µg*d/ml. The absolute bioavailability of subcutaneously administered canakinumab was estimated to be 66%. Exposure parameters (such as AUC and C_{max}) increased in proportion to dose over the dose range of 0.30 to 10.0 mg/kg given as intravenous infusion or from 150 to 600 mg as subcutaneous injection. Predicted steady-state exposure values ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) after 150 mg subcutaneous administration (or 2 mg/kg, respectively) every 8 weeks were slightly higher in the weight category 40-70 kg (6.6 µg/ml, 24.3 µg/ml, 767 µg*d/ml) compared to the weight categories < 40 kg (4.0 µg/ml, 19.9 µg/ml, 566 µg*d/ml) and > 70 kg (4.6 µg/ml, 17.8 µg/ml, 545 µg*d/ml). The expected accumulation ratio was 1.3-fold following 6 months of subcutaneous administration of 150 mg canakinumab every 8 weeks.

Distribution

Canakinumab binds to serum IL-1 beta. The distribution volume (V_{ss}) of canakinumab varied according to body weight. It was estimated to be 6.2 litres in a CAPS patient of body weight 70 kg.

Elimination

The apparent clearance (CL/F) of canakinumab increases with body weight. It was estimated to be 0.17 l/d in a CAPS patient of body weight 70 kg and 0.11 l/d in a SJIA patient of body weight 33 kg. After accounting for body weight differences, no clinically significant differences in the pharmacokinetic properties of canakinumab were observed between CAPS and SJIA patients.

There was no indication of accelerated clearance or time-dependent change in the pharmacokinetic properties of canakinumab following repeated administration. No gender or age-related pharmacokinetic differences were observed after correction for body weight.

TRAPS, HIDS/MKD and FMF

Bioavailability in TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients has not been determined independently. Apparent clearance (CL/F) in the TRAPS, HIDS/MKD and FMF population at body weight of 55 kg (0.14 l/d) was comparable to CAPS population at body weight of 70 kg (0.17 l/d). The apparent volume of distribution (V/F) was 4.96 l at body weight of 55 kg.

After repeated subcutaneous administration of 150 mg every 4 weeks, canakinumab minimal concentration at week 16 (C_{min}) was estimated to be 15.4 ± 6.6 µg/ml. The estimated steady state AUC_{tau} was 636.7 ± 260.2 µg*d/ml.

Still's disease (AOSD and SJIA)

Bioavailability in SJIA patients has not been determined independently. Apparent clearance per kg body weight (CL/F per kg) was comparable between the SJIA and CAPS population (0.004 l/d per kg). The apparent volume of distribution per kg (V/F per kg) was 0.14 l/kg.

After repeated administration of 4 mg/kg every 4 weeks the accumulation ratio of canakinumab was 1.6 fold in SJIA patients. Steady state was reached after 110 days. The overall predicted mean ($\pm$ SD) for $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ and $AUC_{ss,4w}$ were 14.7 ± 8.8 µg/ml, 36.5 ± 14.9 µg/ml and 696.1 ± 326.5 µg*d/ml, respectively.

The $AUC_{ss,4w}$ in each age group was 692, 615, 707 and 742 µg*d/ml for 2-3, 4-5, 6-11, and 12-19 years old, respectively. When stratified by weight, a lower (30-40%) median of exposure for $C_{min,ss}$ (11.4 vs 19 µg/ml) and AUC_{ss} (594 vs 880 µg*d/ml) for the lower bodyweight category (≤ 40 kg) vs the higher bodyweight category (> 40 kg) was observed.

Based on the population pharmacokinetic modelling analysis, the pharmacokinetics of canakinumab in young adult SJIA patients aged 16 to 20 years were similar to those in patients less than 16 years of age. Predicted canakinumab steady state exposures at a dose level of 4 mg/kg (maximum 300 mg) in patients over the age of 20 years were comparable to those in SJIA patients younger than 20 years of age.

Gouty arthritis population

Bioavailability in gouty arthritis patients has not been determined independently. Apparent clearance

per kg body weight (CL/F per kg) was comparable between the gouty arthritis and CAPS population (0.004 l/d/kg). Mean exposure in a typical gouty arthritis patient (93 kg) after a single subcutaneous 150 mg dose (C_{max} : 10.8 µg/ml and AUC_{inf} : 495 µg*d/ml) was lower than in a typical 70 kg CAPS patient (15.9 µg/ml and 708 µg*d/ml). This is consistent with the observed increase in CL/F with body weight.

The expected accumulation ratio was 1.1-fold following subcutaneous administration of 150 mg canakinumab every 12 weeks.

Paediatric population

Peak concentrations of canakinumab occurred between 2 to 7 days (T_{max}) following single subcutaneous administration of canakinumab 150 mg or 2 mg/kg in paediatric patients 4 years of age and older. The terminal half-life ranged from 22.9 to 25.7 days, similar to the pharmacokinetic properties observed in adults. Based on the population pharmacokinetic modelling analysis, the pharmacokinetics of canakinumab in children aged 2 to < 4 years were similar to those in patients 4 years of age and older. Subcutaneous absorption rate was estimated to decrease with age and appeared to be fastest in the youngest patients. Accordingly, T_{max} was shorter (3.6 days) in younger SJIA patients (2-3 years) compared to older SJIA patients (12-19 years; T_{max} 6 days). Bioavailability (AUC_{ss}) was not affected.

An additional pharmacokinetics analysis showed that the pharmacokinetics of canakinumab in 6 paediatric CAPS patients under the age of 2 years were similar to the pharmacokinetics in paediatric patients 2-4 years of age. Based on the population pharmacokinetic modelling analysis, the expected exposures after a dose of 2 mg/kg were comparable across the CAPS paediatric age groups, but were approximately 40% lower in paediatric patients of very low body weight (e.g. 10 kg) than in adult patients (150 mg dose). This is consistent with the observations of higher exposure in higher body weight groups in CAPS patients.

In TRAPS, HIDS/MKD and FMF, exposure parameters (trough concentrations) were comparable across age groups from 2 to < 20 years old following subcutaneous administration of canakinumab 2 mg/kg every 4 weeks.

Pharmacokinetic properties are similar in CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF and SJIA paediatric populations.

Elderly population

No change in pharmacokinetic parameters based on clearance or volume of distribution were observed between elderly patients and adult patients < 65 years of age.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on cross-reactivity, repeated dose, immunotoxicity, reproductive and juvenile toxicity studies performed with canakinumab or a murine anti-murine IL-1 beta antibody.

Since canakinumab binds to marmoset (*C. jacchus*) and human IL-1 beta with a similar affinity, the safety of canakinumab has been studied in the marmoset. No undesirable effects of canakinumab were seen following twice weekly administration to marmosets for up to 26 weeks or in an embryofoetal developmental toxicity study in pregnant marmosets. Plasma concentrations that are well tolerated in animals are in excess of at least 42-fold (C_{max}) and 78-fold (C_{avg}) the plasma concentrations in paediatric CAPS patients (body weight 10 kg) treated with clinical doses of canakinumab up to 8 mg/kg subcutaneously every 8 weeks. Plasma concentrations that are well tolerated in animals exceed at least 62-fold (C_{max}) and 104-fold (C_{avg}) the plasma concentrations in paediatric SJIA patients, treated with up to 4 mg/kg via the subcutaneous route every 4 weeks. In addition, no antibodies to canakinumab were detected in these studies. No non-specific tissue cross-reactivity was demonstrated when canakinumab was applied to normal human tissues.

Formal carcinogenicity studies have not been conducted with canakinumab.

In an embryofoetal development study in marmosets canakinumab showed no maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity when administered throughout organogenesis.

No undesirable effects of a murine anti-murine IL-1 beta antibody were seen in a complete set of reproductive and juvenile studies in mice. Anti-murine IL-1 beta did not elicit adverse events on foetal or neonatal growth when administered throughout late gestation, delivery and nursing (see section 4.6). The high dose used in these studies was in excess of the maximally effective dose in terms of IL-1 beta suppression and activity.

An immunotoxicology study in mice with a murine anti-murine IL-1 beta antibody showed that neutralising IL-1 beta has no effects on immune parameters and caused no impairment of immune function in mice.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder for solution for injection:

Sucrose

L-Histidine

L-Histidine hydrochloride monohydrate

Polysorbate 80

Solvent:

Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.

After reconstitution, from a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C - 8°C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Powder: 150 mg of powder for solution for injection in a 6 ml vial (type I glass) with a stopper (coated chlorobutyl rubber) and flip-off cap (aluminium/plastic disc).

Solvent: 5 ml of water for injections in a 6 ml vial (type I glass) with a stopper (fluoropolymer-coated chlorobutyl rubber) and flip-off cap (aluminium/plastic disc).

One Ilaris injection kit contains 1 vial of powder for solution for injection, 1 vial of solvent, 1 injection syringe of 1 ml, 1 safety needle, 2 vial adapters and 4 cleansing swabs.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Ilaris 150 mg powder and solvent for solution for injection is supplied in a single-use vial for individual use. Only use the contents provided in the Ilaris injection kit. Any unused medicinal product or waste material or syringe should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions for reconstitution

Using aseptic technique, attach the vial adapters to the Ilaris and solvent vials. Transfer 1 ml of air into the solvent vial, then withdraw 1 ml of water for injections from the solvent vial using the syringe provided in the kit. Reconstitute the content of Ilaris vial at room temperature (typically 15°C to 25°C) by slowly injecting 1 ml of water for injections withdrawn from the solvent vial. Swirl the vial slowly at an angle of about 45° for approximately 1 minute and allow to stand for about 5 minutes. Then gently turn the vial upside down and back again ten times. Allow to stand for about 15 minutes at room temperature. Do not shake. Do not use if particles are present in the solution.

Tap the side of the vial to remove any residual liquid from the stopper. The solution should be free of visible particles and not cloudy. The solution should be colourless or may have a slight brownish-yellow tint. If the solution has a distinctly brown discolouration it should not be used. If not used immediately after reconstitution, the solution should be kept at 2°C to 8°C and used within 24 hours.

Instructions for administration

Carefully withdraw the required volume depending on the dose to be administered (0.1 ml to 1 ml) and subcutaneously inject using the safety needle provided in the kit.

Disposal

The residual volume should be discarded immediately after the injection. Patients or their caregivers should be instructed on the appropriate procedure for disposal of the vials, syringes and needles in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/564/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 23 October 2009
Date of latest renewal: 19 June 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ilaris 150 mg/ml solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial contains 150 mg of canakinumab*.

Each ml of solution contains 150 mg canakinumab.

* human monoclonal antibody produced in mouse myeloma Sp2/0 cells by recombinant DNA technology

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

The solution is clear to opalescent and colourless to slightly brownish yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Periodic fever syndromes

Ilaris is indicated for the treatment of the following autoinflammatory periodic fever syndromes in adults, adolescents and children aged 2 years and older:

Cryopyrin-associated periodic syndromes

Ilaris is indicated for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) including:

- Muckle-Wells syndrome (MWS),
- Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) / chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome (CINCA),
- Severe forms of familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) / familial cold urticaria (FCU) presenting with signs and symptoms beyond cold-induced urticarial skin rash.

Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS)

Ilaris is indicated for the treatment of tumour necrosis factor (TNF) receptor associated periodic syndrome (TRAPS).

Hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)/mevalonate kinase deficiency (MKD)

Ilaris is indicated for the treatment of hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)/mevalonate kinase deficiency (MKD).

Familial Mediterranean fever (FMF)

Ilaris is indicated for the treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF). Ilaris should be given in combination with colchicine, if appropriate.

Ilaris is also indicated for the treatment of:

Still's disease

Ilaris is indicated for the treatment of active Still's disease including adult-onset Still's disease (AOSD) and systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) in patients aged 2 years and older who have

responded inadequately to previous therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and systemic corticosteroids. Ilaris can be given as monotherapy or in combination with methotrexate.

Gouty arthritis

Ilaris is indicated for the symptomatic treatment of adult patients with frequent gouty arthritis attacks (at least 3 attacks in the previous 12 months) in whom non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and colchicine are contraindicated, are not tolerated, or do not provide an adequate response, and in whom repeated courses of corticosteroids are not appropriate (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

For CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF and Still's disease, the treatment should be initiated and supervised by a specialist physician experienced in the diagnosis and treatment of the relevant indication.

For gouty arthritis, the physician should be experienced in the use of biologics and Ilaris should be administered by a healthcare professional.

After proper training in the correct injection technique, patients or their caregivers may inject Ilaris if the physician determines that it is appropriate and with medical follow-up as necessary (see section 6.6).

Posology

CAPS: Adults, adolescents and children aged 2 years and older

The recommended starting dose of Ilaris for CAPS patients is:

Adults, adolescents and children ≥ 4 years of age:

- 150 mg for patients with body weight > 40 kg
- 2 mg/kg for patients with body weight ≥ 15 kg and ≤ 40 kg
- 4 mg/kg for patients with body weight ≥ 7.5 kg and < 15 kg

Children 2 to < 4 years of age:

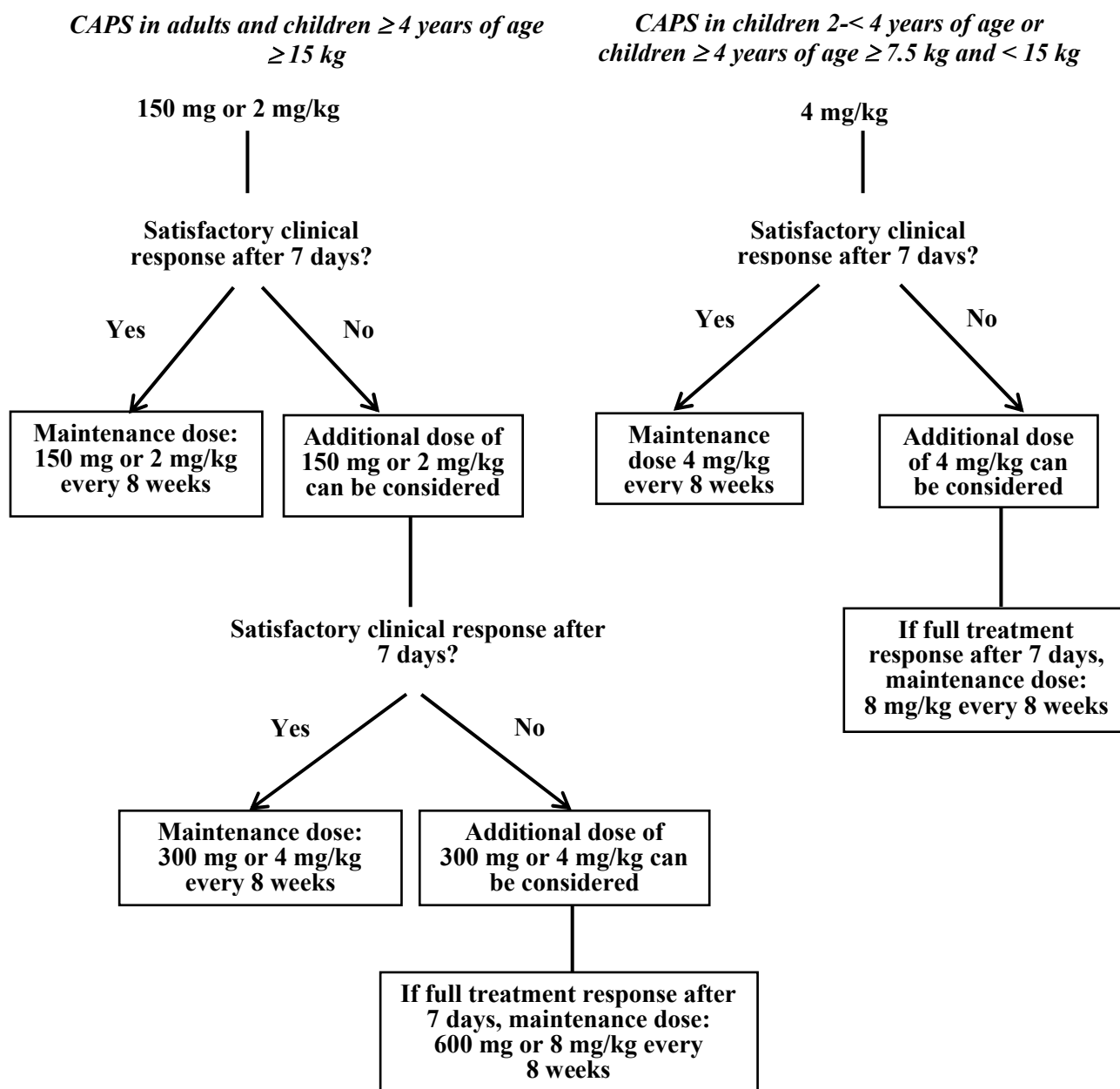
- 4 mg/kg for patients with body weight ≥ 7.5 kg

This is administered every eight weeks as a single dose via subcutaneous injection.

For patients with a starting dose of 150 mg or 2 mg/kg, if a satisfactory clinical response (resolution of rash and other generalised inflammatory symptoms) has not been achieved 7 days after treatment start, a second dose of Ilaris at 150 mg or 2 mg/kg can be considered. If a full treatment response is subsequently achieved, the intensified dosing regimen of 300 mg or 4 mg/kg every 8 weeks should be maintained. If a satisfactory clinical response has not been achieved 7 days after this increased dose, a third dose of Ilaris at 300 mg or 4 mg/kg can be considered. If a full treatment response is subsequently achieved, maintaining the intensified dosing regimen of 600 mg or 8 mg/kg every 8 weeks should be considered, based on individual clinical judgement.

For patients with a starting dose of 4 mg/kg, if a satisfactory clinical response has not been achieved 7 days after treatment start, a second dose of Ilaris 4 mg/kg can be considered. If a full treatment response is subsequently achieved, maintaining the intensified dosing regimen of 8 mg/kg every 8 weeks should be considered, based on individual clinical judgement.

Clinical experience with dosing at intervals of less than 4 weeks or at doses above 600 mg or 8 mg/kg is limited.



TRAPS, HIDS/MKD and FMF: Adults, adolescents and children aged 2 years and older

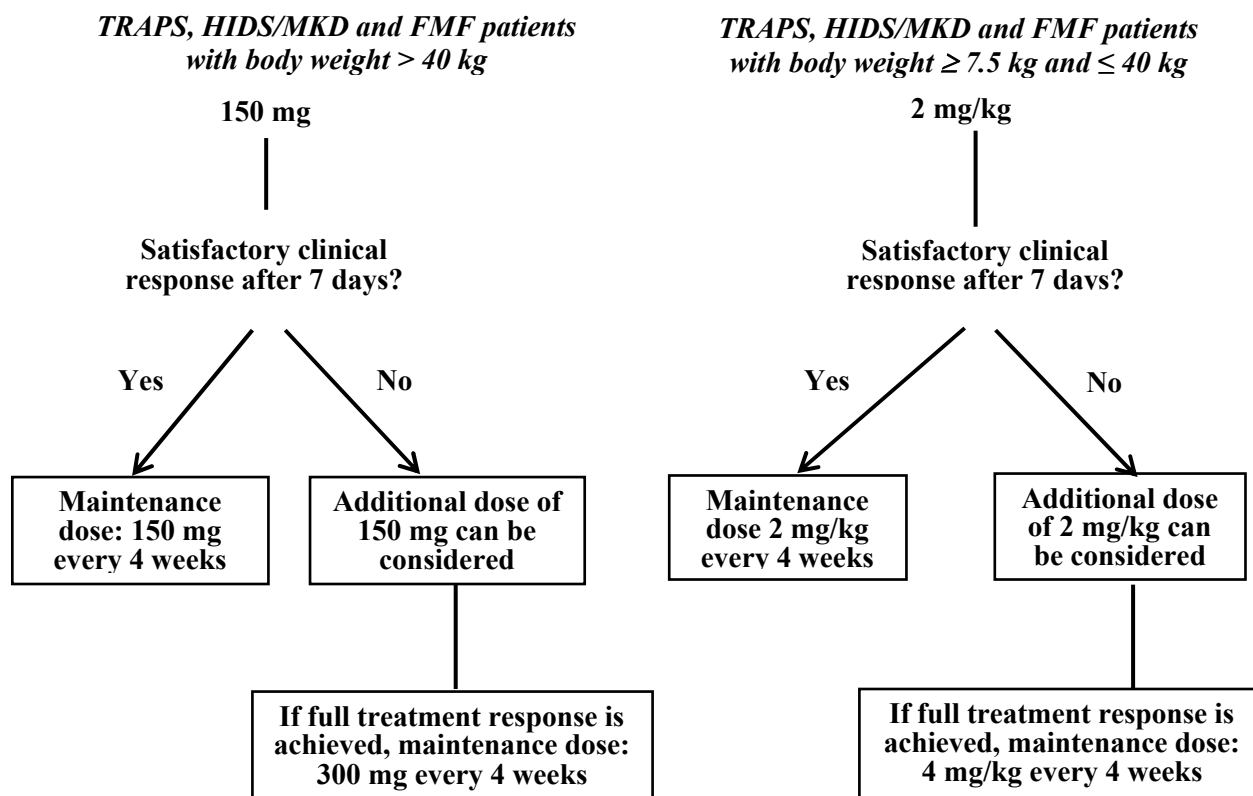
The recommended starting dose of Ilaris in TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients is:

- 150 mg for patients with body weight > 40 kg
- 2 mg/kg for patients with body weight ≥ 7.5 kg and ≤ 40 kg

This is administered every four weeks as a single dose via subcutaneous injection.

If a satisfactory clinical response has not been achieved 7 days after treatment start, a second dose of Ilaris at 150 mg or 2 mg/kg can be considered. If a full treatment response is subsequently achieved, the intensified dosing regimen of 300 mg (or 4 mg/kg for patients weighing ≤ 40 kg) every 4 weeks should be maintained.

Continued treatment with Ilaris in patients without clinical improvement should be reconsidered by the treating physician.



Still's disease (AOSD and SJIA)

The recommended dose of Ilaris for patients with Still's disease (AOSD and SJIA) with body weight ≥ 7.5 kg is 4 mg/kg (up to a maximum of 300 mg) administered every four weeks via subcutaneous injection. Continued treatment with Ilaris in patients without clinical improvement should be reconsidered by the treating physician.

Gouty arthritis

Management of hyperuricaemia with appropriate urate lowering therapy (ULT) should be instituted or optimised. Ilaris should be used as an on-demand therapy to treat gouty arthritis attacks.

The recommended dose of Ilaris for adult patients with gouty arthritis is 150 mg administered subcutaneously as a single dose during an attack. For maximum effect, Ilaris should be administered as soon as possible after the onset of a gouty arthritis attack.

Patients who do not respond to initial treatment should not be re-treated with Ilaris. In patients who respond and require re-treatment, there should be an interval of at least 12 weeks before a new dose of Ilaris may be administered (see section 5.2).

Special populations

Paediatric population

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD and FMF

The safety and efficacy of Ilaris in CAPS, TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients under 2 years of age have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

SJIA

The safety and efficacy of Ilaris in SJIA patients under 2 years of age have not been established. No recommendation on a posology can be made.

Gouty arthritis

There is no relevant use of Ilaris in the paediatric population in the indication gouty arthritis.

Elderly

No dose adjustment is required.

Hepatic impairment

Ilaris has not been studied in patients with hepatic impairment.

Renal impairment

No dose adjustment is needed in patients with renal impairment. However, clinical experience in such patients is limited.

Method of administration

For subcutaneous use.

The following are suitable injection sites: upper thigh, abdomen, upper arm or buttocks. It is recommended to select a different injection site each time the product is injected to avoid soreness. Broken skin and areas which are bruised or covered by a rash should be avoided. Injection into scar tissue should be avoided as this may result in insufficient exposure to Ilaris.

Each vial of Ilaris is for single use in a single patient, for a single dose.

For instructions on use and handling of the reconstituted solution, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active, severe infections (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections

Ilaris is associated with an increased incidence of serious infections. Therefore patients should be monitored carefully for signs and symptoms of infections during and after treatment with Ilaris. Physicians should exercise caution when administering Ilaris to patients with infections, a history of recurring infections, or underlying conditions which may predispose them to infections.

Treatment of CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF and Still's disease (AOSD and SJIA)

Ilaris should not be initiated or continued in patients during an active infection requiring medical intervention.

Treatment of gouty arthritis

Ilaris should not be administered during an active infection.

Concomitant use of Ilaris with tumour necrosis factor (TNF) inhibitors is not recommended because this may increase the risk of serious infections (see section 4.5).

Isolated cases of unusual or opportunistic infections (including aspergillosis, atypical mycobacterial infections, herpes zoster) have been reported during Ilaris treatment. The causal relationship of Ilaris to these events cannot be excluded.

In approximately 12% of CAPS patients tested with a PPD (purified protein derivative) skin test in clinical trials, follow-up testing yielded a positive test result while treated with Ilaris without clinical evidence of a latent or active tuberculosis infection.

It is unknown whether the use of interleukin-1 (IL-1) inhibitors such as Ilaris increases the risk of

reactivation of tuberculosis. Before initiation of therapy, all patients must be evaluated for both active and latent tuberculosis infection. Particularly in adult patients, this evaluation should include a detailed medical history. Appropriate screening tests (e.g. tuberculin skin test, interferon gamma release assay or chest X-ray) should be performed in all patients (local recommendations may apply). Patients must be monitored closely for signs and symptoms of tuberculosis during and after treatment with Ilaris. All patients should be instructed to seek medical advice if signs or symptoms suggestive of tuberculosis (e.g. persistent cough, weight loss, subfebrile temperature) appear during Ilaris therapy. In the event of conversion from a negative to a positive PPD test, especially in high-risk patients, alternative means of screening for a tuberculosis infection should be considered.

Neutropenia and leukopenia

Neutropenia (absolute neutrophil count [ANC] $< 1.5 \times 10^9/l$) and leukopenia have been observed with medicinal products that inhibit IL-1, including Ilaris. Treatment with Ilaris should not be initiated in patients with neutropenia or leukopenia. It is recommended that white blood cell (WBC) counts including neutrophil counts be assessed prior to initiating treatment and again after 1 to 2 months. For chronic or repeated therapies, it is also recommended to assess WBC counts periodically during treatment. If a patient becomes neutropenic or leukopenic, the WBC counts should be monitored closely and treatment discontinuation should be considered.

Malignancies

Malignancy events have been reported in patients treated with Ilaris. The risk for the development of malignancies with anti-interleukin (IL)-1 therapy is unknown.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions with Ilaris therapy have been reported. The majority of these events were mild in severity. During clinical development of Ilaris in over 2,600 patients, no anaphylactoid or anaphylactic reactions were reported. However, the risk of severe hypersensitivity reactions, which is not uncommon for injectable proteins, cannot be excluded (see section 4.3).

Hepatic function

Transient and asymptomatic cases of elevations of serum transaminases or bilirubin have been reported in clinical trials (see section 4.8).

Vaccinations

No data are available on the risk of secondary transmission of infection by live (attenuated) vaccines in patients receiving Ilaris. Therefore, live vaccines should not be given concurrently with Ilaris unless the benefits clearly outweigh the risks (see section 4.5).

Prior to initiation of Ilaris therapy it is recommended that adult and paediatric patients receive all vaccinations, as appropriate, including pneumococcal vaccine and inactivated influenza vaccine (see section 4.5).

Mutation in NLRP3 gene in CAPS patients

Clinical experience in CAPS patients without a confirmed mutation in the NLRP3 gene is limited.

Macrophage activation syndrome in patients with Still's disease

Macrophage activation syndrome (MAS) is a known, life-threatening disorder that may develop in patients with rheumatic conditions, in particular Still's disease. If MAS occurs, or is suspected, evaluation and treatment should be started as early as possible. Physicians should be attentive to symptoms of infection or worsening of Still's disease, as these are known triggers for MAS. Based on clinical trial experience, Ilaris does not appear to increase the incidence of MAS in SJIA patients, but no definitive conclusion can be made.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interactions between Ilaris and other medicinal products have not been investigated in formal studies.

An increased incidence of serious infections has been associated with administration of another IL-1 blocker in combination with TNF inhibitors. Use of Ilaris with TNF inhibitors is not recommended because this may increase the risk of serious infections.

The expression of hepatic CYP450 enzymes may be suppressed by the cytokines that stimulate chronic inflammation, such as interleukin-1 beta (IL-1 beta). Thus, CYP450 expression may be reversed when potent cytokine inhibitory therapy, such as canakinumab, is introduced. This is clinically relevant for CYP450 substrates with a narrow therapeutic index where the dose is individually adjusted. On initiation of canakinumab in patients being treated with this type of medicinal product, therapeutic monitoring of the effect or of the active substance concentration should be performed and the individual dose of the medicinal product adjusted as necessary.

No data are available on either the effects of live vaccination or the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving Ilaris. Therefore, live vaccines should not be given concurrently with Ilaris unless the benefits clearly outweigh the risks. Should vaccination with live vaccines be indicated after initiation of Ilaris treatment, the recommendation is to wait for at least 3 months after the last Ilaris injection and before the next one (see section 4.4).

The results of a study in healthy adult subjects demonstrated that a single dose of Ilaris 300 mg did not affect the induction and persistence of antibody responses after vaccination with influenza or glycosylated protein based meningococcus vaccines.

The results of a 56-week, open label study in CAPS patients aged 4 years and younger demonstrated that all patients who received non-live, standard of care childhood vaccinations developed protective antibody levels.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / Contraception in males and females

Women should use effective contraceptives during treatment with Ilaris and for up to 3 months after the last dose.

Pregnancy

There is a limited amount of data from the use of canakinumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). The risk for the foetus/mother is unknown. Women who are pregnant or who desire to become pregnant should therefore only be treated after a thorough benefit-risk evaluation.

Animal studies indicate that canakinumab crosses the placenta and is detectable in the foetus. No human data are available, but as canakinumab is an immunoglobulin of the G class (IgG1), human transplacental transfer is expected. The clinical impact of this is unknown. However, administration of live vaccines to newborn infants exposed to canakinumab *in utero* is not recommended for 16 weeks following the mother's last dose of Ilaris before childbirth. Women who received canakinumab during pregnancy should be instructed to inform the baby's healthcare professional before any vaccinations are given to their newborn infant.

Breast-feeding

It is unknown whether canakinumab is excreted in human milk. The decision whether to breast-feed during Ilaris therapy should therefore only be taken after a thorough benefit-risk evaluation.

Animal studies have shown that a murine anti-murine IL-1 beta antibody had no undesirable effects on development in nursing mouse pups and that the antibody was transferred to them (see section 5.3).

Fertility

Formal studies of the potential effect of Ilaris on human fertility have not been conducted. Canakinumab had no effect on male fertility parameters in marmosets (*C. jacchus*). A murine anti-murine IL-1 beta antibody had no undesirable effects on fertility in male or female mice (see

section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Ilaris has minor influence on the ability to drive and use machines. Treatment with Ilaris may result in dizziness/vertigo or asthenia (see section 4.8). Patients who experience such symptoms during Ilaris treatment should wait for this to resolve completely before driving or operating machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Over 2,600 subjects including approximately 480 children (aged 2 to 17 years) have been treated with Ilaris in interventional studies in patients with CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, gouty arthritis or other IL-1 beta mediated diseases, and healthy volunteers. Serious infections have been observed. The most frequent adverse drug reactions were infections predominantly of the upper respiratory tract. No impact on the type or frequency of adverse drug reactions was seen with longer-term treatment.

Hypersensitivity reactions have been reported in patients treated with Ilaris (see sections 4.3 and 4.4).

Opportunistic infections have been reported in patients treated with Ilaris (see section 4.4).

CAPS

A total of 211 adult and paediatric CAPS patients (including FCAS/FCU, MWS, and NOMID/CINCA) have received Ilaris in interventional clinical trials. The safety of Ilaris compared with placebo was investigated in a pivotal phase III trial that consisted of an 8-week, open-label period (Part I), a 24-week, randomised, double-blind and placebo-controlled withdrawal period (Part II), and a 16-week open-label period on Ilaris (Part III). All patients were treated with Ilaris 150 mg subcutaneous or 2 mg/kg if body weight was ≥ 15 kg and ≤ 40 kg.

TRAPS, HIDS/MKD, FMF

A total of 169 adult and paediatric TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients aged 2 years and above received Ilaris in one pivotal phase III clinical trial. The safety of Ilaris compared with placebo was investigated in this trial which consisted of a 12-week screening period (Part I), and a 16-week, randomised, double-blind, placebo-controlled treatment period (Part II). Patients treated with Ilaris were treated with 150 mg subcutaneous or 2 mg/kg if body weight was ≤ 40 kg (see section 5.1).

Still's disease

A total of 324 SJIA patients aged 2 to < 20 years have received Ilaris in interventional clinical trials, including 293 patients aged 2 to < 16 years old, 21 patients aged 16 to < 18 years old and 10 patients aged 18 to < 20 years old. The safety of Ilaris compared to placebo was investigated in two pivotal Phase III studies (see section 5.1).

Gouty arthritis

More than 700 patients with gouty arthritis have been treated with Ilaris at doses from 10 mg to 300 mg in randomised, double-blind and active-controlled clinical trials of up to 24 weeks' duration. More than 250 patients have been treated with the recommended dose of 150 mg in Phase II and III trials (see section 5.1).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed according to MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse reactions are ranked by frequency category with the most common first. Frequency categories are defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1 Tabulated list of adverse reactions in CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA and gouty arthritis

MedDRA System Organ Class	All indications: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, gouty arthritis
Infections and infestations	
Very common	Respiratory tract infections (including pneumonia, bronchitis, influenza, viral infection, sinusitis, rhinitis, pharyngitis, tonsillitis, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection) Ear infection Cellulitis Gastroenteritis Urinary tract infection
Common	Vulvovaginal candidiasis
Nervous system disorders	
Common	Dizziness/vertigo
Gastrointestinal disorders	
Very common	Upper abdominal pain ¹
Uncommon	Gastro-oesophageal reflux disease ²
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	Injection site reaction
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common	Arthralgia ¹
Common	Musculoskeletal pain ¹ Back pain ²
General disorders and administration site conditions	
Common	Fatigue/asthenia ²
Investigations	
Very common	Creatinine renal clearance decreased ^{1,3} Proteinuria ^{1,4} Leukopenia ^{1,5}
Common	Neutropenia ⁵
Uncommon	Platelet count decreased ⁵
¹ In SJIA ² In gouty arthritis ³ Based on estimated creatinine clearance, most were transient ⁴ Most represented transient trace to 1+ positive urinary protein by dipstick ⁵ See further information below	

In a subset of young adult SJIA patients aged 16 to 20 years (n=31), the safety profile of Ilaris was consistent with what was observed in SJIA patients less than 16 years of age. The safety profile in AOSD patients is expected to be similar to SJIA patients based on literature reports.

Description of selected adverse reactions

Long-term data and laboratory abnormalities in CAPS patients

During clinical trials with Ilaris in CAPS patients mean values for haemoglobin increased and those for white blood cell, neutrophils and platelets decreased.

Elevations of transaminases have been observed rarely in CAPS patients.

Asymptomatic and mild elevations of serum bilirubin have been observed in CAPS patients treated with Ilaris without concomitant elevations of transaminases.

In the long-term, open-label studies with dose escalation, events of infections (gastroenteritis, respiratory tract infection, upper respiratory tract infection), vomiting and dizziness were more frequently reported in the 600 mg or 8 mg/kg dose group than in other dose groups.

Laboratory abnormalities in TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients

Neutrophils

Although $\geq$ Grade 2 reductions in neutrophil count occurred in 6.5% of patients (common) and Grade 1 reductions occurred in 9.5% of patients, the reductions are generally transient and neutropenia-associated infection has not been identified as an adverse reaction.

Platelets

Although reductions in platelet count ($\geq$ Grade 2) occurred in 0.6% of patients, bleeding has not been identified as an adverse reaction. Mild and transient Grade 1 reduction in platelets occurred in 15.9% of patients without any associated bleeding adverse events.

Laboratory abnormalities in SJIA patients

Haematology

In the overall SJIA programme, transient decreased white blood cell (WBC) counts $\leq 0.8 \times$ LLN were reported in 33 patients (16.5%).

In the overall SJIA programme, transient decreases in absolute neutrophil count (ANC) to less than $1 \times 10^9/l$ were reported in 12 patients (6.0%).

In the overall SJIA programme, transient decreases in platelet counts ($< LLN$) were observed in 19 patients (9.5%).

ALT/AST

In the overall SJIA programme, high ALT and/or AST $> 3 \times$ upper limit of normal (ULN) were reported in 19 patients (9.5%).

Laboratory abnormalities in gouty arthritis patients

Haematology

Decreased white blood cell counts (WBC) $\leq 0.8 \times$ lower limit of normal (LLN) were reported in 6.7% of patients treated with Ilaris compared to 1.4% treated with triamcinolone acetonide. Decreases in absolute neutrophil counts (ANC) to less than $1 \times 10^9/l$ were reported in 2% of patients in the comparative trials. Isolated cases of ANC counts $< 0.5 \times 10^9/l$ were also observed (see section 4.4).

Mild ($< LLN$ and $> 75 \times 10^9/l$) and transient decreases in platelet counts were observed at a higher incidence (12.7%) with Ilaris in the active-controlled clinical studies versus the comparator (7.7%) in gouty arthritis patients.

Uric acid

Increases in uric acid level (0.7 mg/dl at 12 weeks and 0.5 mg/dl at 24 weeks) were observed after Ilaris treatment in comparative trials in gouty arthritis. In another study, among patients who were starting on ULT, increases in uric acid were not observed. Uric acid increases were not observed in clinical trials in non-gouty arthritis populations (see section 5.1).

ALT/AST

Mean and median increases in alanine transaminase (ALT) of 3.0 U/l and 2.0 U/l, respectively, and in aspartate transaminase (AST) of 2.7 U/l and 2.0 U/l, respectively, from baseline to end of study were seen in the Ilaris-treated groups versus the triamcinolone acetonide-treated group(s), however the incidence of clinically significant changes ($\geq 3 \times$ the upper limit of normal) was greater for patients treated with triamcinolone acetonide (2.5% for both AST and ALT) compared with Ilaris-treated patients (1.6% for ALT and 0.8% for AST).

Triglycerides

In active-controlled gouty arthritis trials, there was a mean increase in triglycerides of 33.5 mg/dl in Ilaris-treated patients compared with a modest decrease of -3.1 mg/dl with triamcinolone acetonide. The incidence of patients with triglyceride elevations $> 5 \times$ upper limit of normal (ULN) was 2.4% with Ilaris and 0.7% with triamcinolone acetonide. The clinical significance of this observation is

unknown.

Long term data from observational study

A total of 243 CAPS patients (85 paediatric patients aged ≥ 2 to ≤ 17 years and 158 adult patients aged ≥ 18 years) were treated with Ilaris in routine clinical practice in a long-term registry study (mean of 3.8 years of Ilaris exposure). The safety profile of Ilaris observed following long-term treatment in this setting was consistent with what has been observed in interventional studies in CAPS patients.

Paediatric population

There were 80 paediatric CAPS patients (2-17 years of age) who received canakinumab in the interventional studies. Overall, there were no clinically meaningful differences in the safety and tolerability profile of Ilaris in paediatric patients compared to the overall CAPS population (comprised of adult and paediatric patients, N=211), including the overall frequency and severity of infectious episodes. Infections of the upper respiratory tract were the most frequently reported infection events.

Additionally, 6 paediatric patients under the age of 2 years were evaluated in a small open-label clinical study. The safety profile of Ilaris appeared similar to that in patients aged 2 years and above.

There were 102 TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients (2-17 years of age) who received canakinumab in a 16-week study. Overall, there were no clinically meaningful differences in the safety and tolerability profile of canakinumab in paediatric patients compared to the overall population.

Elderly population

There is no significant difference in safety profile observed in patients ≥ 65 years of age.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

Reported experience with overdose is limited. In early clinical trials, patients and healthy volunteers received doses as high as 10 mg/kg, administered intravenously or subcutaneously, without evidence of acute toxicity.

In case of overdose, it is recommended for the patient to be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, interleukin inhibitors, ATC code: L04AC08

Mechanism of action

Canakinumab is a human monoclonal anti-human interleukin-1 beta (IL-1 beta) antibody of the IgG1/ κ isotype. Canakinumab binds with high affinity specifically to human IL-1 beta and neutralises the biological activity of human IL-1 beta by blocking its interaction with IL-1 receptors, thereby preventing IL-1 beta-induced gene activation and the production of inflammatory mediators.

Pharmacodynamic effects

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD and FMF

In clinical studies, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients who have uncontrolled over-production of IL-1 beta show a rapid and sustained response to therapy with canakinumab, i.e.

laboratory parameters such as high C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA), high neutrophil and platelet counts, and leukocytosis rapidly returned to normal.

Still's disease (AOSD and SJIA)

Adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis are severe autoinflammatory diseases, driven by innate immunity by means of pro-inflammatory cytokines, a key one being IL-1-beta.

Common features of AOSD and SJIA include fever, rash, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, polyserositis and arthritis. Treatment with canakinumab resulted in a rapid and sustained improvement of both the articular and the systemic features of SJIA with significant reduction of the number of inflamed joints, prompt resolution of fever and reduction of acute phase reactants in the majority of patients (see Clinical efficacy and safety).

Gouty arthritis

A gouty arthritis attack is caused by urate (monosodium urate monohydrate) crystals in the joint and surrounding tissue, which trigger resident macrophages to produce IL-1 beta via the "NALP3 inflammasome" complex. Activation of macrophages and concomitant over-production of IL-1 beta results in an acute painful inflammatory response. Other activators of the innate immune system, such as endogenous agonists of toll-like receptors, may contribute to the transcriptional activation of the IL-1 beta gene, initiating a gouty arthritis attack. Following canakinumab treatment, the inflammatory markers CRP or SAA and signs of acute inflammation (e.g. pain, swelling, redness) in the affected joint subside rapidly.

Clinical efficacy and safety

CAPS

The efficacy and safety of Ilaris have been demonstrated in patients with varying degrees of disease severity and different CAPS phenotypes (including FCAS/FCU, MWS, and NOMID/CINCA). Only patients with confirmed NLRP3 mutation were included in the pivotal study.

In the Phase I/II study, treatment with Ilaris had a rapid onset of action, with disappearance or clinically significant improvement of symptoms within one day after dosing. Laboratory parameters such as high CRP and SAA, high neutrophils and platelet counts normalised rapidly within days of Ilaris injection.

The pivotal study consisted of a 48-week three-part multicentre study, i.e. an 8-week open-label period (Part I), a 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal period (Part II), followed by a 16-week open-label period (Part III). The aim of the study was to assess efficacy, safety, and tolerability of Ilaris (150 mg or 2 mg/kg every 8 weeks) in patients with CAPS.

- Part I: A complete clinical and biomarker response to Ilaris (defined as composite of physician's global assessment on autoinflammatory and on skin disease $\leq$ minimal and CRP or SAA values < 10 mg/litre) was observed in 97% of patients and appeared within 7 days of initiation of treatment. Significant improvements were seen in physician's clinical assessment of autoinflammatory disease activity: global assessment of autoinflammatory disease activity, assessment of skin disease (urticarial skin rash), arthralgia, myalgia, headache/migraine, conjunctivitis, fatigue/malaise, assessment of other related symptoms, and patient's assessment of symptoms.
- Part II: In the withdrawal period of the pivotal study, the primary endpoint was defined as the proportion of patients with a disease relapse/flare: none (0%) of the patients randomised to Ilaris flared, compared with 81% of the patients randomised to placebo.
- Part III: Patients treated with placebo in Part II who flared regained and maintained clinical and serological response following entry into the open-label Ilaris extension.

Table 2 Tabulated summary of efficacy in Phase III trial, pivotal placebo-controlled

withdrawal period (Part II)

Phase III trial, pivotal placebo-controlled withdrawal period (Part II)			
	Ilaris N=15 n(%)	Placebo N=16 n(%)	p-value
Primary endpoint (flare)			
Proportion of patients with disease flare in Part II	0 (0%)	13 (81%)	< 0.001
Inflammatory markers*			
C-reactive protein, mg/l	1.10 (0.40)	19.93 (10.50)	< 0.001
Serum amyloid A, mg/l	2.27 (-0.20)	71.09 (14.35)	0.002
* mean (median) change from beginning of Part II			

Two open-label, uncontrolled, long-term phase III studies were performed. One was a safety, tolerability, and efficacy study of canakinumab in patients with CAPS. The total treatment duration ranged from 6 months to 2 years. The other was an open-label study with canakinumab to evaluate the efficacy and safety in Japanese CAPS patients for 24 weeks, with an extension phase up to 48 weeks. The primary objective was to assess the proportion of patients who were free of relapse at week 24, including those patients whose dose was increased.

In the pooled efficacy analysis for these two studies, 65.6% of patients who had not previously been treated with canakinumab achieved complete response at 150 mg or 2 mg/kg, while 85.2% of patients achieved complete response at any dose. Of the patients treated with 600 mg or 8 mg/kg (or even higher), 43.8% achieved complete response. Fewer patients aged 2 to < 4 years achieved complete response (57.1%) than older paediatric and adult patients. Of the patients who had achieved a complete response, 89.3% maintained response without relapsing.

Experience from individual patients who achieved a complete response following dose escalation to 600 mg (8 mg/kg) every 8 weeks suggests that a higher dose may be beneficial in patients not achieving complete response or not maintaining complete response with the recommended doses (150 mg or 2 mg/kg for patients ≥ 15 kg and ≤ 40 kg). An increased dose was administered more frequently to patients aged 2 to < 4 years and to patients with NOMID/CINCA symptoms compared with FCAS or MWS.

A 6-year observational registry study was conducted to provide data on the long-term safety and effectiveness of Ilaris treatment in paediatric and adult CAPS patients in routine clinical practice. The study included 243 CAPS patients (including 85 patients less than 18 years of age). Disease activity was rated as absent or mild/moderate in more than 90% of patients at all post-baseline time points in the study, and median serological markers of inflammation (CRP and SAA) were normal (< 10 mg/litre) at all post-baseline time points. Although approximately 22% of patients receiving Ilaris required dose adjustment, only a small percentage of patients (1.2%) discontinued Ilaris due to lack of therapeutic effect.

Paediatric population

The CAPS interventional trials with Ilaris included a total of 80 paediatric patients with an age range from 2 to 17 years (approximately half of them treated on an mg/kg basis). Overall, there were no clinically meaningful differences in the efficacy, safety and tolerability profile of Ilaris in paediatric patients compared to the overall CAPS population. The majority of paediatric patients achieved improvement in clinical symptoms and objective markers of inflammation (e.g. SAA and CRP).

A 56-week, open-label study was conducted to assess the efficacy, safety and tolerability of Ilaris in paediatric CAPS patients ≤ 4 years of age. Seventeen patients (including 6 patients under the age of 2 years) were evaluated, using weight-based starting doses of 2-8 mg/kg. The study also evaluated the effect of canakinumab on the development of antibodies to standard childhood vaccines. No differences in safety or efficacy were observed in patients under the age of 2 years compared with

patients aged 2 years and above. All patients who received non-live, standard of care childhood vaccinations (N=7) developed protective antibody levels.

TRAPS, HIDS/MKD and FMF

The efficacy and safety of Ilaris for the treatment of TRAPS, HIDS/MKD and FMF were demonstrated in a single, pivotal, phase III, 4-part study (N2301) consisting of three separate disease cohorts.

- Part I: Patients in each disease cohort aged 2 years and older entered a 12-week screening period during which they were evaluated for the onset of disease flare.
- Part II: Patients at flare onset were randomised into a 16-week double-blind, placebo-controlled treatment period during which they received either 150 mg Ilaris (2 mg/kg for patients with body weight $\leq$ 40 kg) subcutaneous (s.c.) or placebo every 4 weeks. Patients $>$ 28 days but $<$ 2 years of age were allowed to enter the study directly into an open-arm of Part II as non-randomised patients (and were excluded from the primary efficacy analysis).
- Part III: Patients who completed 16 weeks of treatment and were classified as responders were re-randomised into a 24-week, double-blind withdrawal period during which they received Ilaris 150 mg (2 mg/kg for patients $\leq$ 40 kg) s.c. or placebo every 8 weeks.
- Part IV: All Part III patients treated with Ilaris were eligible to enter into a 72-week open-label treatment extension period.

A total of 185 patients aged 28 days and above were enrolled and a total of 181 patients aged 2 years and above were randomised in part II of the study.

The primary efficacy endpoint of the randomised treatment period (Part II) was the proportion of responders within each cohort who had resolution of their index disease flare at Day 15 and did not experience a new flare during the remainder of the 16-week treatment period (defined as complete response). Resolution of the index disease flare was defined as having a Physician's Global Assessment (PGA) of Disease Activity score $<$ 2 ("minimal or no disease") and CRP within normal range ($\leq$ 10 mg/l) or reduction $\geq$ 70% from baseline. A new flare was defined as a PGA score $\geq$ 2 ("mild, moderate, or severe disease") and CRP $\geq$ 30 mg/l. Secondary endpoints, all based on week 16 results (end of Part II), included the proportion of patients who achieved a PGA score of $<$ 2, the proportion of patients with serological remission (defined as CRP $\leq$ 10 mg/l), and the proportion of patients with a normalised SAA level (defined as SAA $\leq$ 10 mg/l).

For the primary efficacy endpoint, Ilaris was superior to placebo for all three disease cohorts. Ilaris also demonstrated superior efficacy compared to placebo on the secondary endpoints of PGA $<$ 2 and CRP $\leq$ 10 mg/l in all three cohorts. Higher proportions of patients had normalised SAA ($\leq$ 10 mg/l) at week 16 with Ilaris treatment compared to placebo in all three cohorts, with a statistically significant difference observed in TRAPS patients (see Table 3 with study results below).

Table 3 Tabulated summary of efficacy in Phase III trial, pivotal, randomised, placebo-controlled treatment period (Part II)

Phase III trial, pivotal, randomised placebo-controlled treatment period (Part II)			
	Ilaris n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-value
Primary endpoint (disease flare) - Proportion of patients who had index disease flare resolution at day 15 and did not experience a new flare during the remainder of the 16-week treatment period			
FMF	19/31 (61.29)	2/32 (6.25)	< 0.0001*
HIDS/MKD	13/37 (35.14)	2/35 (5.71)	0.0020*
TRAPS	10/22 (45.45)	2/24 (8.33)	0.0050*
Secondary endpoints (disease and inflammatory markers)			
Physician Global Assessment < 2			
FMF	20/31 (64.52)	3/32 (9.38)	< 0.0001**
HIDS/MKD	17/37 (45.95)	2/35 (5.71)	0.0006**
TRAPS	10/22 (45.45)	1/24 (4.17)	0.0028**
C-reactive protein ≤ 10 mg/l			
FMF	21/31 (67.74)	2/32 (6.25)	< 0.0001**
HIDS/MKD	15/37 (40.54)	2/35 (5.71)	0.0010**
TRAPS	8/22 (36.36)	2/24 (8.33)	0.0149**
Serum amyloid A ≤ 10 mg/l			
FMF	8/31 (25.81)	0/32 (0.00)	0.0286
HIDS/MKD	5/37 (13.51)	1/35 (2.86)	0.0778
TRAPS	6/22 (27.27)	0/24 (0.00)	0.0235**
n=number of responders; N=number of evaluable patients			
* indicates statistical significance (one-sided) at the 0.025 level based on Fisher exact test			
**Indicates statistical significance (one-sided) at the 0.025 level based on the logistic regression model with treatment group and baseline PGA, CRP or SAA respectively, as explanatory variables for each cohort			

Up-titration

In Part II of the study, patients treated with Ilaris who had persistent disease activity received an additional dose of 150 mg (or 2 mg/kg for patients ≤ 40 kg) within the first month. This additional dose could be provided as early as 7 days after the first treatment dose. All up-titrated patients remained at the increased dose of 300 mg (or 4 mg/kg for patients ≤ 40 kg) every 4 weeks.

In an exploratory analysis of the primary endpoint, it was observed that in patients with an inadequate response after the first dose, an up-titration within the first month to a dose of 300 mg (or 4 mg/kg) every 4 weeks further improved flare control, reduced disease activity and normalised CRP and SAA levels.

Paediatric patients:

Two non-randomised HIDS/MKD patients aged > 28 days but < 2 years were included in the study and received canakinumab. One patient had resolution of index flare by day 15 after receiving one single dose of canakinumab 2 mg/kg, but discontinued treatment after this first dose due to serious adverse events (pancytopenia and hepatic failure). This patient presented at study entry with a history of immune thrombocytopenic purpura and an active medical condition of abnormal hepatic function. The second patient received a starting dose of canakinumab 2 mg/kg and an add-on dose of 2 mg/kg at week 3, and was up-titrated at week 5 to receive a dose of 4 mg/kg administered every 4 weeks until the end of Part II of the study. Resolution of disease flare was achieved by week 5 and the patient had not experienced any new flare at the end of Part II of the study (week 16).

Still's disease

SJIA

The efficacy of Ilaris for the treatment of active SJIA was assessed in two pivotal studies (G2305 and G2301). Patients enrolled were aged 2 to < 20 years (mean age of 8.5 years and mean disease duration of 3.5 years at baseline) and had active disease defined as ≥ 2 joints with active arthritis, fever and

elevated CRP.

Study G2305

Study G2305 was a randomised, double-blind, placebo-controlled, 4-week study assessing the short-term efficacy of Ilaris in 84 patients randomised to receive a single dose of 4 mg/kg (up to 300 mg) Ilaris or placebo. The primary objective was the proportion of patients at day 15 who achieved a minimum 30% improvement in the paediatric American College of Rheumatology (ACR) response criterion adapted to include absence of fever. Ilaris treatment improved all paediatric ACR response scores as compared to placebo at days 15 and 29 (Table 4).

Table 4 Paediatric ACR response and disease status at days 15 and 29

	Day 15		Day 29	
	Ilaris N=43	Placebo N=41	Ilaris N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Inactive disease	33%	0%	30%	0%
Treatment difference for all ACR scores was significant ($p \leq 0.0001$)				

Results for the components of the adapted paediatric ACR which included systemic and arthritic components, were consistent with the overall ACR response results. At day 15, the median change from baseline in the number of joints with active arthritis and limited range of motion were -67% and -73% for Ilaris (N=43), respectively, compared to a median change of 0% and 0% for placebo (N=41). The mean change in patient pain score (0-100 mm visual analogue scale) at day 15 was -50.0 mm for Ilaris (N=43), as compared to +4.5 mm for placebo (N=25). The mean change in pain score among Ilaris treated patients was consistent at day 29.

Study G2301

Study G2301 was a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal study of flare prevention by Ilaris. The study consisted of two parts with two independent primary endpoints (successful steroid taper and time to flare). In Part I (open label) 177 patients were enrolled and received 4 mg/kg (up to 300 mg) Ilaris administered every 4 weeks for up to 32 weeks. Patients in Part II (double-blind) received either Ilaris 4 mg/kg or placebo every 4 weeks until 37 flare events occurred.

Corticosteroid dose tapering:

Of the total 128 patients who entered Part I taking corticosteroids, 92 attempted corticosteroid tapering. Fifty-seven (62%) of the 92 patients who attempted to taper were able to successfully taper their corticosteroid dose and 42 (46%) discontinued corticosteroids.

Time to flare:

Patients taking Ilaris in Part II had a 64% reduced risk of a flare event as compared to the placebo group (hazard ratio of 0.36; 95% CI: 0.17 to 0.75; $p=0.0032$). Sixty-three of the 100 patients entering Part II, whether assigned to placebo or canakinumab, did not experience a flare over the observation period (up to a maximum of 80 weeks).

Health-related and quality of life outcomes in studies G2305 and G2301

Treatment with Ilaris resulted in clinically relevant improvements in patients' physical function and quality of life. In study G2305, the Childhood Health Assessment Questionnaire Least Squares means improvement was 0.69 for Ilaris vs placebo representing 3.6 times the minimal clinically important difference of 0.19 ($p=0.0002$). The median improvement from baseline to end of Part I of study G2301 was 0.88 (79%). Statistically significant improvements in the Child Health Questionnaire-PF50 scores were reported for Ilaris vs placebo in study G2305 (physical $p=0.0012$; psychosocial well-being $p=0.0017$).

Pooled efficacy analysis

Data from the first 12 weeks of Ilaris treatment from studies G2305, G2301 and the extension study were pooled to assess maintenance of efficacy. These data showed similar improvements from baseline to week 12 in the adapted paediatric ACR responses and its components to those observed in the placebo controlled study (G2305). At week 12, the adapted paediatric ACR30, 50, 70, 90 and 100 responses were: 70%, 69%, 61%, 49% and 30%, respectively and 28% of patients had inactive disease (N=178).

The efficacy observed in the studies G2305 and G2301 was maintained in the ongoing, open-label long-term extension study (data available through median of 49 weeks of follow-up). In this study, 25 patients who had a strong ACR response for a minimum of 5 months reduced their Ilaris dose to 2 mg/kg every 4 weeks and maintained a paediatric ACR100 response throughout the time the reduced dose was given (median 32 weeks, 8-124 weeks).

Although limited, evidence from the clinical trials suggests that patients not responding to tocilizumab or anakinra, may respond to canakinumab.

SJIA in young adults and AOSD

Efficacy of Ilaris in a subset of young adult SJIA patients aged 16 to 20 years was consistent with the efficacy observed for patients less than 16 years of age. The efficacy profile in AOSD patients is expected to be similar to SJIA patients based on literature reports.

Gouty arthritis

The efficacy of Ilaris for the treatment of acute gouty arthritis attacks was demonstrated in two multicentre, randomised, double-blind, active-controlled studies in patients with frequent gouty arthritis (≥ 3 attacks in the previous 12 months) unable to use NSAIDs or colchicine (due to contraindication, intolerance or lack of efficacy). The studies were 12 weeks followed by 12-week double-blind extension. A total of 225 patients were treated with subcutaneous Ilaris 150 mg and 229 patients were treated with intramuscular triamcinolone acetonide (TA) 40 mg at study entry, and when experiencing a new attack thereafter. The mean number of gouty arthritis attacks in the previous 12 months was 6.5. Over 85% of patients had comorbidity, including hypertension (60%), diabetes (15%), ischaemic heart disease (12%), and stage ≥ 3 chronic kidney disease (25%). Approximately one-third of the patients enrolled (76 [33.8%] in the Ilaris group and 84 [36.7%] in the triamcinolone acetonide group) had documented inability (intolerance, contraindication or lack of response) to use both NSAIDs and colchicine. Concomitant treatment with ULTs was reported by 42% of patients at entry.

The co-primary endpoints were: (i) gouty arthritis pain intensity (visual analogue scale, VAS) at 72 hours post-dose, and (ii) time to first new gouty arthritis attack.

For the overall study population, pain intensity was statistically significantly lower for Ilaris 150 mg compared with triamcinolone acetonide at 72 hours. Ilaris also reduced the risk of subsequent attacks (see Table 5).

Efficacy results in a subgroup of patients unable to use both NSAIDs and colchicine and who were on ULT, failed ULT or had a contraindication to ULT (N=101) were consistent with the overall study population with a statistically significant difference compared to triamcinolone acetonide in pain intensity at 72 hours (-10.2 mm, $p=0.0208$) and in reduction of risk of subsequent attacks (Hazard ratio 0.39, $p=0.0047$ at 24 weeks).

Efficacy results for a more stringent subgroup limited to current users of ULT (N=62) are presented in Table 5. Treatment with Ilaris induced a reduction of pain and reduced the risk of subsequent attacks in patients using ULT and unable to use both NSAIDs and colchicine, although the observed treatment difference compared to triamcinolone acetonide was less pronounced than with the overall study population.

Table 5 Efficacy for the overall study population and in a subgroup of patients currently using ULT and unable to use both NSAIDs and colchicine

Efficacy endpoint	Overall study population; N=454	Unable to use both NSAIDs and colchicine; on ULT N=62
Treatment of gouty arthritis attacks as measured by pain intensity (VAS) at 72 h		
Least Squares mean estimated difference to triamcinolone acetonide	-10.7	-3.8
CI	(-15.4, -6.0)	(-16.7, 9.1)
p-value, 1-sided	p < 0.0001*	p=0.2798
Risk reduction of subsequent gouty arthritis attacks as measured by time to first new flare (24 weeks)		
Hazard ratio to triamcinolone acetonide	0.44	0.71
CI	(0.32, 0.60)	(0.29, 1.77)
p-value, 1-sided	p < 0.0001*	p=0.2337
* Denotes significant p-value ≤ 0.025		

Safety results showed an increased incidence of adverse events for canakinumab compared to triamcinolone acetonide, with 66% vs 53% of patients reporting any adverse event and 20% vs 10% of patients reporting an infection adverse event over 24 weeks.

Elderly population

Overall, the efficacy, safety and tolerability profile of Ilaris in elderly patients ≥ 65 years of age was comparable to patients < 65 years of age.

Patients on urate lowering therapy (ULT)

In clinical studies, Ilaris has been safely administered with ULT. In the overall study population, patients on ULT had a less pronounced treatment difference in both pain reduction and reduction in the risk of subsequent gouty arthritis attacks compared to patients not on ULT.

Immunogenicity

Antibodies against Ilaris were observed in approximately 1.5%, 3% and 2% of the patients treated with Ilaris for CAPS, SJIA and gouty arthritis, respectively. No neutralising antibodies were detected. No apparent correlation of antibody development to clinical response or adverse events was observed.

There were no antibodies against Ilaris observed in TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients treated with doses of 150 mg and 300 mg over 16 weeks of treatment.

Paediatric population

The Marketing Authorisation Holder has completed four Paediatric Investigation Plans for Ilaris (for CAPS, SJIA, FMF – HIDS/MKD and TRAPS respectively). This product information has been updated to include the results of studies with Ilaris in the paediatric population.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Ilaris in all subsets of the paediatric population in gouty arthritis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

CAPS

Absorption

The peak serum canakinumab concentration (C_{max}) occurred approximately 7 days following single subcutaneous administration of 150 mg in adult CAPS patients. The mean terminal half-life was 26 days. Mean values for C_{max} and AUC_{inf} after a single subcutaneous dose of 150 mg in a typical

adult CAPS patient (70 kg) were 15.9 µg/ml and 708 µg*d/ml. The absolute bioavailability of subcutaneously administered canakinumab was estimated to be 66%. Exposure parameters (such as AUC and C_{max}) increased in proportion to dose over the dose range of 0.30 to 10.0 mg/kg given as intravenous infusion or from 150 to 600 mg as subcutaneous injection. Predicted steady-state exposure values ($C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$, $AUC_{ss,8w}$) after 150 mg subcutaneous administration (or 2 mg/kg, respectively) every 8 weeks were slightly higher in the weight category 40-70 kg (6.6 µg/ml, 24.3 µg/ml, 767 µg*d/ml) compared to the weight categories < 40 kg (4.0 µg/ml, 19.9 µg/ml, 566 µg*d/ml) and > 70 kg (4.6 µg/ml, 17.8 µg/ml, 545 µg*d/ml). The expected accumulation ratio was 1.3-fold following 6 months of subcutaneous administration of 150 mg canakinumab every 8 weeks.

Distribution

Canakinumab binds to serum IL-1 beta. The distribution volume (V_{ss}) of canakinumab varied according to body weight. It was estimated to be 6.2 litres in a CAPS patient of body weight 70 kg.

Elimination

The apparent clearance (CL/F) of canakinumab increases with body weight. It was estimated to be 0.17 l/d in a CAPS patient of body weight 70 kg and 0.11 l/d in a SJIA patient of body weight 33 kg. After accounting for body weight differences, no clinically significant differences in the pharmacokinetic properties of canakinumab were observed between CAPS and SJIA patients.

There was no indication of accelerated clearance or time-dependent change in the pharmacokinetic properties of canakinumab following repeated administration. No gender or age-related pharmacokinetic differences were observed after correction for body weight.

TRAPS, HIDS/MKD and FMF

Bioavailability in TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients has not been determined independently. Apparent clearance (CL/F) in the TRAPS, HIDS/MKD and FMF population at body weight of 55 kg (0.14 l/d) was comparable to CAPS population at body weight of 70 kg (0.17 l/d). The apparent volume of distribution (V/F) was 4.96 l at body weight of 55 kg.

After repeated subcutaneous administration of 150 mg every 4 weeks, canakinumab minimal concentration at week 16 (C_{min}) was estimated to be 15.4 ± 6.6 µg/ml. The estimated steady state AUC_{tau} was 636.7 ± 260.2 µg*d/ml.

Still's disease (AOSD and SJIA)

Bioavailability in SJIA patients has not been determined independently. Apparent clearance per kg body weight (CL/F per kg) was comparable between the SJIA and CAPS population (0.004 l/d per kg). The apparent volume of distribution per kg (V/F per kg) was 0.14 l/kg.

After repeated administration of 4 mg/kg every 4 weeks the accumulation ratio of canakinumab was 1.6 fold in SJIA patients. Steady state was reached after 110 days. The overall predicted mean ($\pm$ SD) for $C_{min,ss}$, $C_{max,ss}$ and $AUC_{ss,4w}$ were 14.7 ± 8.8 µg/ml, 36.5 ± 14.9 µg/ml and 696.1 ± 326.5 µg*d/ml, respectively.

The $AUC_{ss,4w}$ in each age group was 692, 615, 707 and 742 µg*d/ml for 2-3, 4-5, 6-11, and 12-19 years old, respectively. When stratified by weight, a lower (30-40%) median of exposure for $C_{min,ss}$ (11.4 vs 19 µg/ml) and AUC_{ss} (594 vs 880 µg*d/ml) for the lower bodyweight category (≤ 40 kg) vs the higher bodyweight category (> 40 kg) was observed.

Based on the population pharmacokinetic modelling analysis, the pharmacokinetics of canakinumab in young adult SJIA patients aged 16 to 20 years were similar to those in patients less than 16 years of age. Predicted canakinumab steady state exposures at a dose level of 4 mg/kg (maximum 300 mg) in patients over the age of 20 years were comparable to those in SJIA patients younger than 20 years of age.

Gouty arthritis population

Bioavailability in gouty arthritis patients has not been determined independently. Apparent clearance

per kg body weight (CL/F per kg) was comparable between the gouty arthritis and CAPS population (0.004 l/d/kg). Mean exposure in a typical gouty arthritis patient (93 kg) after a single subcutaneous 150 mg dose (C_{max} : 10.8 µg/ml and AUC_{inf} : 495 µg*d/ml) was lower than in a typical 70 kg CAPS patient (15.9 µg/ml and 708 µg*d/ml). This is consistent with the observed increase in CL/F with body weight.

The expected accumulation ratio was 1.1-fold following subcutaneous administration of 150 mg canakinumab every 12 weeks.

Paediatric population

Peak concentrations of canakinumab occurred between 2 to 7 days (T_{max}) following single subcutaneous administration of canakinumab 150 mg or 2 mg/kg in paediatric patients 4 years of age and older. The terminal half-life ranged from 22.9 to 25.7 days, similar to the pharmacokinetic properties observed in adults. Based on the population pharmacokinetic modelling analysis, the pharmacokinetics of canakinumab in children aged 2 to < 4 years were similar to those in patients 4 years of age and older. Subcutaneous absorption rate was estimated to decrease with age and appeared to be fastest in the youngest patients. Accordingly, T_{max} was shorter (3.6 days) in younger SJIA patients (2-3 years) compared to older SJIA patients (12-19 years; T_{max} 6 days). Bioavailability (AUC_{ss}) was not affected.

An additional pharmacokinetics analysis showed that the pharmacokinetics of canakinumab in 6 paediatric CAPS patients under the age of 2 years were similar to the pharmacokinetics in paediatric patients 2-4 years of age. Based on the population pharmacokinetic modelling analysis, the expected exposures after a dose of 2 mg/kg were comparable across the CAPS paediatric age groups, but were approximately 40% lower in paediatric patients of very low body weight (e.g. 10 kg) than in adult patients (150 mg dose). This is consistent with the observations of higher exposure in higher body weight groups in CAPS patients.

In TRAPS, HIDS/MKD and FMF, exposure parameters (trough concentrations) were comparable across age groups from 2 to < 20 years old following subcutaneous administration of canakinumab 2 mg/kg every 4 weeks.

Pharmacokinetic properties are similar in CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF and SJIA paediatric populations.

Elderly population

No change in pharmacokinetic parameters based on clearance or volume of distribution were observed between elderly patients and adult patients < 65 years of age.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on cross-reactivity, repeated dose, immunotoxicity, reproductive and juvenile toxicity studies performed with canakinumab or a murine anti-murine IL-1 beta antibody.

Since canakinumab binds to marmoset (*C. jacchus*) and human IL-1 beta with a similar affinity, the safety of canakinumab has been studied in the marmoset. No undesirable effects of canakinumab were seen following twice weekly administration to marmosets for up to 26 weeks or in an embryofoetal developmental toxicity study in pregnant marmosets. Plasma concentrations that are well tolerated in animals are in excess of at least 42-fold (C_{max}) and 78-fold (C_{avg}) the plasma concentrations in paediatric CAPS patients (body weight 10 kg) treated with clinical doses of canakinumab up to 8 mg/kg subcutaneously every 8 weeks. Plasma concentrations that are well tolerated in animals exceed at least 62-fold (C_{max}) and 104-fold (C_{avg}) the plasma concentrations in paediatric SJIA patients, treated with up to 4 mg/kg via the subcutaneous route every 4 weeks. In addition, no antibodies to canakinumab were detected in these studies. No non-specific tissue cross-reactivity was demonstrated when canakinumab was applied to normal human tissues.

Formal carcinogenicity studies have not been conducted with canakinumab.

In an embryofoetal development study in marmosets canakinumab showed no maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity when administered throughout organogenesis.

No undesirable effects of a murine anti-murine IL-1 beta antibody were seen in a complete set of reproductive and juvenile studies in mice. Anti-murine IL-1 beta did not elicit adverse events on foetal or neonatal growth when administered throughout late gestation, delivery and nursing (see section 4.6). The high dose used in these studies was in excess of the maximally effective dose in terms of IL-1 beta suppression and activity.

An immunotoxicology study in mice with a murine anti-murine IL-1 beta antibody showed that neutralising IL-1 beta has no effects on immune parameters and caused no impairment of immune function in mice.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol
L-Histidine
L-Histidine hydrochloride monohydrate
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately after first opening.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

1 ml of solution for injection in a vial (type I glass) with a stopper (laminated chlorobutyl rubber) and flip-off cap (aluminium).

Packs containing 1 vial.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Ilaris 150 mg/ml solution for injection is supplied in a single-use vial for individual use. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions for administration

Allow the vial to warm to room temperature before injection. The solution should be practically free of visible particles and clear to opalescent. The solution should be colourless or may have a slight brownish-yellow tint. Using an 18 G or 21 G x 2 inch needle (or similar as available on the market) and a 1 ml syringe, carefully withdraw the required volume depending on the dose to be administered. Once the required volume is withdrawn, recap and remove the withdrawal needle from the syringe and attach a 27 G x 0.5 inch needle (or similar as available on the market) to immediately inject the solution subcutaneously.

Disposal

The vial is for single use. The residual volume should be discarded immediately after the injection. Patients or their caregivers should be instructed on the appropriate procedure for disposal of the vials, syringes and needles in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/564/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 23 October 2009
Date of latest renewal: 19 June 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE
SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR
BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY
AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE
MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO
THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL
PRODUCT**

**A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Novartis Pharma S.A.S.
Centre de Biotechnologie
8, rue de l'Industrie
68330 Huningue
France

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germany

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached

- **Additional risk minimisation measures**

The Marketing Authorisation Holder (MAH) shall ensure that, prior to launch, all physicians who are expected to prescribe/use Ilaris are provided with a physician information pack containing the

following:

- The Summary of Product Characteristics
- Healthcare professional information
- Patient Reminder Card

The Healthcare Professional information should contain the following key messages:

- The risk of serious infections, including opportunistic bacterial, viral and fungal infections in patients treated with Ilaris;
- For CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF and SJIA patients: the need to instruct patients on proper techniques for self-administration when the patient is willing and capable to do so, and guidance for Health Care Professionals on how to report administration errors;
- The identified or potential risk of immunogenicity that might lead to immune-mediated symptoms. For gouty arthritis patients: highlighting that intermittent therapy or re-exposure after a long treatment-free interval may be associated with an enhanced immune response (or loss of immune tolerance) to Ilaris and thus re-treated patients must be considered at risk of hypersensitivity reactions;
- For chronic therapy in CAPS: the need for Health Care Professionals to perform an annual clinical assessment of patients regarding a potential increased risk for the development of malignancies;
- As treatment with Ilaris should not be initiated in patients with neutropenia, the need to measure neutrophil counts prior to initiating treatment and again after 1 to 2 months. For chronic therapy in CAPS patients or repeated therapy in gouty arthritis patients, it is recommended to assess neutrophil counts periodically during treatment;
- For SJIA patients, the need for Health Care Professionals to be attentive to symptoms of infection or worsening of SJIA, as these are known triggers for macrophage activation syndrome (MAS) which is a known, life-threatening disorder that may develop in patients with rheumatic conditions, in particular SJIA patients. If MAS occurs, or is suspected, evaluation and treatment should be started as early as possible;
- The need to monitor patients for changes in their lipid profiles;
- The unknown safety of Ilaris in pregnant and lactating women, thus the need for physicians to discuss this risk with patients if they become or plan to become pregnant;
- The proper patient management as regards the interaction with vaccination;
- Where relevant, the possibility to include patients in the registry study to facilitate the collection of long term efficacy and safety data;
- The role and use of Patient Reminder Card.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**UNIT PACK CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Ilaris 150 mg powder for solution for injection
canakinumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial contains 150 mg canakinumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sucrose, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for injection

1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Single use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

The reconstituted solution should ideally be used immediately, but can still be used for up to 24 hours if stored in a refrigerator.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/564/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON OF MULTIPACK (INCLUDING BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Ilaris 150 mg powder for solution for injection
canakinumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial contains 150 mg canakinumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sucrose, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for injection

Multipack comprising 4 intermediate packs, each containing 1 vial.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Single use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

The reconstituted solution should ideally be used immediately, but can still be used for up to 24 hours if stored in a refrigerator.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/564/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ilaris 150 mg powder for solution for injection
canakinumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial contains 150 mg canakinumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sucrose, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for injection

1 vial. Component of a multipack. Not to be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Single use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

The reconstituted solution should ideally be used immediately, but can still be used for up to 24 hours if stored in a refrigerator.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/564/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**VIAL LABEL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Ilaris 150 mg powder for solution for injection
canakinumab
SC after reconstitution

2. METHOD OF ADMINISTRATION**3. EXPIRY DATE**

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

150 mg

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**UNIT PACK CARTON (INCLUDING BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Ilaris 150 mg powder and solvent for solution for injection
canakinumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial contains 150 mg canakinumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Powder: sucrose, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80.
Solvent: water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

1 vial of powder + 1 vial of solvent + 1 ml injection syringe + 1 safety needle + 2 vial adapters +
4 cleansing swabs.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Single use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

The reconstituted solution should ideally be used immediately, but can still be used for up to 24 hours if stored in a refrigerator.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/564/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Ilaris 150 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INNER LID OF UNIT PACK CARTON

1. OTHER

Contents



1 vial of powder
1 vial of solvent



1 ml injection syringe



1 safety needle



2 vial adapters



4 cleansing swabs

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**VIAL LABEL - POWDER****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Ilaris 150 mg powder for solution for injection
canakinumab
SC after reconstitution

2. METHOD OF ADMINISTRATION**3. EXPIRY DATE**

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

150 mg

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**VIAL LABEL – SOLVENT****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Solvent for Ilaris
Water for injections

2. METHOD OF ADMINISTRATION**3. EXPIRY DATE**

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

5 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**UNIT PACK CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Ilaris 150 mg/ml solution for injection
canakinumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial contains 150 mg canakinumab in 1 ml of solution.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: mannitol, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 vial of 1 ml solution

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
Single use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

Use immediately after first opening.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/564/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Ilaris 150 mg/ml

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**VIAL LABEL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Ilaris 150 mg/ml injection
canakinumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION**3. EXPIRY DATE**

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 ml

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Ilaris 150 mg powder for solution for injection Canakinumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What Ilaris is and what it is used for
2. What you need to know before you use Ilaris
3. How to use Ilaris
4. Possible side effects
5. How to store Ilaris
6. Contents of the pack and other information

1. What Ilaris is and what it is used for

What Ilaris is

Ilaris contains the active substance canakinumab, a monoclonal antibody that belongs to a group of medicines called interleukin inhibitors. It blocks the activity of a substance called interleukin-1 beta (IL-1 beta) in the body, which is present at increased levels in inflammatory diseases.

What Ilaris is used for

Ilaris is used for treatment of the following inflammatory diseases:

- Periodic fever syndromes:
 - Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS),
 - Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS),
 - Hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)/mevalonate kinase deficiency (MKD),
 - Familial Mediterranean fever (FMF).
- Still's disease including adult onset Still's disease (AOSD) and systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)
- Gouty arthritis

More information on each of these diseases is given below.

Periodic fever syndromes

Ilaris is used in adults and children aged 2 years and older to treat the following:

- Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) – this is a group of auto-inflammatory diseases, which include:
 - Muckle-Wells syndrome (MWS),
 - Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID), also called chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome (CINCA),
 - Severe forms of familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS) / familial cold urticaria (FCU) presenting with signs and symptoms beyond cold-induced urticarial skin rash.

- Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS)
- Hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS) also known as mevalonate kinase deficiency (MKD)
- Familial Mediterranean fever (FMF): Ilaris is used to treat FMF. Ilaris can be used together with colchicine, if appropriate.

In patients with periodic fever syndromes (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD and FMF), the body produces too much IL-1 beta. This may cause fever, headache, fatigue, skin rash, or painful joints and muscles. By blocking the activity of IL-1 beta, Ilaris may improve these symptoms.

Still's disease

Ilaris is used in adults, adolescents and children to treat active Still's disease including adult-onset Still's disease (AOSD) and systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) in patients aged 2 years and older if other treatments have not worked well enough. Ilaris can be used alone or in combination with methotrexate.

Still's disease including AOSD and SJIA is an inflammatory disease that can cause pain, swelling and inflammation of one or more joints, as well as rash and fever. A pro-inflammatory protein called IL-1 beta plays an important role in Still's disease inflammation. Ilaris blocks the activity of IL-1 beta, which may improve the signs and symptoms of Still's disease.

Gouty arthritis

Ilaris is used in adults to treat the symptoms of frequent gouty arthritis attacks if other treatments have not worked well enough.

Gouty arthritis is caused by the formation of urate crystals. These crystals cause excessive production of IL-1 beta, which in turn can lead to sudden, severe pain, redness, warmth and swelling in a joint (known as a gouty arthritis attack). By blocking the activity of IL-1 beta, Ilaris may lead to an improvement in these symptoms.

2. What you need to know before you use Ilaris

Do not use Ilaris

- if you are allergic to canakinumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have, or suspect you have, an active and severe infection.

Warning and precautions

Talk to your doctor before using Ilaris if any of the following applies to you:

- if you currently have an infection or if you have had repeated infections or a condition such as a known low level of white blood cells which makes you more likely to get infections.
- if you have or have ever had tuberculosis or direct contact with a person with an active tuberculosis infection. Your doctor may check whether you have tuberculosis using a specific test.
- if you have signs of a liver disorder such as yellow skin and eyes, nausea, loss of appetite, dark-coloured urine and light-coloured stools.
- if you need to have any vaccinations. You are advised to avoid being vaccinated with a type of vaccine called a live vaccine while being treated with Ilaris (see also "Other medicines (including vaccines) and Ilaris").

Still's disease

- Patients with Still's disease may develop a condition called macrophage activation syndrome (MAS), which can be life-threatening. Your doctor will monitor you for potential triggering factors of MAS that include infections and re-activation of the underlying Still's disease (flare).

Children and adolescents

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF and SJIA:** Ilaris can be used in children aged 2 years and older.
- **Gouty arthritis:** Ilaris is not recommended for children or adolescents under 18 years of age.

Other medicines (including vaccines) and Ilaris

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

- **Live vaccines:** You are advised to avoid being vaccinated with a type of vaccine called a live vaccine while you are being treated with Ilaris. Your doctor may want to check your vaccination history and give you any vaccinations that you have missed before you start treatment with Ilaris. If you need to be given a live vaccine after starting treatment with Ilaris, discuss this with your doctor. A live vaccine should normally be given 3 months after your last injection of Ilaris and 3 months before the next one.
- **Medicines called tumour necrosis factor (TNF) inhibitors,** such as etanercept, adalimumab or infliximab. These are used mainly in rheumatic and autoimmune diseases. They should not be used with Ilaris because this may increase the risk of infections.

Pregnancy and breast-feeding

- Ilaris has not been studied in pregnant women. You are advised to avoid becoming pregnant and must use adequate contraception while using Ilaris and for at least 3 months after the last Ilaris treatment. It is important to tell your doctor if you are pregnant, if you think you may be pregnant or are planning to have a baby. Your doctor will discuss with you the potential risks of taking Ilaris during pregnancy.
- If you received canakinumab while you were pregnant, it is important that you inform the baby's doctor or nurse before any vaccinations are given to your baby. Your baby should not receive live vaccines until at least 16 weeks after you received your last dose of canakinumab before giving birth.
- It is not known whether Ilaris passes into human milk. Your doctor will discuss with you the potential risks of taking Ilaris before breast-feeding.

Driving and using machines

Ilaris treatment may give you a spinning sensation (dizziness or vertigo) or intense tiredness (asthenia). This may affect your ability to drive or use tools or machines. If you feel a spinning sensation or feel tired, do not drive or use any tools or machines until you are feeling normal again.

3. How to use Ilaris

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

Keep your doctor informed of your condition and any symptoms before you use or are given Ilaris (see section 2). Your doctor may decide to delay or interrupt your treatment, but only if necessary.

Ilaris is intended for subcutaneous use. This means that it is injected through a short needle into the fatty tissue just under the skin.

If you have gouty arthritis, your treatment will be overseen by a doctor with specialist training. Ilaris should be injected by a healthcare professional only.

If you have CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF or Still's disease (AOSD or SJIA), you may inject yourself with Ilaris after proper training, or a caregiver may inject it for you.

How much Ilaris to use

Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)

The recommended starting dose of Ilaris is:

- *Adults and children aged 4 years or more*
 - 150 mg for patients who weigh more than 40 kg
 - 2 mg/kg for patients who weigh between 15 kg and 40 kg
 - 4 mg/kg for patients who weigh between 7.5 kg and less than 15 kg
- *Children aged 2 or 3 years*
 - 4 mg/kg for patients with body weight of 7.5 kg or more

Ilaris is injected every 8 weeks as a single dose.

- If you have not responded well enough to the treatment after 7 days, your doctor may give you another dose of 150 mg or 2 mg/kg.
- If you respond well enough to the second dose, your treatment will be continued with 300 mg or 4 mg/kg every 8 weeks.
- If you do not respond well enough to the second dose, a third dose of Ilaris at 300 mg or 4 mg/kg may be given.
- If you respond well enough to the third dose, your treatment will be continued at 600 mg or 8 mg/kg every 8 weeks.

For children given a starting dose of 4 mg/kg who have not responded well enough after 7 days, the doctor may give a second dose of 4 mg/kg. If the child responds well enough to this, treatment may be continued with a dose of 8 mg/kg every 8 weeks.

Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS), hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)/mevalonate kinase deficiency (MKD) and familial Mediterranean fever (FMF)

The recommended starting dose of Ilaris is:

- *Adults and children aged 2 years or more*
 - 150 mg for patients who weigh more than 40 kg
 - 2 mg/kg for patients who weigh between 7.5 kg and less than 40 kg

Ilaris is injected every 4 weeks as a single dose.

- If you have not responded well enough to the treatment after 7 days, your doctor may give you another dose of 150 mg or 2 mg/kg.
- If you respond well enough to this, your treatment will be continued with 300 mg or 4 mg/kg every 4 weeks.

Still's disease (AOSD and SJIA)

The recommended dose of Ilaris for patients with Still's disease (AOSD or SJIA) with body weight of 7.5 kg and above is 4 mg/kg (up to a maximum of 300 mg). Ilaris is injected every 4 weeks as a single dose.

Gouty arthritis

Your doctor will discuss with you the need to start or adjust a urate lowering therapy to lower the uric acid level in your blood.

The recommended dose of Ilaris for adult gouty arthritis patients is 150 mg given as a single dose at the time of a gouty arthritis attack.

If you need another treatment with Ilaris, and got relief from the last dose, you must wait at least 12 weeks before the next dose.

Injecting Ilaris yourself or injecting a patient with Ilaris

If you are a patient with CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF or Still's disease (AOSD or SJIA), or a

caregiver of a patient with one of these conditions, you may administer Ilaris injections yourself after proper training in the correct injection technique.

- The patient or caregiver and the doctor should decide together who will administer the Ilaris injections.
- The doctor or nurse will demonstrate how to administer Ilaris injections.
- Do not try to administer an injection yourself if you have not been properly trained or if you are not sure how to do it.
- Ilaris 150 mg powder for solution for injection is supplied in a single-use vial for individual use.
- Never re-use the leftover solution.

For instructions on how to administer Ilaris injections, please read the section “Instructions for use” at the end of this leaflet. If you have any questions, talk to your doctor, pharmacist or nurse.

How long to use Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF or Still’s disease (AOSD or SJIA):** You should continue using Ilaris for as long as the doctor tells you.
- **Gouty arthritis:** If you have a gouty arthritis attack, you will be given a single dose of Ilaris. If you experience a new attack, your doctor may consider giving you a new dose of Ilaris but not earlier than 12 weeks from the previous dose.

If you use more Ilaris than you should

If you accidentally inject more Ilaris than the recommended dose, it is unlikely to be serious, but you should inform your doctor, pharmacist or nurse as soon as possible.

If you inject Ilaris sooner than you should

- **CAPS:** Do not inject Ilaris earlier than 8 weeks after the last dose, unless your doctor tells you to.
- **TRAPS, HIDS/MKD or FMF:** Do not inject Ilaris earlier than 4 weeks after the last dose, unless your doctor tells you to.
- **Still’s disease (AOSD or SJIA):** Do not inject Ilaris earlier than 4 weeks after the last dose.

If you accidentally inject Ilaris sooner than you should, tell your doctor, pharmacist or nurse as soon as possible.

If you forget to use Ilaris

If you have CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF or Still’s disease (AOSD or SJIA) and have forgotten to inject a dose of Ilaris, inject the next dose as soon as you remember. Then talk to the doctor to discuss when you should inject the next dose. You should then continue with injections at the recommended intervals as before.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Most of the side effects will generally disappear a few days to a few weeks after treatment.

Some side effects could be serious. Tell your doctor immediately, if you notice any of the side effects below:

- Fever lasting longer than 3 days or any other symptoms that might suggest a serious infection. These include shivering, chills, malaise, loss of appetite, body aches, typically in connection with a sudden onset of illness, sore throat or mouth ulcers, cough, phlegm, chest pain, difficulty breathing, ear pain, prolonged headache or localised redness, warmth or swelling of your skin or inflammation of connective tissue (cellulitis). These symptoms could be due to a serious infection, an unusual infection (opportunistic infection) or be related to low levels of white blood cells (called leukopenia or neutropenia). Your doctor may check your blood regularly if

- considered necessary.
- Allergic reactions with rash and itching and possibly also hives, difficulty breathing or swallowing, dizziness, unusual awareness of your heart beat (palpitations) or low blood pressure.

Other side effects of Ilaris include:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- Infections of any kind. These can include:
 - Respiratory infections such as chest infection, flu, sore throat, runny nose, blocked nose, sneezing, feeling of pressure or pain in the cheeks or forehead with or without fever (pneumonia, bronchitis, influenza, sinusitis, rhinitis, pharyngitis, tonsillitis, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection).
 - Other infections such as ear infection, skin infection (cellulitis), stomach pain and feeling sick (gastroenteritis) and painful and frequent urination with or without fever (urinary tract infection).
- Upper abdominal pain.
- Pain in joints (arthralgia).
- Drop in level of white blood cells (leukopenia).
- Abnormal kidney function test results (creatinine renal clearance decreased, proteinuria).
- Injection site reaction (such as redness, swelling, warmth and itching).

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Candida - vaginal yeast infection (vulvovaginal candidiasis).
- Feeling dizzy, spinning sensation (dizziness or vertigo).
- Pain in the back or muscles.
- Feeling weak or very tired (fatigue, asthenia).
- Drop in level of white blood cells which help prevent infection (neutropenia).
- Abnormal levels of triglycerides in your blood (lipid metabolism disorder).
- Abnormal liver function test results (transaminases increased) or high level of bilirubin in the blood, with or without yellow skin and eyes (hyperbilirubinaemia).

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

- Heartburn (gastro-oesophageal reflux disease).
- Drop in level of blood cells which help prevent bleeding (platelets).

Not known (frequency cannot be estimated from the available data):

- Being sick (vomiting).
- Unusual infections (opportunistic infections).
- Increases in blood uric acid levels were observed in studies in gouty arthritis patients.

Tell your doctor or your child's doctor immediately if you notice any of these symptoms.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Ilaris

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.

- Store in the original package in order to protect from light.
- After mixing (reconstitution) the medicine should be used immediately. If not used immediately, the solution should be stored in the refrigerator (2°C - 8°C) and used within 24 hours.
- Any unused medicine must be thrown away after the dose has been injected.
- Do not use Ilaris if you notice that the solution is not clear to opalescent or contains particles.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Ilaris contains

- The active substance is canakinumab. One vial of powder contains 150 mg canakinumab. After reconstitution, each ml of solution contains 150 mg canakinumab.
- The other ingredients are: sucrose, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80.

What Ilaris looks like and contents of the pack

- Ilaris is supplied as a powder for solution for injection (150 mg in a 6 ml glass vial).
- The powder is white.
- Ilaris is available in packs containing one vial or multipacks comprising four intermediate packs, each containing one vial. Not all pack sizes may be marketed in your country.

Marketing Authorisation Holder

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

Manufacturer

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website:
<http://www.ema.europa.eu>

Instructions for use of Ilaris powder for solution for injection

Please note that the preparation of the injection takes about 30 minutes.
See also section 3, “Injecting Ilaris yourself or injecting a patient with Ilaris”.

Read these instructions all the way through before beginning.

Essential preparation

- Find a clean place in which to prepare and administer the injection.
- Wash your hands with soap and water.
- Check the expiry dates on the vial and syringes. Do not use after the expiry date which is stated on the label and carton. The expiry date refers to the last day of that month.
- Always use new, unopened needles and syringes. Avoid touching the needles and the tops of the vials.

Gather together the necessary items

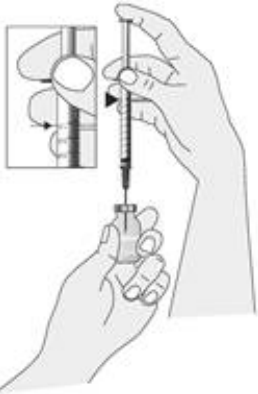
Included in the pack

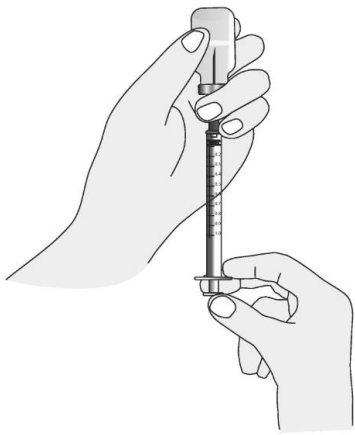
- one vial of Ilaris powder for solution for injection (keep refrigerated)

Not included in the pack

- one vial (or ampoule) of sterile water for injections (“water”) (at room temperature)
- one 1.0 ml syringe
- one 18 G x 2 inch (50 mm) needle for reconstituting the powder (“transfer needle”)
- one 27 G x 0.5 inch (13 mm) needle for injecting (“injection needle”)
- alcohol swabs
- clean, dry cotton swabs
- an adhesive plaster
- a proper disposal container for used needles, syringe and vials (sharps container)

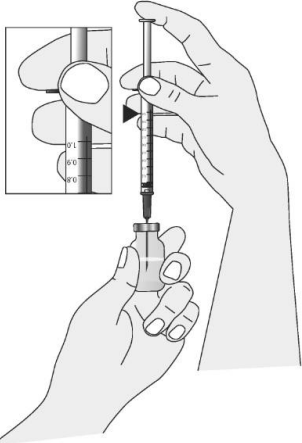
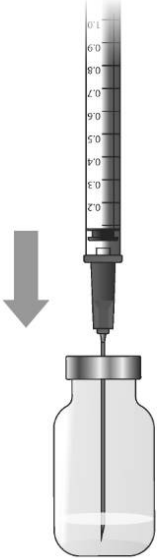
Mixing Ilaris

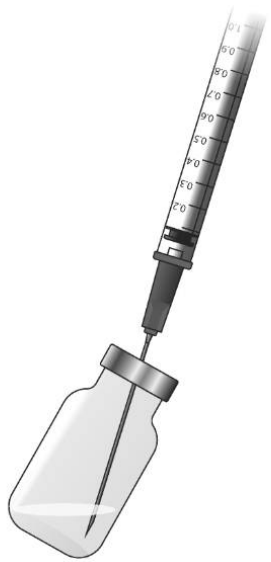
	1. Remove the caps from the Ilaris and water vials. Do not touch the vial stoppers. Clean the stoppers with the alcohol swab. 2. Open the wrappers containing the syringe and the transfer needle (the 50 mm needle) and attach the needle to the syringe. 3. Carefully remove the cap from the transfer needle and set the cap aside. Pull the plunger all the way down to the 1.0 ml mark, filling the syringe with air. Insert the needle into the water vial through the centre of the rubber stopper. 4. Gently push the plunger all the way down until air is in the vial.
---	--

	5. Turn the vial and syringe upside down and bring to eye level. 6. Make sure the tip of the transfer needle is covered by the water and slowly pull the syringe plunger down to slightly past the 1.0 ml mark. If you see bubbles in the syringe, remove bubbles as instructed by your healthcare professional or pharmacist. 7. Make sure 1.0 ml of water is in the syringe, then take the needle out of the vial. (There will be water remaining in the vial.)
	8. Insert the transfer needle through the centre of the stopper of the vial of Ilaris powder, taking care not to touch the needle or the stopper. Slowly inject the water into the vial containing the Ilaris powder. 9. Carefully remove the transfer needle from the vial and recap the needle as instructed by your healthcare provider or pharmacist.
	10. Without touching the rubber stopper, swirl (do not shake) the vial slowly at an angle of about 45 degrees for about 1 minute. Allow to stand for 5 minutes.

	11. Now, gently turn the vial upside down and back again ten times, again taking care not to touch the rubber stopper. 12. Allow to stand for about 15 minutes at room temperature to get a clear to opalescent solution. Do not shake. Do not use if particles are present in the solution. 13. Make sure all of the solution is in the bottom of the vial. If drops remain on the stopper, tap the side of the vial to remove them. The solution should be clear to opalescent and free of visible particles. The solution should be colourless or may have a slight brownish-yellow tint. - If not used immediately after mixing, the solution should be stored in the refrigerator (2°C to 8°C) and used within 24 hours.
---	--

Preparing the injection

	14. Clean the rubber stopper of the vial containing the Ilaris solution with a new alcohol swab. 15. Uncap the transfer needle again. Pull the plunger of the syringe all the way down to the 1.0 ml mark, filling the syringe with air. Insert the syringe needle into the vial of Ilaris solution through the centre of the rubber stopper. The needle should not be in the liquid at this point. Gently push the plunger all the way down until all of the air is injected into the vial. Do not inject air into the liquid.
	16. Do not turn the vial and syringe upside down, the vial should stay upright. Insert the needle all the way into the vial until it reaches the bottom edge.

	17. Tip the vial to ensure that the required amount of solution can be drawn into the syringe 18. NOTE: The required amount depends on the dose to be administered. Your healthcare provider will instruct you on the right amount for you. 19. Slowly pull the syringe plunger up to the correct mark (amount to be given), filling the syringe with Ilaris solution. If there are air bubbles in the syringe, remove bubbles as instructed by your healthcare provider. Ensure that the correct amount of solution is in the syringe. 20. Remove the syringe and needle from the vial. (There may be solution remaining in the vial.) Recap the transfer needle as instructed by your healthcare provider or pharmacist. Remove the transfer needle from the syringe. Place the transfer needle in the sharps container. 21. Open the wrapper containing the injection needle and attach the needle to the syringe. Set the syringe aside.
---	--

Giving the injection

	22. Choose an injection site on the upper thigh, abdomen, upper arm or buttocks. Do not use an area that has a rash or broken skin, or is bruised or lumpy. Do not inject into scar-tissue as this may mean you do not get all of your medicine. Avoid injecting into a vein. 23. Clean the injection site with a new alcohol swab. Allow the area to dry. Uncap the injection needle. 24. Gently pinch the skin up at the injection site. Hold the syringe at a 90-degree angle and in a single, smooth motion, push the needle straight down completely into the skin.
	25. Keep the needle all the way in the skin while slowly pushing the syringe plunger down until the barrel is empty. Release the pinched skin and pull the needle straight out. Dispose of the needle and syringe in the sharps container without recapping or removing the needle.

After the injection

	26. Do not rub the injection area. If bleeding occurs, apply a clean, dry cotton swab over the area, and press gently for 1 to 2 minutes, or until bleeding stops. Then apply an adhesive plaster.
	27. Safely dispose of needles and syringe in the sharps container or as directed by your healthcare provider or pharmacist. Never re-use syringes or needles. 28. Properly dispose of vials containing remaining water and Ilaris solution (if any) as directed by your healthcare provider or pharmacist. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. Keep the sharps container out of reach of children. Dispose of it as directed by your healthcare provider or pharmacist.

Package leaflet: Information for the user

Ilaris 150 mg powder and solvent for solution for injection Canakinumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What Ilaris is and what it is used for
2. What you need to know before you use Ilaris
3. How to use Ilaris
4. Possible side effects
5. How to store Ilaris
6. Contents of the pack and other information

1. What Ilaris is and what it is used for

What Ilaris is

Ilaris contains the active substance canakinumab, a monoclonal antibody that belongs to a group of medicines called interleukin inhibitors. It blocks the activity of a substance called interleukin-1 beta (IL-1 beta) in the body, which is present at increased levels in inflammatory diseases.

What Ilaris is used for

Ilaris is used for treatment of the following inflammatory diseases:

- Periodic fever syndromes:
 - Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS),
 - Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS),
 - Hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)/mevalonate kinase deficiency (MKD),
 - Familial Mediterranean fever (FMF).
- Still's disease including adult onset Still's disease (AOSD) and systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)
- Gouty arthritis

More information on each of these diseases is given below.

Periodic fever syndromes

Ilaris is used in adults and children aged 2 years and older to treat the following:

- Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) – this is a group of auto-inflammatory diseases, which include:
 - Muckle-Wells syndrome (MWS),
 - Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID), also called chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome (CINCA),
 - Severe forms of familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS) / familial cold urticaria (FCU) presenting with signs and symptoms beyond cold-induced urticarial skin rash.

- Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS)
- Hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS) also known as mevalonate kinase deficiency (MKD)
- Familial Mediterranean fever (FMF): Ilaris is used to treat FMF. Ilaris can be used together with colchicine, if appropriate.

In patients with periodic fever syndromes (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD and FMF), the body produces too much IL-1 beta. This may cause fever, headache, fatigue, skin rash, or painful joints and muscles. By blocking the activity of IL-1 beta, Ilaris may improve these symptoms.

Still's disease

Ilaris is used in adults, adolescents and children to treat active Still's disease including adult-onset Still's disease (AOSD) and systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) in patients aged 2 years and older if other treatments have not worked well enough. Ilaris can be used alone or in combination with methotrexate.

Still's disease including AOSD and SJIA is an inflammatory disease that can cause pain, swelling and inflammation of one or more joints, as well as rash and fever. A pro-inflammatory protein called IL-1 beta plays an important role in Still's disease inflammation. Ilaris blocks the activity of IL-1 beta, which may improve the signs and symptoms of Still's disease.

Gouty arthritis

Ilaris is used in adults to treat the symptoms of frequent gouty arthritis attacks if other treatments have not worked well enough.

Gouty arthritis is caused by the formation of urate crystals. These crystals cause excessive production of IL-1 beta, which in turn can lead to sudden, severe pain, redness, warmth and swelling in a joint (known as a gouty arthritis attack). By blocking the activity of IL-1 beta, Ilaris may lead to an improvement in these symptoms.

2. What you need to know before you use Ilaris

Do not use Ilaris

- if you are allergic to canakinumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have, or suspect you have, an active and severe infection.

Warning and precautions

Talk to your doctor before using Ilaris if any of the following applies to you:

- if you currently have an infection or if you have had repeated infections or a condition such as a known low level of white blood cells which makes you more likely to get infections.
- if you have or have ever had tuberculosis or direct contact with a person with an active tuberculosis infection. Your doctor may check whether you have tuberculosis using a specific test.
- if you have signs of a liver disorder such as yellow skin and eyes, nausea, loss of appetite, dark-coloured urine and light-coloured stools.
- if you need to have any vaccinations. You are advised to avoid being vaccinated with a type of vaccine called a live vaccine while being treated with Ilaris (see also "Other medicines (including vaccines) and Ilaris").

Still's disease

- Patients with Still's disease may develop a condition called macrophage activation syndrome (MAS), which can be life-threatening. Your doctor will monitor you for potential triggering factors of MAS that include infections and re-activation of the underlying Still's disease (flare).

Children and adolescents

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF and SJIA:** Ilaris can be used in children aged 2 years and older.
- **Gouty arthritis:** Ilaris is not recommended for children or adolescents under 18 years of age.

Other medicines (including vaccines) and Ilaris

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

- **Live vaccines:** You are advised to avoid being vaccinated with a type of vaccine called a live vaccine while you are being treated with Ilaris. Your doctor may want to check your vaccination history and give you any vaccinations that you have missed before you start treatment with Ilaris. If you need to be given a live vaccine after starting treatment with Ilaris, discuss this with your doctor. A live vaccine should normally be given 3 months after your last injection of Ilaris and 3 months before the next one.
- **Medicines called tumour necrosis factor (TNF) inhibitors,** such as etanercept, adalimumab or infliximab. These are used mainly in rheumatic and autoimmune diseases. They should not be used with Ilaris because this may increase the risk of infections.

Pregnancy and breast-feeding

- Ilaris has not been studied in pregnant women. You are advised to avoid becoming pregnant and must use adequate contraception while using Ilaris and for at least 3 months after the last Ilaris treatment. It is important to tell your doctor if you are pregnant, if you think you may be pregnant or are planning to have a baby. Your doctor will discuss with you the potential risks of taking Ilaris during pregnancy.
- If you received canakinumab while you were pregnant, it is important that you inform the baby's doctor or nurse before any vaccinations are given to your baby. Your baby should not receive live vaccines until at least 16 weeks after you received your last dose of canakinumab before giving birth.
- It is not known whether Ilaris passes into human milk. Your doctor will discuss with you the potential risks of taking Ilaris before breast-feeding.

Driving and using machines

Ilaris treatment may give you a spinning sensation (dizziness or vertigo) or intense tiredness (asthenia). This may affect your ability to drive or use tools or machines. If you feel a spinning sensation or feel tired, do not drive or use any tools or machines until you are feeling normal again.

3. How to use Ilaris

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

Keep your doctor informed of your condition and any symptoms before you use or are given Ilaris (see section 2). Your doctor may decide to delay or interrupt your treatment, but only if necessary.

Ilaris is intended for subcutaneous use. This means that it is injected through a short needle into the fatty tissue just under the skin.

If you have gouty arthritis, your treatment will be overseen by a doctor with specialist training. Ilaris should be injected by a healthcare professional only.

If you have CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF or Still's disease (AOSD or SJIA), you may inject yourself with Ilaris after proper training, or a caregiver may inject it for you.

How much Ilaris to use

Cryopyrin- associated periodic syndromes (CAPS)

The recommended starting dose of Ilaris is:

- *Adults and children aged 4 years or more*
 - 150 mg for patients who weigh more than 40 kg
 - 2 mg/kg for patients who weigh between 15 kg and 40 kg
 - 4 mg/kg for patients who weigh between 7.5 kg and less than 15 kg
- *Children aged 2 or 3 years*
 - 4 mg/kg for patients with body weight of 7.5 kg or more

Ilaris is injected every 8 weeks as a single dose.

- If you have not responded well enough to the treatment after 7 days, your doctor may give you another dose of 150 mg or 2 mg/kg.
- If you respond well enough to the second dose, your treatment will be continued with 300 mg or 4 mg/kg may be given.
- If you do not respond well enough to the second dose, a third dose of Ilaris at 300 mg or 4 mg/kg may be given.
- If you respond well enough to the third dose, your treatment will be continued at 600 mg or 8 mg/kg every 8 weeks.

For children given a starting dose of 4 mg/kg who have not responded well enough after 7 days, the doctor may give a second dose of 4 mg/kg. If the child responds well enough to this, treatment may be continued with a dose of 8 mg/kg every 8 weeks.

Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS), hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)/mevalonate kinase deficiency (MKD) and familial Mediterranean fever (FMF)

The recommended starting dose of Ilaris is:

- *Adults and children aged 2 years or more*
 - 150 mg for patients who weigh more than 40 kg
 - 2 mg/kg for patients who weigh between 7.5 kg and less than 40 kg

Ilaris is injected every 4 weeks as a single dose.

- If you have not responded well enough to the treatment after 7 days, your doctor may give you another dose of 150 mg or 2 mg/kg.
- If you respond well enough to this, your treatment will be continued with 300 mg or 4 mg/kg every 4 weeks.

Still's disease (AOSD and SJIA)

The recommended dose of Ilaris for patients with Still's disease (AOSD or SJIA) with body weight of 7.5 kg and above is 4 mg/kg (up to a maximum of 300 mg). Ilaris is injected every 4 weeks as a single dose.

Gouty arthritis

Your doctor will discuss with you the need to start or adjust a urate lowering therapy to lower the uric acid level in your blood.

The recommended dose of Ilaris for adult gouty arthritis patients is 150 mg given as a single dose at the time of a gouty arthritis attack.

If you need another treatment with Ilaris, and got relief from the last dose, you must wait at least 12 weeks before the next dose.

Injecting Ilaris yourself or injecting a patient with Ilaris

If you are a patient with CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF or Still's disease (AOSD or SJIA), or a

caregiver of a patient with one of these conditions, you may administer Ilaris injections yourself after proper training in the correct injection technique.

- The patient or caregiver and the doctor should decide together who will administer the Ilaris injections.
- The doctor or nurse will demonstrate how to administer Ilaris injections.
- Do not try to administer an injection yourself if you have not been properly trained or if you are not sure how to do it.
- Ilaris vials are for single use for individual use only. Only use the contents provided in the Ilaris injection kit.
- Never re-use the leftover solution or any parts of the kit.

For instructions on how to administer Ilaris injections, please read the section “Instructions for use” at the end of this leaflet. If you have any questions, talk to your doctor, pharmacist or nurse.

How long to use Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF or Still’s disease (AOSD or SJIA):** You should continue using Ilaris for as long as the doctor tells you.
- **Gouty arthritis:** If you have a gouty arthritis attack, you will be given a single dose of Ilaris. If you experience a new attack, your doctor may consider giving you a new dose of Ilaris but not earlier than 12 weeks from the previous dose.

If you use more Ilaris than you should

If you accidentally inject more Ilaris than the recommended dose, it is unlikely to be serious, but you should inform your doctor, pharmacist or nurse as soon as possible.

If you inject Ilaris sooner than you should

- **CAPS:** Do not inject Ilaris earlier than 8 weeks after the last dose, unless your doctor tells you to.
- **TRAPS, HIDS/MKD or FMF:** Do not inject Ilaris earlier than 4 weeks after the last dose, unless your doctor tells you to.
- **Still’s disease (AOSD or SJIA):** Do not inject Ilaris earlier than 4 weeks after the last dose.

If you accidentally inject Ilaris sooner than you should, tell your doctor, pharmacist or nurse as soon as possible.

If you forget to use Ilaris

If you have CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF or Still’s disease (AOSD or SJIA) and have forgotten to inject a dose of Ilaris, inject the next dose as soon as you remember. Then talk to the doctor to discuss when you should inject the next dose. You should then continue with injections at the recommended intervals as before.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Most of the side effects will generally disappear a few days to a few weeks after treatment.

Some side effects could be serious. Tell your doctor immediately, if you notice any of the side effects below:

- Fever lasting longer than 3 days or any other symptoms that might suggest a serious infection. These include shivering, chills, malaise, loss of appetite, body aches, typically in connection with a sudden onset of illness, sore throat or mouth ulcers, cough, phlegm, chest pain, difficulty breathing, ear pain, prolonged headache or localised redness, warmth or swelling of your skin or inflammation of connective tissue (cellulitis). These symptoms could be due to a serious infection, an unusual infection (opportunistic infection) or be related to low levels of white

blood cells (called leukopenia or neutropenia). Your doctor may check your blood regularly if considered necessary.

- Allergic reactions with rash and itching and possibly also hives, difficulty breathing or swallowing, dizziness, unusual awareness of your heart beat (palpitations) or low blood pressure.

Other side effects of Ilaris include:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- Infections of any kind. These can include:
 - Respiratory infections such as chest infection, flu, sore throat, runny nose, blocked nose, sneezing, feeling of pressure or pain in the cheeks or forehead with or without fever (pneumonia, bronchitis, influenza, sinusitis, rhinitis, pharyngitis, tonsillitis, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection).
 - Other infections such as ear infection, skin infection (cellulitis), stomach pain and feeling sick (gastroenteritis) and painful and frequent urination with or without fever (urinary tract infection).
- Upper abdominal pain.
- Pain in joints (arthralgia).
- Drop in level of white blood cells (leukopenia).
- Abnormal kidney function test results (creatinine renal clearance decreased, proteinuria).
- Injection site reaction (such as redness, swelling, warmth and itching).

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Candida - vaginal yeast infection (vulvovaginal candidiasis).
- Feeling dizzy, spinning sensation (dizziness or vertigo).
- Pain in the back or muscles.
- Feeling weak or very tired (fatigue, asthenia).
- Drop in level of white blood cells which help prevent infection (neutropenia).
- Abnormal levels of triglycerides in your blood (lipid metabolism disorder).
- Abnormal liver function test results (transaminases increased) or high level of bilirubin in the blood, with or without yellow skin and eyes (hyperbilirubinaemia).

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

- Heartburn (gastro-oesophageal reflux disease).
- Drop in level of blood cells which help prevent bleeding (platelets).

Not known (frequency cannot be estimated from the available data):

- Being sick (vomiting).
- Unusual infections (opportunistic infections).
- Increases in blood uric acid levels were observed in studies in gouty arthritis patients.

Tell your doctor or your child's doctor immediately if you notice any of these symptoms.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system](#) listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Ilaris

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton. The expiry date refers to the last day of that month.

- Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.
- Store in the original package in order to protect from light.
- After mixing (reconstitution) the medicine should be used immediately. If not used immediately, the solution should be stored in the refrigerator (2°C - 8°C) and used within 24 hours.
- Any unused medicine must be thrown away after the dose has been injected.
- Do not use Ilaris if you notice that the solution is not clear to opalescent or contains particles.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Ilaris contains

- The active substance is canakinumab. One vial of powder contains 150 mg canakinumab. After reconstitution, each ml of solution contains 150 mg canakinumab.
- The other ingredients are:
Powder: sucrose, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80.
Solvent: water for injections.

What Ilaris looks like and contents of the pack

- Ilaris powder and solvent for solution for injection consists of a white powder (150 mg in a 6 ml glass vial) and a clear, colourless solvent (5 ml in a separate 6 ml glass vial).
- Ilaris powder and solvent for solution for injection is available in an injection kit containing 1 vial of powder for solution for injection, 1 vial of solvent, 1 injection syringe, 1 safety needle, 2 vial adapters and 4 cleansing swabs.

Marketing Authorisation Holder

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

Manufacturer

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website:
<http://www.ema.europa.eu>

Instructions for use of Ilaris powder and solvent for solution for injection (injection kit)

Read these instructions all the way through before starting to prepare your medicine.

- Your doctor or nurse will give you training on how to inject yourself (see Section 3: “Injecting Ilaris yourself or injecting a patient with Ilaris”).
- It takes about 30 minutes to prepare the injection.
- In this section, we call the injection kit the “kit”.

Before you start:

1. Remove the kit from the refrigerator.
 - Check the expiry date on the outer carton.
 - Do not use after the expiry date which is stated on the labels and carton. The expiry date is the last day of the month indicated.
2. Let the kit stand unopened for 15 minutes.
 - This brings the contents to room temperature.
 - Do not try to heat the kit – let it warm up on its own.
3. Find a clean place to prepare and give yourself the injection. Wash your hands with soap and water, then dry them on a clean towel.
4. Open the outer pack and take out all of the contents.
 - Check that you have all the items shown under “WHAT IS IN THE KIT”.
 - If any parts of the kit are missing or damaged, return the full pack to your doctor or pharmacist.
 - Only use the items which are in the kit – do not use anything else.
5. Do not touch the needles or the tops of the vials.

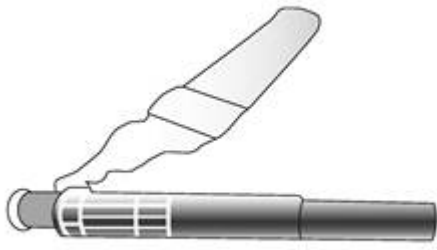
WHAT IS IN THE KIT:



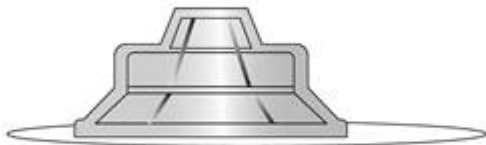
Powder vial
Solvent vial



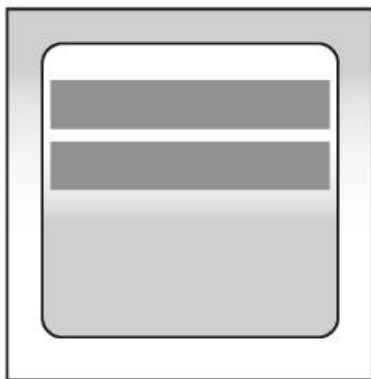
1 ml injection syringe



Safety needle



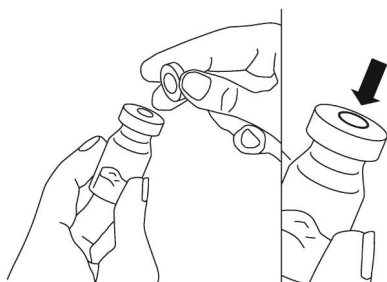
2 vial adapters



4 cleansing swabs

PREPARING THE MEDICINE

Step 1: Preparing the powder vial



- Remove the flip-off cap from the powder vial.
- Use a fresh cleansing swab to wipe clean the rubber stopper.
- Do not touch the rubber stopper after it has been cleaned.

Step 2: Attaching the vial adapter to the powder vial



- Take one of the blister trays containing the vial adapters.
- Hold the blister tray firmly.
- Completely take off the film lid.
- Do not take the vial adapter out of the blister tray.
- Do not touch the vial adapter at any stage.

Place the powder vial on a flat surface.



- Hold the blister tray and put the vial adapter on top of the powder vial.
- Push the blister tray down fully. You will hear the vial adapter snap into place. At this time the vial adapter is still inside the blister tray.

Hold the blister tray by the top.

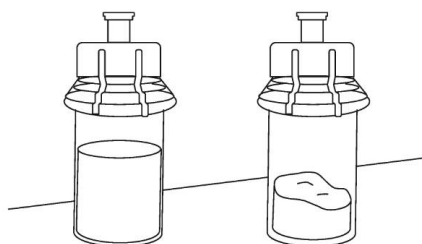


- Lift the blister tray straight up so that it comes off the vial adapter.

Check that the vial adapter is in the correct position. If it is not:

- Do not touch the vial adapter.
- Put the blister tray back onto the vial adapter.
- Then change the position of the vial adapter.

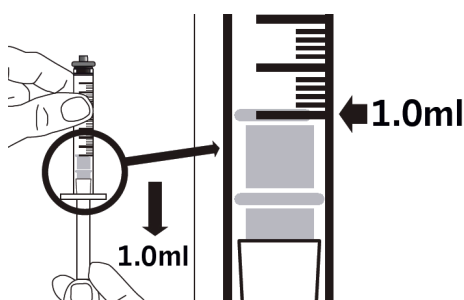
Step 3: Attaching the vial adapter to the solvent vial



- Repeat steps 1 and 2 to put a vial adapter onto the solvent vial.
- The solvent vial contains water for injections.

The two vials now have their vial adapters connected. They are ready to be used.

Step 4: Drawing 1.0 ml of air into the syringe



Peel off the film from the syringe pack and remove the syringe.

- Do not touch the tip of the syringe.
- Bring the syringe to eye level. This is so that you can measure the dose correctly.
- Pull the plunger downwards until the 1.0 ml mark is in line with the upper end of the plunger. This is shown in the diagram.

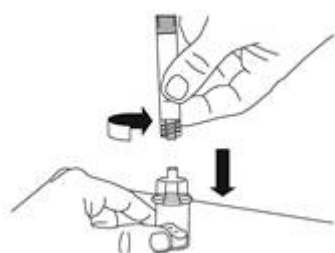
Drawing 1.0 ml of air into the syringe makes it easier to pull the water for injections into the syringe. It also helps to prevent air bubbles getting in the syringe.

Step 5: Attaching the syringe to the solvent vial

Do not touch the tips of the syringe or vial adapter while doing this.

- Hold the solvent vial.
- Gently screw the syringe onto the vial adapter.
- Do not use force.

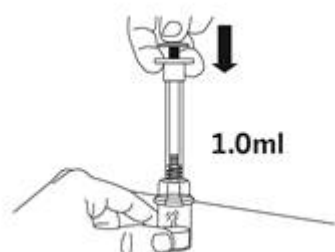
A needle is not needed at this stage.



Step 6: Pushing 1.0 ml of air into the solvent vial

Slowly push the plunger all the way down.

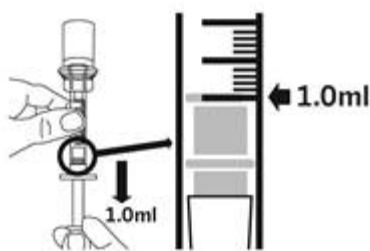
- This will push the air that you have just drawn up into the syringe into the solvent vial.
- Keep the plunger held down.



Step 7: Drawing 1.0 ml of water into the syringe

Turn the syringe to point upwards – this means that the solvent vial is now upside down.

- Bring the syringe to eye level. This is so that you can measure the dose correctly.
- Slowly pull the plunger downwards until the 1.0 ml mark on the syringe is in line with the upper end of the plunger. This is shown in the diagram.



Keep the vial upside down.

- Check the syringe for large air bubbles.

Step 8: Removing large air bubbles from the syringe

If there are any large air bubbles in the syringe, you need to remove them.

- Gently tap the syringe so the large air bubbles rise to the top.
- Carefully push the plunger up. This forces any large air bubbles into the vial.
- Then slowly pull the plunger back down to the 1.0 ml mark again.
- Repeat these steps until you have removed all the large bubbles.
- After this, check that the syringe still contains 1.0 ml of water.

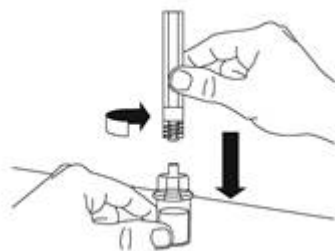


Turn the syringe and vial round the other way. This means the vial is now at the bottom.

- Put the vial down on a clean and flat surface.
- Using a flat surface will help stop you from spilling the water.
- Hold the vial with one hand.
- With the other hand, hold the plunger and unscrew the syringe from the vial.

Some water will be left in the solvent vial.

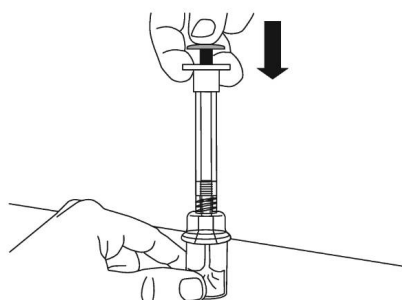
Step 9: Screwing the syringe onto the powder vial



Do not touch the tips of the syringe or the vial.

- Hold the powder vial on the clean and flat surface.
- Screw the syringe containing 1.0 ml of water onto the vial adapter.
- Do not force it.

Step 10: Pushing 1.0 ml of water into the powder vial



Slowly push the plunger all the way in.

- This will push the water in the syringe into the powder vial.
- Do not take the syringe off yet.

Step 11: Mixing the powder and water



- Hold the syringe at an angle of about 45 degrees.
- Gently move the syringe and vial in a circle for at least 1 minute.
- Do it gently - do not shake the syringe and vial.

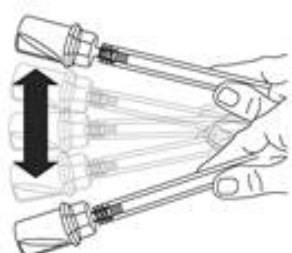
Step 12: Leaving the syringe and vial to stand



- Put the syringe and vial on a flat surface.
- Leave them to stand for 5 minutes.

Do not worry if the plunger moves up. This can happen if there is slightly too much pressure in the vial.

Step 13: Mixing the powder and water again



- After 5 minutes, press the plunger all the way down, back into the syringe.
- Gently move the syringe and vial upwards until they are the other way up. Then turn the syringe and vial back again so they are back where they were.
- Do this ten times.
- Do it gently - do not shake the syringe and vial.

Step 14: Checking the medicine



- Leave the vial and syringe to stand for 15 minutes.

After 15 minutes, check that the medicine is not cloudy and does not have any bits in it.

- Do not shake the vial and syringe.
- There may be foam on the top of the medicine. You do not need to worry about this.

If there are still bits in the medicine repeat Step 13.

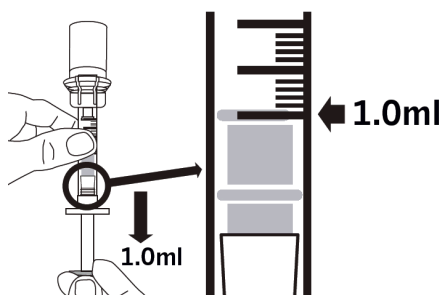
- Then, leave the vial and syringe to stand for another 5 minutes.
- Check the medicine again for any bits. If the medicine is not cloudy and does not have any bits in it, it is ready to use.

If you do not use your medicine straight away after you have prepared it:

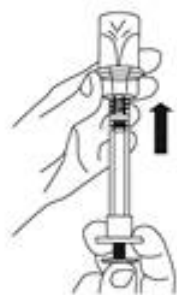
- Store the medicine in a refrigerator at a temperature of between 2°C and 8°C.
- Use your medicine within 24 hours.

GETTING READY TO INJECT THE PREPARED MEDICINE

Step 15: Filling the syringe with 1.0 ml of the prepared medicine



- Turn the syringe and vial upside down.
- Carefully pull the plunger down until the 1.0 ml mark is in line with the upper end of the plunger. This is shown in the diagram.
- Do not take the syringe off yet.

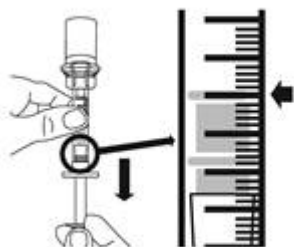


- Slowly push back the plunger all the way in. This means all of the medicine is now in the vial.

Pushing the plunger all the way in makes sure the medicine is fully mixed and helps to prevent air bubbles.

Step 16: Measuring the dose of your prepared medicine

Your doctor will tell you what your dose of the medicine is.



- Bring the syringe to eye level. This is so that you can measure the dose correctly.
- Your doctor will instruct you on the right dose for you.
- Slowly pull the plunger down again until the upper end of the plunger is in line with the mark for your dose of the medicine. This is shown in the diagram.

Keep the vial upside down.

- Check the medicine for large air bubbles.
- Some medicine may be left in the vial depending on your dose.

Step 17: Removing large air bubbles from the syringe

Remove any large air bubbles from the solution as follows:



- Gently tap the syringe so the large air bubbles rise to the top.
- Carefully push the plunger up. This will force any large air bubbles into the vial.
- Slowly pull the plunger back down to the dose prescribed by your doctor.
- Repeat these steps until all large bubbles have been removed.
- Check that the syringe contains the dose prescribed by your doctor.

Put the prepared syringe on a clean and flat surface.

- Using a flat surface will help stop you from spilling the medicine.
- Hold the plunger and unscrew the syringe.
- Do not touch the tip of the syringe.

Step 18: Attaching the needle

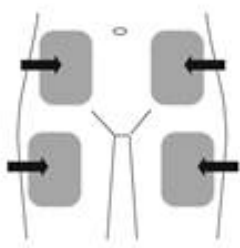


Do not touch the end of the needle or the tip of the syringe.

- Take the safety needle from its blister pack.
 - 1: Screw the safety needle onto the prepared syringe.
 - 2: Move the hinged safety guard back towards the syringe.

Place the syringe on a flat surface. Now choose the place on your body where you are going to give yourself the injection.

WHERE TO GIVE YOURSELF THE INJECTION



The shaded areas in this diagram show the places where you can give yourself the injection. Choose **one** of these places:

- your lower right stomach or
- your lower left stomach or
- your upper right thigh or
- your upper left thigh.

You can also give the injection into your upper arm or buttocks.

Choose a different place for each time you inject. This will help to stop soreness.

- Never inject in an area where your skin is sore or inflamed.

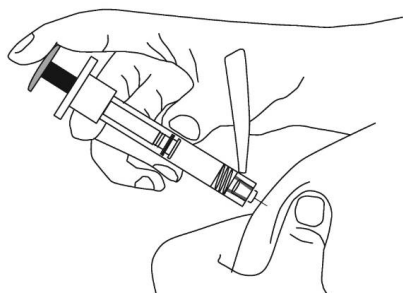
GIVING YOURSELF THE INJECTION

Step 19: Preparing your skin and the needle



- Clean the skin where you are going to give yourself the injection with a fresh cleansing swab.
- Pull the protective needle cap straight off the needle. Do not touch or bend the needle.

Step 20: Giving yourself the injection



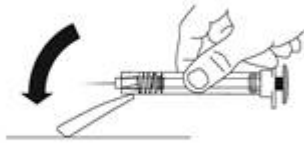
- Gently pinch up a fold of skin at the place you have chosen to give yourself the injection. This should be a fatty layer of skin.
- Hold the syringe as shown in the diagram.
- Put the whole needle straight into the skin fold at a right angle.
- Gently press in the plunger as far as it will go. This will inject the full dose.
- Then wait for 10 seconds and take the needle out of your skin.

If you start bleeding:

- Do not rub the injection area.
- Put a clean, dry cotton swab over the area.
- Press gently for 1 to 2 minutes. Then put on a plaster.

AFTER THE INJECTION

Step 21: Putting the safety guard on the needle



Put the safety guard on the needle straight away:

- Keep your fingers away from the needle tip and the safety guard.
- Press the needle safety guard down onto a hard surface such as a table. Do not use fingers to push the safety guard.
- You will hear a click when the safety guard has been put on the needle correctly.



Step 22: Disposal



Dispose of the syringe, the needle and the used vials, including any leftover solution, straight away.

- Put them in the sharps container or do as your doctor, nurse or pharmacist has told you if this is different.
- Keep the sharps container out of the reach of children.

Never try to re-use any parts of the kit or leftover solution.

Package leaflet: Information for the user

Ilaris 150 mg/ml solution for injection Canakinumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What Ilaris is and what it is used for
2. What you need to know before you use Ilaris
3. How to use Ilaris
4. Possible side effects
5. How to store Ilaris
6. Contents of the pack and other information

1. What Ilaris is and what it is used for

What Ilaris is

Ilaris contains the active substance canakinumab, a monoclonal antibody that belongs to a group of medicines called interleukin inhibitors. It blocks the activity of a substance called interleukin-1 beta (IL-1 beta) in the body, which is present at increased levels in inflammatory diseases.

What Ilaris is used for

Ilaris is used for treatment of the following inflammatory diseases:

- Periodic fever syndromes:
 - Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS),
 - Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS),
 - Hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)/mevalonate kinase deficiency (MKD),
 - Familial Mediterranean fever (FMF).
- Still's disease including adult onset Still's disease (AOSD) and systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)
- Gouty arthritis

More information on each of these diseases is given below.

Periodic fever syndromes

Ilaris is used in adults and children aged 2 years and older to treat the following:

- Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) – this is a group of auto-inflammatory diseases, which include:
 - Muckle-Wells syndrome (MWS),
 - Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID), also called chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome (CINCA),
 - Severe forms of familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS) / familial cold urticaria (FCU) presenting with signs and symptoms beyond cold-induced urticarial skin rash.

- Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS)
- Hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS) also known as mevalonate kinase deficiency (MKD)
- Familial Mediterranean fever (FMF): Ilaris is used to treat FMF. Ilaris can be used together with colchicine, if appropriate.

In patients with periodic fever syndromes (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD and FMF), the body produces too much IL-1 beta. This may cause fever, headache, fatigue, skin rash, or painful joints and muscles. By blocking the activity of IL-1 beta, Ilaris may improve these symptoms.

Still's disease

Ilaris is used in adults, adolescents and children to treat active Still's disease including adult-onset Still's disease (AOSD) and systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) in patients aged 2 years and older if other treatments have not worked well enough. Ilaris can be used alone or in combination with methotrexate.

Still's disease including AOSD and SJIA is an inflammatory disease that can cause pain, swelling and inflammation of one or more joints, as well as rash and fever. A pro-inflammatory protein called IL-1 beta plays an important role in Still's disease inflammation. Ilaris blocks the activity of IL-1 beta, which may improve the signs and symptoms of Still's disease.

Gouty arthritis

Ilaris is used in adults to treat the symptoms of frequent gouty arthritis attacks if other treatments have not worked well enough.

Gouty arthritis is caused by the formation of urate crystals. These crystals cause excessive production of IL-1 beta, which in turn can lead to sudden, severe pain, redness, warmth and swelling in a joint (known as a gouty arthritis attack). By blocking the activity of IL-1 beta, Ilaris may lead to an improvement in these symptoms.

2. What you need to know before you use Ilaris

Do not use Ilaris

- if you are allergic to canakinumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have, or suspect you have, an active and severe infection.

Warning and precautions

Talk to your doctor before using Ilaris if any of the following applies to you:

- if you currently have an infection or if you have had repeated infections or a condition such as a known low level of white blood cells which makes you more likely to get infections.
- if you have or have ever had tuberculosis or direct contact with a person with an active tuberculosis infection. Your doctor may check whether you have tuberculosis using a specific test.
- if you have signs of a liver disorder such as yellow skin and eyes, nausea, loss of appetite, dark-coloured urine and light-coloured stools.
- if you need to have any vaccinations. You are advised to avoid being vaccinated with a type of vaccine called a live vaccine while being treated with Ilaris (see also "Other medicines (including vaccines) and Ilaris").

Still's disease

- Patients with Still's disease may develop a condition called macrophage activation syndrome (MAS), which can be life-threatening. Your doctor will monitor you for potential triggering factors of MAS that include infections and re-activation of the underlying Still's disease (flare).

Children and adolescents

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF and SJIA:** Ilaris can be used in children aged 2 years and older.
- **Gouty arthritis:** Ilaris is not recommended for children or adolescents under 18 years of age.

Other medicines (including vaccines) and Ilaris

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

- **Live vaccines:** You are advised to avoid being vaccinated with a type of vaccine called a live vaccine while you are being treated with Ilaris. Your doctor may want to check your vaccination history and give you any vaccinations that you have missed before you start treatment with Ilaris. If you need to be given a live vaccine after starting treatment with Ilaris, discuss this with your doctor. A live vaccine should normally be given 3 months after your last injection of Ilaris and 3 months before the next one.
- **Medicines called tumour necrosis factor (TNF) inhibitors,** such as etanercept, adalimumab or infliximab. These are used mainly in rheumatic and autoimmune diseases. They should not be used with Ilaris because this may increase the risk of infections.

Pregnancy and breast-feeding

- Ilaris has not been studied in pregnant women. You are advised to avoid becoming pregnant and must use adequate contraception while using Ilaris and for at least 3 months after the last Ilaris treatment. It is important to tell your doctor if you are pregnant, if you think you may be pregnant or are planning to have a baby. Your doctor will discuss with you the potential risks of taking Ilaris during pregnancy.
- If you received canakinumab while you were pregnant, it is important that you inform the baby's doctor or nurse before any vaccinations are given to your baby. Your baby should not receive live vaccines until at least 16 weeks after you received your last dose of canakinumab before giving birth.
- It is not known whether Ilaris passes into human milk. Your doctor will discuss with you the potential risks of taking Ilaris before breast-feeding.

Driving and using machines

Ilaris treatment may give you a spinning sensation (dizziness or vertigo) or intense tiredness (asthenia). This may affect your ability to drive or use tools or machines. If you feel a spinning sensation or feel tired, do not drive or use any tools or machines until you are feeling normal again.

3. How to use Ilaris

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

Keep your doctor informed of your condition and any symptoms before you use or are given Ilaris (see section 2). Your doctor may decide to delay or interrupt your treatment, but only if necessary.

Ilaris is intended for subcutaneous use. This means that it is injected through a short needle into the fatty tissue just under the skin.

If you have gouty arthritis, your treatment will be overseen by a doctor with specialist training. Ilaris should be injected by a healthcare professional only.

If you have CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF or Still's disease (AOSD or SJIA), you may inject yourself with Ilaris after proper training, or a caregiver may inject it for you.

How much Ilaris to use

Cryopyrin- associated periodic syndromes (CAPS)

The recommended starting dose of Ilaris is:

- *Adults and children aged 4 years or more*
 - 150 mg for patients who weigh more than 40 kg
 - 2 mg/kg for patients who weigh between 15 kg and 40 kg
 - 4 mg/kg for patients who weigh between 7.5 kg and less than 15 kg
- *Children aged 2 or 3 years*
 - 4 mg/kg for patients with body weight of 7.5 kg or more

Ilaris is injected every 8 weeks as a single dose.

- If you have not responded well enough to the treatment after 7 days, your doctor may give you another dose of 150 mg or 2 mg/kg.
- If you respond well enough to the second dose, your treatment will be continued with 300 mg or 4 mg/kg every 8 weeks.
- If you do not respond well enough to the second dose, a third dose of Ilaris at 300 mg or 4 mg/kg may be given.
- If you respond well enough to the third dose, your treatment will be continued at 600 mg or 8 mg/kg every 8 weeks.

For children given a starting dose of 4 mg/kg who have not responded well enough after 7 days, the doctor may give a second dose of 4 mg/kg. If the child responds well enough to this, treatment may be continued with a dose of 8 mg/kg every 8 weeks.

Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS), hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)/mevalonate kinase deficiency (MKD) and familial Mediterranean fever (FMF)

The recommended starting dose of Ilaris is:

- *Adults and children aged 2 years or more*
 - 150 mg for patients who weigh more than 40 kg
 - 2 mg/kg for patients who weigh between 7.5 kg and less than 40 kg

Ilaris is injected every 4 weeks as a single dose.

- If you have not responded well enough to the treatment after 7 days, your doctor may give you another dose of 150 mg or 2 mg/kg.
- If you respond well enough to this, your treatment will be continued with 300 mg or 4 mg/kg every 4 weeks.

Still's disease (AOSD and SJIA)

The recommended dose of Ilaris for patients with Still's disease (AOSD or SJIA) with body weight of 7.5 kg and above is 4 mg/kg (up to a maximum of 300 mg). Ilaris is injected every 4 weeks as a single dose.

Gouty arthritis

Your doctor will discuss with you the need to start or adjust a urate lowering therapy to lower the uric acid level in your blood.

The recommended dose of Ilaris for adult gouty arthritis patients is 150 mg given as a single dose at the time of a gouty arthritis attack.

If you need another treatment with Ilaris, and got relief from the last dose, you must wait at least 12 weeks before the next dose.

Injecting Ilaris yourself or injecting a patient with Ilaris

If you are a patient with CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF or Still's disease (AOSD or SJIA), or a

caregiver of a patient with one of these conditions, you may administer Ilaris injections yourself after proper training in the correct injection technique.

- The patient or caregiver and the doctor should decide together who will administer the Ilaris injections.
- The doctor or nurse will demonstrate how to administer Ilaris injections.
- Do not try to administer an injection yourself if you have not been properly trained or if you are not sure how to do it.
- Ilaris 150 mg/ml solution for injection is supplied in a single-use vial for individual use.
- Never re-use the leftover solution.

For instructions on how to administer Ilaris injections, please read the section “Instructions for use” at the end of this leaflet. If you have any questions, talk to your doctor, pharmacist or nurse.

How long to use Ilaris

- **CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF or Still’s disease (AOSD or SJIA):** You should continue using Ilaris for as long as the doctor tells you.
- **Gouty arthritis:** If you have a gouty arthritis attack, you will be given a single dose of Ilaris. If you experience a new attack, your doctor may consider giving you a new dose of Ilaris but not earlier than 12 weeks from the previous dose.

If you use more Ilaris than you should

If you accidentally inject more Ilaris than the recommended dose, it is unlikely to be serious, but you should inform your doctor, pharmacist or nurse as soon as possible.

If you inject Ilaris sooner than you should

- **CAPS:** Do not inject Ilaris earlier than 8 weeks after the last dose, unless your doctor tells you to.
- **TRAPS, HIDS/MKD or FMF:** Do not inject Ilaris earlier than 4 weeks after the last dose, unless your doctor tells you to.
- **Still’s disease (AOSD or SJIA):** Do not inject Ilaris earlier than 4 weeks after the last dose.

If you accidentally inject Ilaris sooner than you should, tell your doctor, pharmacist or nurse as soon as possible.

If you forget to use Ilaris

If you have CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF or Still’s disease (AOSD or SJIA) and have forgotten to inject a dose of Ilaris, inject the next dose as soon as you remember. Then talk to the doctor to discuss when you should inject the next dose. You should then continue with injections at the recommended intervals as before.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Most of the side effects will generally disappear a few days to a few weeks after treatment.

Some side effects could be serious. Tell your doctor immediately, if you notice any of the side effects below:

- Fever lasting longer than 3 days or any other symptoms that might suggest a serious infection. These include shivering, chills, malaise, loss of appetite, body aches, typically in connection with a sudden onset of illness, sore throat or mouth ulcers, cough, phlegm, chest pain, difficulty breathing, ear pain, prolonged headache or localised redness, warmth or swelling of your skin or inflammation of connective tissue (cellulitis). These symptoms could be due to a serious infection, an unusual infection (opportunistic infection) or be related to low levels of white blood cells (called leukopenia or neutropenia). Your doctor may check your blood regularly if

- considered necessary.
- Allergic reactions with rash and itching and possibly also hives, difficulty breathing or swallowing, dizziness, unusual awareness of your heart beat (palpitations) or low blood pressure.

Other side effects of Ilaris include:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- Infections of any kind. These can include:
 - Respiratory infections such as chest infection, flu, sore throat, runny nose, blocked nose, sneezing, feeling of pressure or pain in the cheeks or forehead with or without fever (pneumonia, bronchitis, influenza, sinusitis, rhinitis, pharyngitis, tonsillitis, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection).
 - Other infections such as ear infection, skin infection (cellulitis), stomach pain and feeling sick (gastroenteritis) and painful and frequent urination with or without fever (urinary tract infection).
- Upper abdominal pain.
- Pain in joints (arthralgia).
- Drop in level of white blood cells (leukopenia).
- Abnormal kidney function test results (creatinine renal clearance decreased, proteinuria).
- Injection site reaction (such as redness, swelling, warmth and itching).

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Candida - vaginal yeast infection (vulvovaginal candidiasis).
- Feeling dizzy, spinning sensation (dizziness or vertigo).
- Pain in the back or muscles.
- Feeling weak or very tired (fatigue, asthenia).
- Drop in level of white blood cells which help prevent infection (neutropenia).
- Abnormal levels of triglycerides in your blood (lipid metabolism disorder).
- Abnormal liver function test results (transaminases increased) or high level of bilirubin in the blood, with or without yellow skin and eyes (hyperbilirubinaemia).

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

- Heartburn (gastro-oesophageal reflux disease).
- Drop in level of blood cells which help prevent bleeding (platelets).

Not known (frequency cannot be estimated from the available data):

- Being sick (vomiting).
- Unusual infections (opportunistic infections).
- Increases in blood uric acid levels were observed in studies in gouty arthritis patients.

Tell your doctor or your child's doctor immediately if you notice any of these symptoms.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Ilaris

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.

- Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
- The solution should be used immediately after first piercing the vial stopper to prepare the injection.
- Do not use this medicine if you notice changes in the appearance of the solution. Do not use Ilaris if you notice that the solution is not clear to opalescent or contains particles.
- Any unused medicine must be discarded after withdrawal of the dose.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Ilaris contains

- The active substance is canakinumab. One vial contains 150 mg canakinumab in 1 ml of solution.
- The other ingredients are mannitol, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, water for injections.

What Ilaris looks like and contents of the pack

- Ilaris is supplied as a solution for injection in a 2 ml glass vial.
- The solution is a clear to opalescent liquid. It is colourless to slightly brownish-yellow. Do not use if the liquid contains easily visible particles, is cloudy or is distinctly brown.
- Ilaris is available in packs containing one vial.

Marketing Authorisation Holder

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

Manufacturer

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website:
<http://www.ema.europa.eu>

Instructions for use of Ilaris solution for injection

Read all the way through these instructions before injecting.

- It is important not to try to inject yourself until you have been trained by your healthcare professional.
- See also section 3, “Injecting Ilaris yourself or injecting a patient with Ilaris”.

Essential preparation

- Find a clean place in which to prepare and give yourself the injection.
- Wash your hands with soap and water, then dry them on a clean towel.
- After removing the vial from the refrigerator, check the expiry date on the vial. Do not use after the expiry date which is stated on the label and carton. The expiry date refers to the last day of that month.
- Let the vial stand unopened for 10 minutes to bring the contents to room temperature. Do not try to heat the vial. Let it warm up on its own.
- Always use new, unopened needles and syringes. Do not touch the needles or the top of the vial.

Gather together the necessary items

Included in the pack

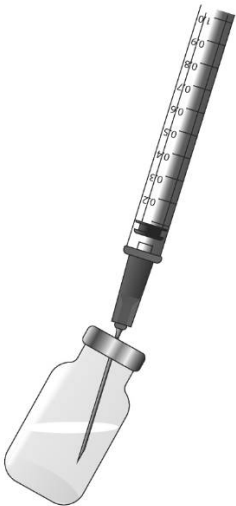
- one vial of Ilaris solution for injection (keep refrigerated)

Not included in the pack

- one 1.0 ml syringe
- one needle (such as 18 G or 21 G x 2 inch or similar, as available on the market) to draw up the solution from the vial (“withdrawal needle”).
- one 27 G x 0.5 inch (or similar, as available on the market) needle for injecting (“injection needle”)
- alcohol swabs
- clean, dry cotton swabs
- an adhesive plaster
- a proper disposal container for used needles, syringe and vial (sharps container)

Preparing the injection

	1. Take off the protective cap from the Ilaris vial. Do not touch the vial stopper. Clean the rubber stopper of the vial with an alcohol swab. Open the wrappers containing the syringe and the withdrawal needle. - Put the withdrawal needle on the syringe. - Take off the cap from the withdrawal needle. - Push the withdrawal needle into the vial of Ilaris solution through the centre of the rubber stopper.
---	---

	2. Tip the vial to ensure that the required amount of solution can be drawn into the syringe. NOTE: The required amount depends on the dose to be administered. Your healthcare provider will instruct you on the right amount for you. 3. Slowly pull the syringe plunger up to the correct mark (amount to be given as per healthcare provider's instructions), filling the syringe with Ilaris solution. If there are air bubbles in the syringe, remove bubbles as instructed by your healthcare provider. Ensure that the correct amount of solution is in the syringe. 4. Remove the syringe and withdrawal needle from the vial. (There may be solution remaining in the vial.) Recap the withdrawal needle as instructed by your healthcare provider or pharmacist. Remove the withdrawal needle from the syringe and place it in the sharps container. 5. Open the wrapper containing the injection needle and attach the needle to the syringe. Immediately proceed to administering the injection.
---	--

Giving the injection

	6. Choose an injection site on the upper thigh, abdomen, upper arm or buttocks. Do not use an area that has a rash or broken skin, or is bruised or lumpy. Do not inject into scar tissue as this may mean you do not get all of your medicine. Avoid injecting into a vein. 7. Clean the injection site with a new alcohol swab. Allow the area to dry. Uncap the injection needle. 8. Gently pinch the skin up at the injection site. Hold the syringe at a 90-degree angle and in a single, smooth motion, push the needle straight down completely into the skin.
	9. Keep the needle all the way in the skin while slowly pushing the syringe plunger down until the barrel is empty. Release the pinched skin and pull the needle straight out. Dispose of the needle and syringe in the sharps container without recapping or removing the needle.

After the injection

	10. Do not rub the injection area. If bleeding occurs, apply a clean, dry cotton swab over the area, and press gently for 1 to 2 minutes, or until bleeding stops. Then apply an adhesive plaster.
	11. Safely dispose of needles and syringe in the sharps container or as directed by your healthcare provider or pharmacist. Never re-use syringes or needles. 12. Properly dispose of vials containing remaining Ilaris solution (if any) as directed by your healthcare provider or pharmacist. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. Never re-use the leftover solution. Keep the sharps container out of reach of children. Dispose of it as directed by your healthcare provider or pharmacist.

1.7 同種同効品一覽表

一般的名称	カナキスマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）																						
販売名	イラリス皮下注用 150 mg イラリス皮下注射液 150 mg	アクテムラ点滴静注用 80 mg、アクテムラ点滴静注用 200 mg、アクテムラ点滴静注用 400 mg																						
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	中外製薬株式会社																						
承認年月日	2011 年 9 月 26 日（クリオピリン関連周期性症候群） 2016 年 12 月 19 日〔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）〕 未定（既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎）	2005 年 4 月 11 日（キャッスルマン病） 2008 年 4 月 16 日〔関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎〕																						
再評価年月日 再審査年月日	— —	— 2016 年 3 月 25 日（関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎） 2016 年 9 月 30 日（キャッスルマン病）																						
規 制 区 分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品																						
化学構造式	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（C ₂₁₉₆ H ₃₃₈₇ N ₅₈₇ O ₆₆₉ S ₁₆ ；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（C ₁₀₃₀ H ₁₅₉₆ N ₂₇₄ O ₃₃₆ S ₅ ；分子量：23,353.65）2 分子で構成される糖蛋白質 分子量：約 148,000	アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 447、448（主成分）又は 449 個の重鎖 2 分子からなる糖蛋白質 分子式：軽鎖（C ₁₀₃₃ H ₁₆₀₆ N ₂₇₈ O ₃₃₇ S ₆ ）、重鎖（C ₂₁₈₁ H ₃₃₉₈ N ₅₈₂ O ₆₇₂ S ₁₅ ：主成分） 分子量：約 148,000																						
剤型・含量	【イラリス皮下注用 150 mg】 <table><tr><td>有効成分・含量 (1バイアル中)</td><td>カナキスマブ（遺伝子組換え）180.0mg⁽¹⁾ 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.0mLで溶解したとき、液量1.2mL、濃度150mg/mLとなる。</td></tr><tr><td>添加物 (1バイアル中)</td><td>精製白糖 110.8mg L-ヒスチジン 3.361mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.008mg ポリソルベート80 0.720mg</td></tr></table>	有効成分・含量 (1バイアル中)	カナキスマブ（遺伝子組換え）180.0mg ⁽¹⁾ 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.0mLで溶解したとき、液量1.2mL、濃度150mg/mLとなる。	添加物 (1バイアル中)	精製白糖 110.8mg L-ヒスチジン 3.361mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.008mg ポリソルベート80 0.720mg	<table><tr><td></td><td>内 容 量</td><td></td><td>4 mL</td><td>10mL</td><td>20mL</td></tr><tr><td>成分・含有量 (1バイアル中)</td><td>有効成分</td><td>トシリズマブ(遺伝子組換え)⁽²⁾</td><td>80mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr><tr><td></td><td>添 加 物</td><td>精製白糖 ポリソルベート80 リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム</td><td>200mg 2 mg 適量 適量</td><td>500mg 5 mg 適量 適量</td><td>1000mg 10mg 適量 適量</td></tr></table>		内 容 量		4 mL	10mL	20mL	成分・含有量 (1バイアル中)	有効成分	トシリズマブ(遺伝子組換え) ⁽²⁾	80mg	200mg	400mg		添 加 物	精製白糖 ポリソルベート80 リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム	200mg 2 mg 適量 適量	500mg 5 mg 適量 適量	1000mg 10mg 適量 適量
有効成分・含量 (1バイアル中)	カナキスマブ（遺伝子組換え）180.0mg ⁽¹⁾ 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.0mLで溶解したとき、液量1.2mL、濃度150mg/mLとなる。																							
添加物 (1バイアル中)	精製白糖 110.8mg L-ヒスチジン 3.361mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.008mg ポリソルベート80 0.720mg																							
	内 容 量		4 mL	10mL	20mL																			
成分・含有量 (1バイアル中)	有効成分	トシリズマブ(遺伝子組換え) ⁽²⁾	80mg	200mg	400mg																			
	添 加 物	精製白糖 ポリソルベート80 リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム	200mg 2 mg 適量 適量	500mg 5 mg 適量 適量	1000mg 10mg 適量 適量																			

一般的名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）															
	【イラリス皮下注射液 150 mg】 <table><tr><td>有効成分・含量 (1 mL中)^(注1)</td><td colspan="2">カナキヌマブ(遺伝子組換え)150.0mg</td></tr><tr><td>添 加 物 (1 mL中)^(注1)</td><td>D-マンニトール</td><td>49.2mg</td></tr><tr><td></td><td>L-ヒスチジン</td><td>2.1mg</td></tr><tr><td></td><td>L-ヒスチジン塩酸塩水和物</td><td>1.3mg</td></tr><tr><td></td><td>ポリソルベート80</td><td>0.4mg</td></tr></table>	有効成分・含量 (1 mL中) ^(注1)	カナキヌマブ(遺伝子組換え)150.0mg		添 加 物 (1 mL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	
有効成分・含量 (1 mL中) ^(注1)	カナキヌマブ(遺伝子組換え)150.0mg																
添 加 物 (1 mL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															
用法・用量	1. 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。 2. 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。 3. 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。	○ 関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。 ○ 全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病 通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。 2. 全身型若年性特発性関節炎：症状改善が不十分であり、かつCRP*を指標としてIL-6作用の抑制効果が不十分と判断される場合に限り、投与間隔を短縮できる。 3. キャッスルマン病：投与毎にCRPを測定し、症状改善が不十分と判断される場合に限り、CRPを指標として投与間隔を短縮できる。 *：C 反応性タンパク 4. 希釈方法：本剤の各バイアル中のトシリズマブ濃度は20mg/mLである。患者の体重から換算した必要量を体重25kg以下の場合には50mL、25kgを超える場合は100～250mLの日局生理食塩液に加え、希釈する。 <<体重あたりの換算式>> 抜き取り量(mL)=体重(kg)×8(mg/kg)／20(mg/mL) 5. 投与方法															

一般的名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	4. <u>全身型若年性特発性関節炎</u> 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。 <用法及び用量に関連する使用上の注意> (1) 本剤1バイアルを日局注射用水1.0mLに溶解した場合、溶液1.0mLがカナキヌマブ（遺伝子組換え）の投与量150mgに相当する。 （「8. 適用上の注意」の項参照） (2) 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。<u>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、家族性地中海熱では、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、下表を参考に投与量の増量を行うこと。</u>	(1) 本剤はインラインフィルターを用いて投与すること（「適用上の注意」の項参照）。 (2) 投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を速め1時間程度で投与する。

一般的名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法 1. クリオピリン関連周期性症候群の場合 <pre>graph TD A[初回投与 2mg/kg又は150mgを1回皮下投与] --> B{初回投与後に 臨床症状の寛解^{a)}} B -- 寛解 --> C[維持用量=2mg/kg又は150mg 1回2mg/kg又は150mgを8週毎に 皮下投与] B -- 寛解せず --> D[初回投与後7日以内に追加投与 4mg/kg又は300mgを1回皮下投与] D --> E{追加投与後に 臨床症状の寛解^{a)}} E -- 寛解 --> F[維持用量=4mg/kg又は300mg 1回4mg/kg又は300mgを8週毎に 皮下投与] E -- 寛解せず --> G[追加投与後7日以内に追加投与 4mg/kg又は300mgを1回皮下投与] F --> H[維持用量=6mg/kg又は450mg 1回6mg/kg又は450mgを8週毎に 皮下投与] G --> I[維持用量=8mg/kg又は600mg 1回8mg/kg又は600mgを8週毎に 皮下投与 <最高用量>] H --> I I --> J[4週間まで投与間隔を短縮でき るが、1回投与量は2mg/kg又は 150mgから6mg/kg又は450mgま での間で適宜調節する] C -.-> 投与後8週以内に再燃^{b)} I F -.-> 投与後8週以内に再燃^{b)} I H -.-> 投与後8週以内に再燃^{b)} I I -.-> 投与後8週以内に再燃^{b)} J</pre> 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^{※2)} が軽微以下 2. 皮膚疾患の評価^{※2)} が軽微以下 <血清学的寛解> 3. CRPが10mg/L（≒1mg/dL）未満又はSAAが10mg/L（≒10μg/mL）未満 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^{※2)} が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{※2)} が軽微かつ皮膚疾患の評価^{※2)} が軽度以上 <血清学的再燃> 2. CRPが30mg/L（≒3mg/dL）超又はSAAが30mg/L（≒30μg/mL）超 注 2) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階	

一般的名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	2. 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）の場合 <pre> graph TD A[初回投与 2mg/kg又は150mgを1回皮下投与] -- 4週間 --> B{臨床症状の確認} B -- 寛解あり --> C[維持用量=1回2mg/kg又は150mg を4週毎に皮下投与] B -- 寛解せず --> D[必要に応じて投与後7日以降に追加投与 2mg/kg又は150mgを1回皮下投与] C -- 投与後4週以内に再燃あり --> D D --> E[維持用量= 1回4mg/kg又は300mg を4週毎に皮下投与] E -- 4週間 --> F{臨床症状の確認} F -- 寛解あり --> G[維持用量=1回4mg/kg又は300mg を4週毎に皮下投与] F -- 寛解せず --> H[必要に応じて増量後7日以降に追加投与 2mg/kg又は150mgを1回皮下投与] H --> I[維持用量= 1回6mg/kg又は450mg を4週毎に皮下投与 <最高用量>] </pre>	

一般的名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	3. TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱の場合 <pre> graph TD A[初回投与 2mg/kg又は150mgを1回 皮下投与] -- 4週間 --> B{臨床症状の確認} B -- 寛解^{c)} --> C[維持用量=1回2mg/kg又は 150mg を4週毎に皮下投与] B -- 寛解^{c)}せず --> D[必要に応じて投与後7日以降に追加 投与 2mg/kg又は150mgを1回皮下投与] C -- 投与後4週以内に再燃^{d)} --> D D --> E[維持用量= 1回4mg/kg又は300mg を4週毎に皮下投与 <最高用量>] </pre> 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)} が軽度以上 <血清学的再燃> 2. CRPが30mg/L（=3mg/dL）以上 注 3）評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の 5 段階	

一般的名称	カナキマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
効能・効果	1. 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 2. 高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） 3. TNF 受容体関連周期性症候群 4. 既存治療で効果不十分な下記疾患 家族性地中海熱 <u>全身型若年性特発性関節炎</u> ＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞ 家族性地中海熱 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。 <u>全身型若年性特発性関節炎</u> <u>(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。</u> <u>(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。</u>	○ 既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎 ○ キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ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。 全身型若年性特発性関節炎： 1. 過去の治療において、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、投与を中止し、速やかに MAS に対する適切な治療を行うこと。
警告	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。 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. 感染症 本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

一般的名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	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. 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、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。 3. 関節リウマチ患者及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識といずれかの疾患の治療経験をもつ医師が使用すること。 4. 全身型若年性特発性関節炎患者では、本剤についての十分な知識と全身型若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。
禁忌	1. 重篤な感染症の患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕 2. 活動性結核の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 重篤な感染症を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕 2. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意 慎重投与	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症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。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照） (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〔結核を活動化させるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照） (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。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照） (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. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症を合併している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。〕（「重要な基本的注意」の項参照） (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線結核治療所見のある患者）〔結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕（「重要な基本的注意」の項参照） (3) 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。〕 (4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕（「重大な副作用」の項参照） (5) 腸管憩室のある患者（「重大な副作用」の項参照） (6) 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者〔白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照）
使用上の注意 重要な基本的注意	2. 重要な基本的注意 (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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）	2. 重要な基本的注意 (1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。

一般的名称	カナキマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	(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。 (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。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に相談すること。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。 1) 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 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) 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 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 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症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。 (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 ヶ月後、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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） (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。 (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。	(2) 本剤投与中又は投与当日に Infusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。 (3) 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。 1) 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。 なお、キャスルマン病、全身型若年性特発性関節炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、関節リウマチの臨床症状（発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。 2) 易感染性の状態では、日和見感染が顕在化することおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として $500/\mu\text{L}$）は、投与を開始しないこと。 3) 感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。 (4) 抗リウマチ生物製剤を投与された 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）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。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。 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者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。 (5) 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。

一般的名称	カナキマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	(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) <u>抗リウマチ生物製剤を投与された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HBe抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。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。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者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。</u> (9) <u>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。また、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。</u> (10) 本剤は、マスターセルバンク及びワーキング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に関する理論的なリスク評価値は、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。	(6) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部 X 線検査に加え、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。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に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。 1) 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 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) 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 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 本剤投与中は、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師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本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。 (7) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。 (8) 臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。 (9) 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始 3 カ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

一般的名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）						
		(10) 肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。 (11) 全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病の場合 本剤を休薬・中止する際には、IL-6 の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。 (12) 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。心疾患を合併している患者に投与する際は、定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。 (13) 本剤と他の抗リウマチ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。また、他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、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。						
使用上の注意 相互作用	3. 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。 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>抗 TNF 製剤</td><td>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。</td><td>共に免疫抑制作用を有するため。</td></tr></table>	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。	—
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。						

一般的名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意 副作用	4. 副作用 クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験（D2308試験）において、19例中12例（63.2%）に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽喉炎3例（15.8%）、口内炎2例（10.5%）等であった。 クリオピリン関連周期性症候群患者の海外臨床試験（A2102試験、D2304試験、D2306試験の併合解析）において、169例中68例（40.2%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛7例（4.1%）、体重増加7例（4.1%）、回転性めまい6例（3.6%）、気管支炎5例（3.0%）等であった。 （承認時までの集計） 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。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） <u>全身型若年性特発性関節炎患者の国内臨床試験（G1301試験）において、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。</u> <u>全身型若年性特発性関節炎患者の海外臨床試験（A2203試験、G2305試験、G2301試験、G2301E1試験の併合解析）において、324例中128例（39.5%）に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽喉炎14例（4.3%）等であった。</u> （効能又は効果の一変承認時までの集計） 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の頻度については、クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験、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の国際共同試験における日本人患者及び全身型若年性特発性関節炎の国内臨床試験の結果をあわせて算出した。なお、これらの臨床試験以外から報告された副作用は頻度不明とした。 (1) 重大な副作用	3. 副作用 キャスルマン病、関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎及び全身型若年性特発性関節炎の国内臨床試験の安全性解析対象症例計828例（各々35例、625例、19例、149例）において、副作用は802例（96.9%）に認められた。主な副作用は、上気道感染574例（69.3%）、コレステロール増加310例（37.4%）、発疹239例（28.9%）、LDL増加163例（19.7%）、胃腸炎148例（17.9%）等であった。（再審査終了時） キャスルマン病、関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎及び全身型若年性特発性関節炎の製造販売後調査の安全性解析対象症例計9,726例（各々384例、8,747例、178例、417例）において、副作用は4,237例（43.6%）に認められた。主な副作用は、上気道感染546例（5.6%）、肝機能異常499例（5.1%）、白血球減少402例（4.1%）、肺炎281例（2.9%）、発疹230例（2.4%）等であった。（再審査終了時） 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、国内臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。 (1) 重大な副作用 1) アナフィラキシーショック（0.1%）、アナフィラキシー（0.1%）：血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、痒痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。 2) 感染症：肺炎（3.3%）、带状疱疹（2.0%）、感染性胃腸炎（0.7%）、蜂巣炎（1.4%）、感染性関節炎（0.5%）、敗血症（0.6%）、非結核性抗酸菌症（0.4%）、結核（0.1%）、ニューモシスチス肺炎（0.3%）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

一般的名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）																																				
	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ので、本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には感染症に対する治療を行い、本剤の投与は継続しないこと。 2) 好中球減少（頻度不明）：好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、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。 (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明</td><td>5%以上</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>感染症</td><td>尿路感染、気管支炎、ウイルス感染、扁桃炎、鼻炎、耳感染、外陰部腔カンジダ症、下気道感染、肺感染</td><td>鼻咽頭炎</td><td>胃腸炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染、咽頭炎</td></tr><tr><td>神経系</td><td>回転性めまい</td><td>－</td><td>頭痛</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>過敏症反応</td><td>－</td><td>－</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>－</td><td>注射部位反応</td><td>－</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、腹痛</td><td>－</td><td>口内炎</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>－</td><td>－</td><td>AST（GOT）・ALT（GPT）上昇</td></tr><tr><td>血液</td><td>血小板数減少</td><td>－</td><td>白血球数減少</td></tr><tr><td>その他</td><td>体重増加</td><td>－</td><td>－</td></tr></table>		頻度不明	5%以上	5%未満	感染症	尿路感染、気管支炎、ウイルス感染、扁桃炎、鼻炎、耳感染、外陰部腔カンジダ症、下気道感染、肺感染	鼻咽頭炎	胃腸炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染、咽頭炎	神経系	回転性めまい	－	頭痛	過敏症	過敏症反応	－	－	皮膚	－	注射部位反応	－	消化器	下痢、腹痛	－	口内炎	肝臓	－	－	AST（GOT）・ALT（GPT）上昇	血液	血小板数減少	－	白血球数減少	その他	体重増加	－	－	3) 間質性肺炎（0.5%）：関節リウマチ患者では、間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、CT 及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。 4) 腸管穿孔（0.2%）：腸管穿孔が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。 5) 無顆粒球症（0.1%未満）、白血球減少（4.5%）、好中球減少（1.6%）、血小板減少（2.1%）：無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少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の適切な処置を行うこと。 6) 心不全（0.2%）：心不全の報告があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。
	頻度不明	5%以上	5%未満																																			
感染症	尿路感染、気管支炎、ウイルス感染、扁桃炎、鼻炎、耳感染、外陰部腔カンジダ症、下気道感染、肺感染	鼻咽頭炎	胃腸炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染、咽頭炎																																			
神経系	回転性めまい	－	頭痛																																			
過敏症	過敏症反応	－	－																																			
皮膚	－	注射部位反応	－																																			
消化器	下痢、腹痛	－	口内炎																																			
肝臓	－	－	AST（GOT）・ALT（GPT）上昇																																			
血液	血小板数減少	－	白血球数減少																																			
その他	体重増加	－	－																																			

一般的名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）			
		項目名	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満
		抵抗機構	ヘルペスウイルス感染	インフルエンザ、口腔カンジダ症、耳下腺炎、創傷感染	
		呼吸器	上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕(10.6%)、気管支炎、咽喉頭疼痛	咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎、鼻漏、胸膜炎、咯血、喘息、咽頭不快感、咽頭紅斑、鼻閉、鼻出血	気管支拡張症
		代謝	コレステロール増加(4.9%)、トリグリセリド増加、高脂血症、高コレステロール血症、LDL増加	LDH上昇、HDL増加、高トリグリセリド血症、血中尿酸増加、CK(CPK)上昇、総蛋白減少、糖尿病増悪、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血清フェリチン減少	血中リン減少、血中カルシウム減少
		肝臓	肝機能異常、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	γ-GTP上昇、ビリルビン増加、Al-P上昇、脂肪肝、胆石症	
		循環器	高血圧	血圧上昇、血圧低下、動悸、T波逆転、T波振幅減少、上室性期外収縮、心室性期外収縮	ST部分上昇、ST部分下降、T波振幅増加

一般の名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）			

一般的名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）			
		項目名	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満
		皮膚	発疹[湿疹、痒疹、丘疹等]、痒痒症、白癬、皮膚感染	爪感染、蕁麻疹、紅斑、皮膚潰瘍、皮下出血、嵌入爪、ざ瘡、皮膚乾燥、水疱、角化症、脱毛症、皮膚嚢腫	
		筋・骨格		関節痛、背部痛、筋痛[筋痛、肩こり]、四肢痛、骨粗鬆症、骨密度減少、頸部痛、若年性関節炎増悪	
		項目名	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満
		泌尿器		膀胱炎、尿路感染、BUN増加、尿中赤血球陽性、腎盂腎炎、尿糖、尿蛋白、腎結石、NAG増加、頻尿	尿中白血球陽性
		生殖器		腔感染、性器出血	子宮頸管ポリープ
		その他	膜瘍、発熱	浮腫、倦怠感、免疫グロブリンG減少、胸痛、胸部不快感、季節性アレルギー、CRP増加、悪寒、潮紅、アレルギー性鼻炎、気分不良、ほてり、注射部位反応[紅斑、腫脹、血腫、疼痛、静脈炎、発疹等]、血栓性静脈炎、DNA抗体陽性 ⁽¹⁾⁽³⁾ 、体重増加、抗核抗体陽性 ⁽¹⁾⁽³⁾	リウマチ因子陽性、発汗障害

一般的名称	カナキマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
		注 3) 関節リウマチ第Ⅲ相 2 試験での DNA 抗体の推移は、217 例において陰性化 10 例（4.6%）、陽性化 0 例である。抗核抗体の推移は 216 例において陰性化 24 例（11.1%）、陽性化 18 例（8.3%）である。
使用上の注意 高齢者への投与	5. 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すること。	4. 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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
使用上の注意 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	6. 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すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（マーマセツ）で胎児への移行が認められている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔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る。〕	5. 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すること。〔本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕
使用上の注意 小児等への投与	7. 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は確立していない（使用経験がない）。	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（「薬物動態」の項参照）。
使用上の注意 適用上の注意	【イラリス皮下注用 150 mg】 8. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤の投与は皮下投与のみとすること。 (2) 調製前の準備 巻末の投与液量一覧表を参考に、必要数のバイアル、日局注射用水注入用注射筒（1mL）、投与用注射筒（必要液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。 (3) 調製方法 1) 本剤は泡立ちやすいので、調製する際は、バイアルを振らない等、注意すること。 2) 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。 3) バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。 4) 21ゲージの注射針を装着した1mLの注射筒を用いて、本剤1バイアルに日局注射用水1.0mLをゆっくりと注入して溶解する（液量は1.2mLとなる）。	7. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を与えないこと。〔本剤はポリソルベートを含有しているので、泡立ちやすい。〕 2) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 (2) 投与時 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。 2) 本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ 1.2 ミクロン以下）を用い独立したラインにて投与すること。 3) 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

一般的名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	5) 約45°の角度でバイアルを約1分間ゆっくりと回転させた後、5分間静置する。 6) バイアルをゆっくりと10回上下反転させる。可能であれば、指でゴム栓に触れないようにする。このときバイアルを振らないこと。 7) 室温で約15分間静置する。 8) バイアルの側面を軽く叩き、ゴム栓に付着している液体を下に移動させる。この溶液には肉眼で確認できる粒子はほとんど含まれておらず、澄明又は混濁している。 9) 溶解後60分以内に使用しない場合は、冷蔵庫内（2～8℃）で保管し、24時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。 (4) 投与時 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。 2) 本剤1バイアルを日局注射用水1.0mLに溶解した場合、溶液1.0mLがカナキヌマブ（遺伝子組換え）の投与量150mgに相当する。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。 3) 採取後、27ゲージの注射針を用いて皮下投与する。 4) 瘢痕組織への投与を避けること。 5) 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。 【イラリス皮下注射液 150 mg】 8. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤の投与は皮下投与のみとすること。 (2) 投与前の準備 1) 巻末の投与液量一覧表を参考に、必要数のバイアル、投与用注射筒（必要液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。	

一般的名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
	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。 (3) 投与时 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。 2) バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。 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。 4) 採取後、27ゲージの注射針を用いて皮下投与する。 5) 瘢痕組織への投与を避けること。 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。 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。	
使用上の注意 その他の注意	9. その他の注意 (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。 (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。	8. その他の注意 (1) 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある（国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ：601 例中 18 例（3.0%）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19 例中 1 例（5.3%）、全身型若年性特発性関節炎：128 例中 11 例（8.6%）〔以上、効能追加時〕、キャッスルマン病：35 例中 1 例（2.9%）〔承認時〕）。 (2) 本邦において、本剤と抗リウマチ薬（DMARD）との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が本剤単剤療法時に比べて DMARD 併用療法時で高かった。基準値の 3 倍を超える ALT（GPT）あるいは AST（GOT）上昇の発現頻度は、DMARD 併用療法：本剤 8mg/kg+DMARD 群 103/1582 例（6.5%）、プラセボ+DMARD 群 18/1170 例（1.5%）、単剤療法：本剤 8mg/kg 群 6/288 例（2.1%）、MTX 単剤群 14/284 例（4.9%）で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。

一般的名称	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
		(3) 国内の臨床試験では 2.9 年（投与期間 0.1～8.1 年の中央値）まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では 4.6 年（投与期間 0.0～5.8 年の中央値）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 (4) ヒト肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験において、IL-6 が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告されていることから^{1) -3)}、ヒト肝細胞に IL-6 をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPs の発現に変化は認められなかった⁴⁾。また、炎症反応を有する患者では、IL-6 の過剰産生により CYPs の発現が抑制されているとの報告がある^{5) ,6)}。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後に IL-6 阻害に伴って CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰の IL-6 によって抑制されていた CYPs の発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない⁷⁾。 (5) 動物実験（マウス）において、gp130 を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている⁸⁾。gp130 を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6 もその一つである。本薬は IL-6 の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。 (6) 本薬はヒトとカンクイザルの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。 (7) 関節リウマチを対象とした本剤の海外臨床試験において、本剤 8mg/kg 投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重 100kg を超える患者群で高い傾向が認められたため、海外における 1 回投与量の上限は 800mg とされている。 (8) 関節リウマチを対象とした海外臨床試験において、本剤との因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。
添付文書の作成年月日	—	2016 年 11 月改訂（第 18 版 「承認条件」の削除を含む）
備考	—	—

1.8.1 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する。

日本標準商品分類番号	873999
------------	--------

貯法：
遮光し、凍結を避け、
2～8℃に保存

ヒト型抗ヒトIL-1βモノクローナル抗体
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)

承認番号	22300AMX01216000
薬価収載	2011年11月
販売開始	2011年12月
国際誕生	2009年 6月
効能追加	

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

イラリス®皮下注用150mg

ILARIS® for s.c. injection 150mg
カナキヌマブ（遺伝子組換え）凍結乾燥注射剤



【警告】

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。
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。
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。

注1) 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。

【効能又は効果】

1. 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
2. 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）
3. TNF受容体関連周期性症候群
4. 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

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

家族性地中海熱

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

(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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な感染症の患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕
2. 活動性結核の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

イラリス皮下注用150mgは、1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、日局注射用水1.0mLで用時溶解して用いる。

有効成分・含量 (1バイアル中)	カナキヌマブ（遺伝子組換え）180.0mg ^(注1)
	本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.0mLで溶解したとき、液量1.2mL、濃度150mg/mLとなる。
添加物 (1バイアル中)	精製白糖 110.8mg L-ヒスチジン 3.361mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.008mg ポリソルベート80 0.720mg
性状	白色の塊又は粉末で、溶解後は無色～微黄褐色の澄明又は混濁した液
pH	6.2～6.8（溶解後）
浸透圧	390～490mOsm/kg（溶解後）

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。マスターセルバンク及びワーキングセルバンク作製時の培地成分として、ヒト血清アルブミン（採血国：オランダ、採血方法：献血）及びヒト血清トランスフェリン（採血国：米国、採血方法：非献血）を使用している。

【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。
2. 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。

3. 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。

4. 全身型若年性特発性関節炎

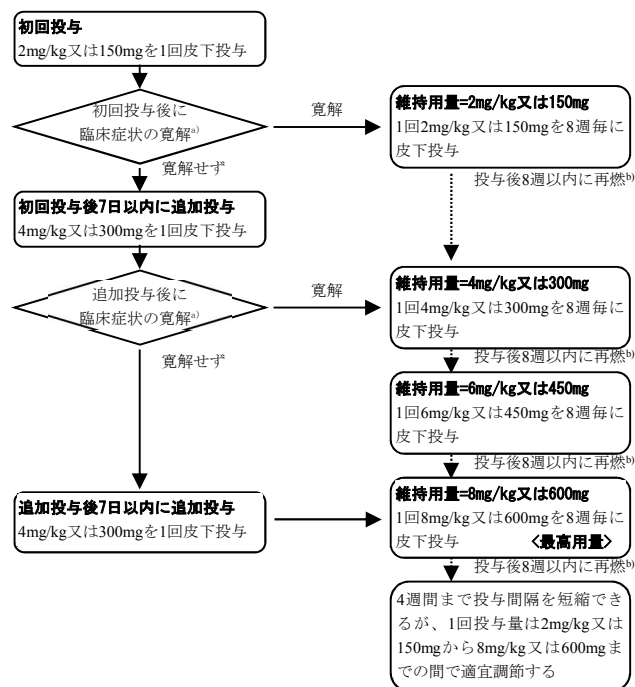
通常、カナキマブ（遺伝子組換え）として1回4mg/kgを、4週毎に皮下投与する。1回最高用量は300mgとする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤1バイアルを日局注射用水1.0mLに溶解した場合、溶液1.0mLがカナキマブ（遺伝子組換え）の投与量150mgに相当する。（「8. 適用上の注意」の項参照）
- (2) 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。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、家族性地中海熱では、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、下表を参考に投与量の増量を行うこと。

十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法

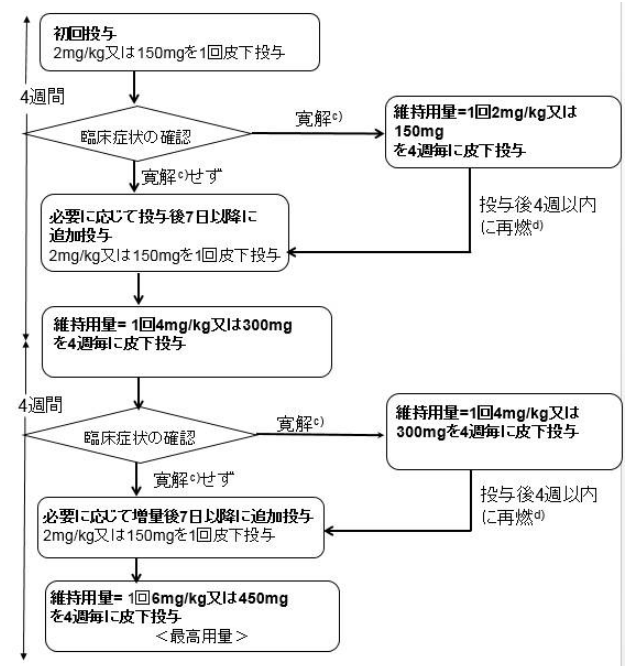
1. クリオピリン関連周期性症候群の場合



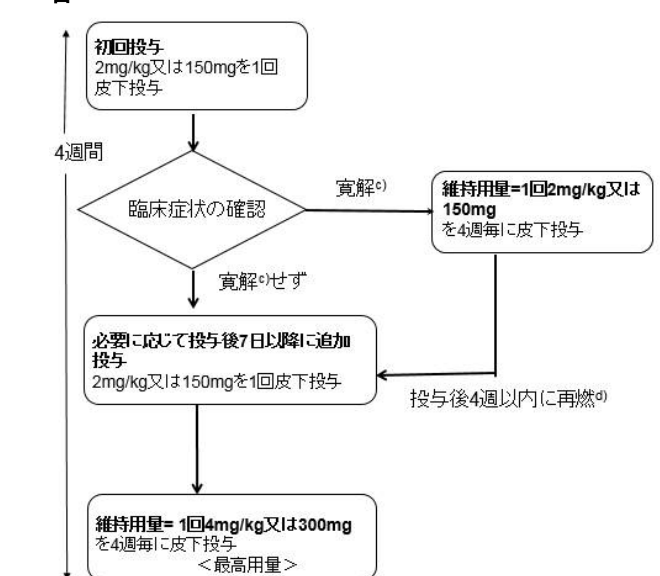
- a) 国内臨床試験における寛解の基準（以下の1～3をすべて満たす場合）
<臨床的寛解>
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^(注2) が軽微以下
2. 皮膚疾患の評価^(注2) が軽微以下
<血清学的寛解>

3. CRPが ≤ 10 mg/L（ ≤ 1 mg/dL）未満又はSAAが ≤ 10 mg/L（ ≤ 10 μg/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 ≥ 30 mg/L（ ≥ 3 mg/dL）超又はSAAが ≥ 30 mg/L（ ≥ 30 μg/mL）超
注2）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（メバロン酸キナーゼ欠損症）の場合



3. TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱の場合



- 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) が軽度以上
<血清学的再燃>
2. CRPが ≥ 30 mg/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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症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。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (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〔結核を活動化させるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (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。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (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。〕

2. 重要な基本的注意

- (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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (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。
- (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。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に相談すること。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。
 - 1) 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
 - 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - 3) 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
 - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者また、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症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。
- (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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (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。

- (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。
- (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) 抗リウマチ生物製剤を投与された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）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。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。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者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。
- (9) 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。また、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。
- (10) 本剤は、マスターセルバンク及びワーキング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ヌマブ（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に関する理論的なリスク評価値は、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。

3. 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-1 β 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-1 β 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。

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。

4. 副作用

クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験（D2308試験）において、19例中12例（63.2％）に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎3例（15.8％）、口内炎2例（10.5％）等であった。

クリオピリン関連周期性症候群患者の海外臨床試験（A2102試験、D2304試験、D2306試験の併合解析）において、169例中68例（40.2％）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛7例（4.1％）、体重増加7例（4.1％）、回転性めまい6例（3.6％）、気管支炎5例（3.0％）等であった。（承認時までの集計）

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。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

全身型若年性特発性関節炎患者の国内臨床試験（G1301試験）において、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。

全身型若年性特発性関節炎患者の海外臨床試験（A2203試験、G2305試験、G2301試験、G2301E1試験の併合解析）において、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％）等であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の頻度については、クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験、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の国際共同試験における日本人患者及び全身型若年性特発性関節炎の国内臨床試験の結果をあわせて算出した。なお、これらの臨床試験以外から報告された副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 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ので、本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には感染症に対する治療を行い、本剤の投与は継続しないこと。
- 2) **好中球減少（頻度不明）**：好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、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。

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	5%未満
感染症	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	鼻咽頭炎	胃腸炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染、咽頭炎
神経系	回転性めまい	－	頭痛
過敏症	過敏症反応	－	－
皮膚	－	注射部位反応	－
消化器	下痢、腹痛	－	口内炎
肝臓	－	－	AST（GOT）・ALT（GPT）上昇
血液	血小板数減少	－	白血球数減少
その他	体重増加	－	－

5. 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すること。

6. 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すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔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。〕

7. 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は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

- (1) **投与経路**
本剤の投与は皮下投与のみとすること。
- (2) **調製前の準備**
巻末の投与液量一覧表を参考に、必要数のバイアル、日局注射用水注入用注射筒（1mL）、投与用注射筒（必要液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。
- (3) **調製方法**
 - 1) 本剤は泡立ちやすいので、調製する際は、バイアルを振らない等、注意すること。
 - 2) 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。
 - 3) バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。
 - 4) **21ゲージ**の注射針を装着した1mLの注射筒を用いて、本剤1バイアルに日局注射用水**1.0mL**をゆっくりと注入して溶解する（**液量は1.2mLとなる**）。
 - 5) 約45°の角度でバイアルを約1分間ゆっくりと回転させた後、5分間静置する。

- 6) バイアルをゆっくりと10回上下反転させる。可能であれば、指でゴム栓に触れないようにする。このときバイアルを振らないこと。
- 7) 室温で約15分間静置する。
- 8) バイアルの側面を軽く叩き、ゴム栓に付着している液体を下に移動させる。この溶液には肉眼で確認できる粒子はほとんど含まれておらず、澄明又は混濁している。
- 9) 溶解後60分以内に使用しない場合は、冷蔵庫内（2～8℃）で保管し、24時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

(4) 投与時

- 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。
- 2) **本剤1バイアルを日局注射用水1.0mLに溶解した場合、溶液1.0mLがカナキヌマブ（遺伝子組換え）の投与量150mgに相当する。**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。
- 3) 採取後、**27ゲージ**の注射針を用いて皮下投与する。
- 4) 癒痕組織への投与を避けること。
- 5) 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。

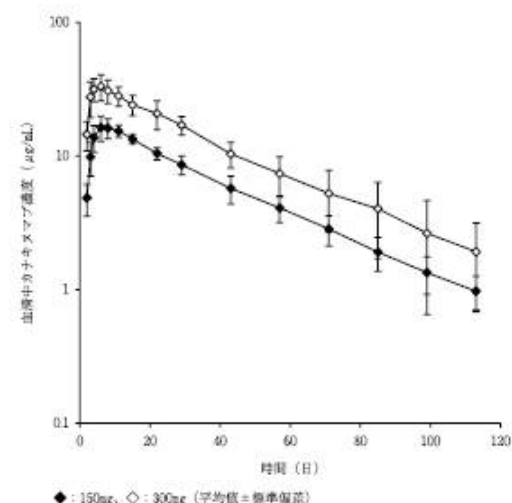
9. その他の注意

- (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。
- (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。

【薬物動態】

1. 健康成人での成績

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



日本人健康成人男子にカナキヌマブ（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ヌマブ（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]
AUC0-inf (µg・day/mL)	663±79.6	1,300±275
T1/2 (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ヌマブ（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（Vss）は5.44～5.77Lであった。カナキヌマブ（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⁾（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

2. 患者での成績

(1) クリオピリン関連周期性症候群患者

母集団薬物動態-薬力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Vss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ヌマブ（遺伝子組換え）150mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌ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ヌマブ（遺伝子組換え）2mg/kg又は150mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後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-薬力学解析の結果、カナキヌマブ（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。

(2) 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ヌマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。カナキヌマブ（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Vss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ヌマブ（遺伝子組換え）の薬物動態は同様であった。³⁾

(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マブ（遺伝子組換え）の薬物動態は同様であった。⁴⁾

【臨床成績】

1. 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）

(1) 国内臨床試験（D2308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）を対象に体重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^{a)}が得られない場合又は投与後8週以内に再燃^{b)}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⁾

a)、b)：〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉「十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法」の脚注参照

(2) 海外臨床試験

1) クリオピリン関連周期性症候群（A2102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）を対象に、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⁾

2) クリオピリン関連周期性症候群（D2306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例を対象に実施した。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。⁶⁾

3) マックル・ウェルズ症候群（D2304試験）

マックル・ウェルズ症候群患者35例を対象とし、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。この初回投与で寛解した患者に対して、8週後以降は体重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。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週後以降も投与を継続した31例中、再燃がみられたのは1例であった。また、初回投与後8日以内にCRP及びSAAの低下がみられた。⁷⁾

2. 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、家族性地中海熱国際共同試験（N2301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）を対象に、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（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉「十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法」の脚注参照）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 ^{##}
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

3. 全身型若年性特発性関節炎

(1) 国内臨床試験（G1301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）を対象に本剤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⁾

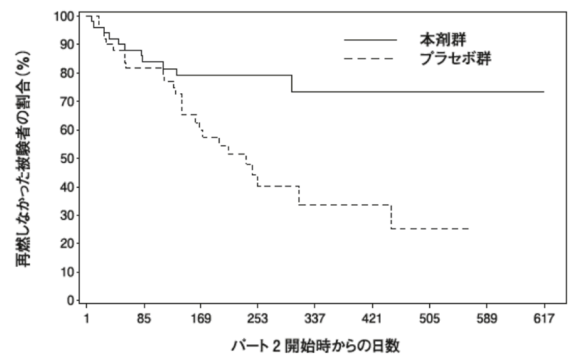
(2) 海外臨床試験

1) G2305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）を対象に、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⁾

2) G2301試験

全身型若年性特発性関節炎患者を対象に、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。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。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	38	23	11	5	4	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

【薬効薬理】

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、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である。ヒトIL-1βに結合し、IL-1β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。

1. IL-1β阻害作用

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

2. *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-1β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)}

3. *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-1β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-1β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-1β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⁾

4. 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⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：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-1β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（C₂₁₉₆H₃₃₈₇N₅₈₇O₆₆₉S₁₆；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

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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。



(xx)

【包装】

イラリス皮下注用150mg 1バイアル

【主要文献】

- 1) 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) [ILAU00001]
- 2) 社内資料：外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱa相試験 (A2102) [ILAU00002]
- 3) 社内資料：母集団薬物動態解析 [20160943]
- 4) 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 [20180287]
- 5) Imagawa,T.et al. : Clin.Exp.Rheumatol.31 (2) ,302,2013 [ILAM00316]
- 6) Kuemmerle-Deschner,J.B.et al. : Ann.Rheum.Dis.70 (12) ,2095,2011 [ILAF00001]
- 7) Lachmann,H.J.et al. : New Engl.J.Med.360 (23) ,2416,2009 [ILAM00009]
- 8) 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) [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) [20180272]
- 10) Ruperto, N. et al. : New Engl.J.Med.367 (25), 2396, 2012 [20180289]
- 11) 社内資料：ヒトIL-1βに対する結合親和性 [ILAU00003]
- 12) 社内資料：ヒトIL-1βの受容体との結合に対する阻害作用 [ILAU00004]
- 13) 社内資料：ヒトIL-1β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 [ILAU00005]
- 14) 社内資料：ヒトIL-1β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 [ILAU00006]
- 15) 社内資料：ヒトIL-1βによるマウス膝関節の腫脹に対する抑制作用 [ILAU00007]
- 16) 社内資料：ヒトIL-1βによるマウス空気嚢への好中球浸潤に対する抑制作用 [ILAU00008]
- 17) 社内資料：ヒトIL-1βによるラット発熱に対する抑制作用 [ILAU00009]
- 18) 社内資料：ヒト混合リンパ球反応に対する作用 [ILAU00010]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

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

<参考>

イラリス®皮下注用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 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 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 8mg/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。本剤1バイアルを日局注射用水1.0mLで溶解したとき、液量1.2mL、濃度150mg/mLとなる。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 4mg/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。本剤1バイアルを日局注射用水1.0mLで溶解したとき、液量1.2mL、濃度150mg/mLとなる。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。

日本標準商品分類番号	873999
------------	--------

貯法：

遮光し、凍結を
避け、2～8℃に保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること

ヒト型抗ヒトIL-1 β モノクローナル抗体

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)

イラリス®皮下注射液150mg

ILARIS® solution for s.c. injection 150mg

カナキヌマブ（遺伝子組換え）注射液

承認番号	23000AMX00191000
薬価収載	2018年5月
販売開始	
国際誕生	2009年6月
効能追加	

 **NOVARTIS**

【警告】

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。
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。
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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な感染症の患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕
2. 活動性結核の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分・含量 (1mL中) (注1)	カナキヌマブ（遺伝子組換え）150.0mg		
添加物 (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	
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		

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。マスターセルバンク及びワーキングセルバンク作製時の培地成分として、ヒト血清アルブミン（採血国：オランダ、採血方法：献血）及びヒト血清トランスフェリン（採血国：米国、採血方法：非献血）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。

®登録商標

【効能又は効果】

1. 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
2. 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）
3. TNF受容体関連周期性症候群
4. 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

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

家族性地中海熱

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

(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。

【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。
2. 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。

3. 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。

4. 全身型若年性特発性関節炎

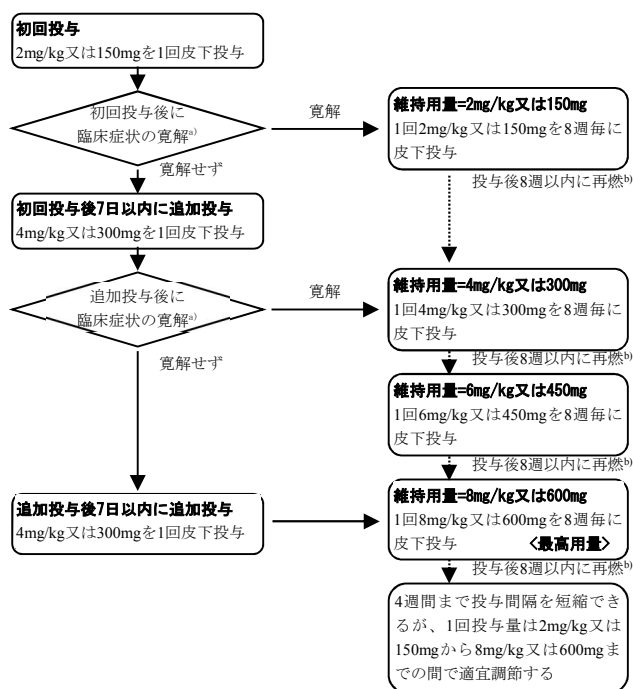
通常、カナキマブ（遺伝子組換え）として1回4mg/kgを、4週毎に皮下投与する。1回最高用量は300mgとする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

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。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、家族性地中海熱では、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、下表を参考に投与量の増量を行うこと。

十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法

1. クリオピリン関連周期性症候群の場合



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^[2] が軽微以下
2. 皮膚疾患の評価^[2] が軽微以下

<血清学的寛解>

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

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>

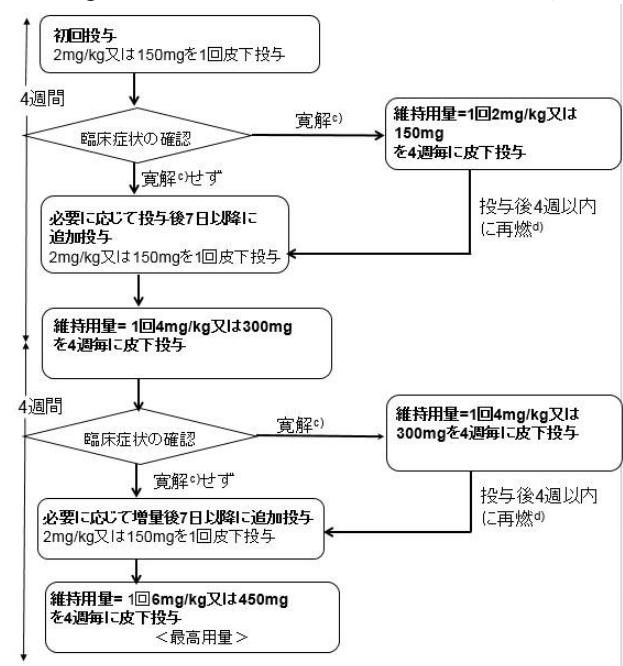
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^[2] が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^[2] が軽微かつ皮膚疾患の評価^[2] が軽度以上

<血清学的再燃>

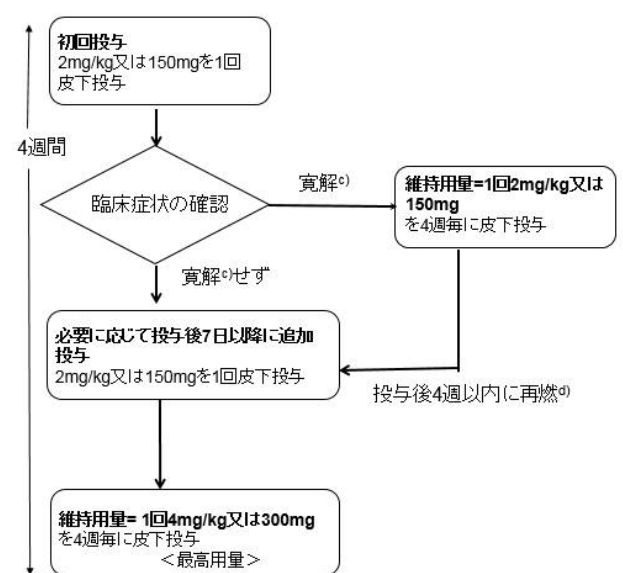
2. CRPが30mg/L（=3mg/dL）超又はSAAが30mg/L（=30µg/mL）超

注2) 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（メバロン酸キナーゼ欠損症）の場合



3. TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱の場合



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^[3] が軽微以下
2. CRPが10 mg/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^[3] が軽度以上
- <血清学的再燃>

2. CRPが30mg/L (=3mg/dL) 以上

注3) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症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。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (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〔結核を活動化させるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (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。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (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。〕

2. 重要な基本的注意

- (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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (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。
- (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。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に相談すること。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。
 - 1) 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
 - 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - 3) 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
 - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者また、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症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。
- (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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (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。

- (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。
- (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) 抗リウマチ生物製剤を投与された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）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。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。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者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。
- (9) 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。また、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。
- (10) 本剤は、マスターセルバンク及びワーキング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に関する理論的なリスク評価値は、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。

3. 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-1 β 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-1 β 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。

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。

4. 副作用

クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験（D2308試験）において、19例中12例（63.2％）に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎3例（15.8％）、口内炎2例（10.5％）等であった。

クリオピリン関連周期性症候群患者の海外臨床試験（A2102試験、D2304試験、D2306試験の併合解析）において、169例中68例（40.2％）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛7例（4.1％）、体重増加7例（4.1％）、回転性めまい6例（3.6％）、気管支炎5例（3.0％）等であった。（承認時までの集計）

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）

全身型若年性特発性関節炎患者の国内臨床試験（G1301試験）において、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。

全身型若年性特発性関節炎患者の海外臨床試験（A2203試験、G2305試験、G2301試験、G2301E1試験の併合解析）において、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％）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の頻度については、クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験、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の国際共同試験における日本人患者及び全身型若年性特発性関節炎の国内臨床試験の結果をあわせて算出した。なお、これらの臨床試験以外から報告された副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 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ので、本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には感染症に対する治療を行い、本剤の投与は継続しないこと。
- 2) **好中球減少（頻度不明）**：好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、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。

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	5%未満
感染症	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	鼻咽頭炎	胃腸炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染、咽頭炎
神経系	回転性めまい	—	頭痛
過敏症	過敏症反応	—	—
皮膚	—	注射部位反応	—
消化器	下痢、腹痛	—	口内炎
肝臓	—	—	AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇
血液	血小板数減少	—	白血球数減少
その他	体重増加	—	—

5. 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すること。

6. 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すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（マウセット）で胎児への移行が認められている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔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。〕

7. 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、安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

- (1) **投与経路**
本剤の投与は皮下投与のみとすること。
- (2) **投与前の準備**
 - 1) 巻末の投与液量一覧表を参考に、必要数のバイアル、投与用注射筒（必要液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。
- (3) **投与時**
 - 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。
 - 2) バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。
 - 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。
 - 4) 採取後、**27ゲージ**の注射針を用いて皮下投与する。
 - 5) 瘢痕組織への投与を避けること。

- 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。
- 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。

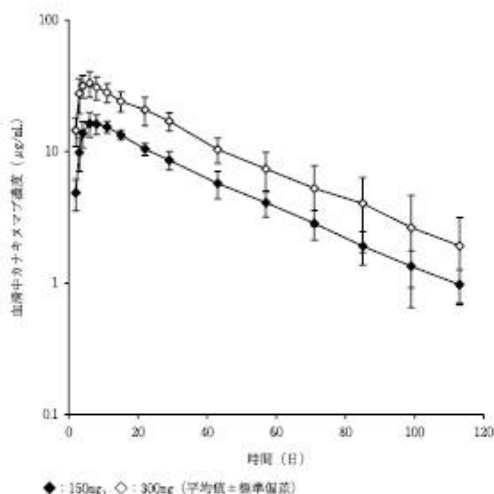
9. その他の注意

- (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。
- (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。

【薬物動態】

1. 健康成人での成績

日本人健康成人男子にカナキマブ（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⁾



日本人健康成人男子にカナキマブ（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（Vss）は5.44

～5.77Lであった。カナキマブ（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⁾（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

2. 患者での成績

(1) クリオピリン関連周期性症候群患者

母集団薬物動態-薬力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Vss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マブ（遺伝子組換え）150mgを皮下投与したとき、血清中カナキ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-薬力学解析の結果、カナキマブ（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。

(2) 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Vss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マブ（遺伝子組換え）の薬物動態は同様であった。³⁾

(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Vss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マブ（遺伝子組換え）の薬物動態は同様であった。⁴⁾

【臨床成績】

1. 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）

(1) 国内臨床試験（D2308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）を対象に体重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^{a)}が得られない場合又は投与後8週以内に再燃^{b)}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⁾

a)、b)：〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉「十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法」の脚注参照

（2）海外臨床試験

1) クリオピリン関連周期性症候群（A2102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）を対象に、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⁾

2) クリオピリン関連周期性症候群（D2306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例を対象に実施した。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。⁶⁾

3) マックル・ウェルズ症候群（D2304試験）

マックル・ウェルズ症候群患者35例を対象とし、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。この初回投与で寛解した患者に対して、8週後以降は体重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。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週後以降も投与を継続した31

例中、再燃がみられたのは1例であった。また、初回投与後8日以内にCRP及びSAAの低下がみられた。⁷⁾

2. 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

国際共同試験（N2301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）を対象に、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（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉「十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法」の脚注参照）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 ^{##}
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

3. 全身型若年性特発性関節炎

（1）国内臨床試験（G1301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）を対象に本剤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⁾

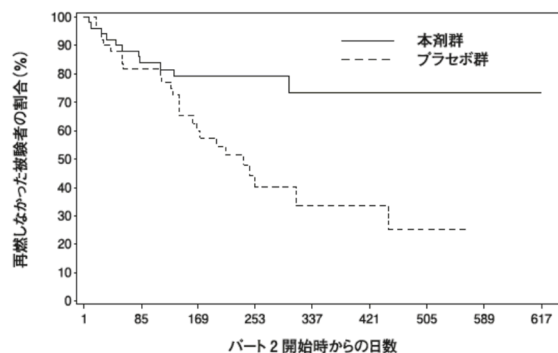
(2) 海外臨床試験

1) G2305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)を対象に、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⁾

2) G2301試験

全身型若年性特発性関節炎患者を対象に、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。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。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⁾



Kaplan-Meier法で推定した再燃しなかった被験者の割合

【薬効薬理】

カナキヌマブ(遺伝子組換え)は、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である。ヒトIL-1βに結合し、IL-1β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。

1. IL-1β阻害作用

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

2. 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-1β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)}

3. 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-1β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-1β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-1β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⁾

4. 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⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: 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-1β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(C₂₁₉₆H₃₃₈₇N₅₈₇O₆₆₉S₁₆; 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

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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。

【包装】

イラリス皮下注射液150mg 1バイアル

【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) [ILAU00001]
- 社内資料: 外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第I/IIa相試験 (A2102) [ILAU00002]
- 社内資料: 母集団薬物動態解析 [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 [20180287]
- Imagawa, T. et al.: Clin. Exp. Rheumatol. 31 (2), 302, 2013 [ILAM00316]
- Kuemmerle-Deschner, J. B. et al.: Ann. Rheum. Dis. 70 (12), 2095, 2011 [ILAF00001]
- Lachmann, H. J. et al.: New Engl. J. Med. 360 (23), 2416, 2009 [ILAM00009]
- 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) [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）
〔20180272〕
- 10) Ruperto, N. et al. : New Engl.J.Med.367 (25), 2396, 2012
〔20180289〕
- 11) 社内資料：ヒトIL-1βに対する結合親和性
〔ILAU00003〕
- 12) 社内資料：ヒトIL-1βの受容体との結合に対する阻害作用
〔ILAU00004〕
- 13) 社内資料：ヒトIL-1β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
〔ILAU00005〕
- 14) 社内資料：ヒトIL-1β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
〔ILAU00006〕
- 15) 社内資料：ヒトIL-1βによるマウス膝関節の腫脹に対する抑制作用
〔ILAU00007〕
- 16) 社内資料：ヒトIL-1βによるマウス空気嚢への好中球浸潤に対する抑制作用
〔ILAU00008〕
- 17) 社内資料：ヒトIL-1βによるラット発熱に対する抑制作用
〔ILAU00009〕
- 18) 社内資料：ヒト混合リンパ球反応に対する作用
〔ILAU00010〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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



(XX)

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

<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 2mg/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※
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	

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	カナキヌマブ （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	カナキヌマブ （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	

用量レベル= 1回 8mg/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※
8kg	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 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※
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。

**1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及び
その設定根拠**

目 次

目 次	2
略号一覧	3
用語の定義一覧	3
1 効能・効果及びその設定根拠.....	5
1.1 効能・効果.....	5
1.2 効能・効果の設定根拠.....	5
1.3 効能・効果に関連する使用上の注意	7
1.4 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠	7
2 用法及び用量及びその設定根拠.....	9
2.1 用法及び用量.....	9
2.2 用法及び用量の設定根拠.....	10
2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意	11
2.4 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠	11
3 参考文献	11

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACZ885	canakinumab	カナキヌマブ
CHAQ	Child Health Assessment Questionnaire	—
CRP	c-reactive protein	C-反応性蛋白
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
IL-1 β	interleukin-1 β	インターロイキン-1 β
IL-6	interleukin-6	インターロイキン-6
ILAR	International League Against Rheumatism	国際リウマチ学会
JIA	juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
MAS	macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
SJIA	systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
VAS	Visual Analogue Scale	—

用語の定義一覧

用語	定義
Adapted ACR Pediatric 反応基準	Adapted ACR Pediatric 30, 50, 70, 90, 100 の判定では以下の各コンポーネントの基準を評価する： 1. 医師による疾患活動性の全般的評価：0 mm（＝疾患活動性なし）～100 mm（＝極めて重度の疾患活動性）の 100 mm VAS により評価 2. 保護者又は被験者（適切な年齢）による被験者の健康状態の全般的評価：0 mm（＝非常に良い）～100 mm（＝非常に悪い）を CHAQ に含まれる 100 mm 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、関節の膨張がみられるもの、膨張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） ただし，A2203 試験では，以下の定義とした。 炎症マーカーの臨床検査値：CRP（mg/L）及び ESR（mm/h） 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	基準 1～6 のうち 3 項目以上がベースラインから 30%以上改善し，かつ過去 1 週間に発熱がなく（体温 38℃ 以下）（基準 7），基準 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。
再燃	以下のいずれか 1 つ以上を満たすものと定義される：

用語	定義
	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°C 超）の再発 ただし，A2203 試験では，以下の定義も含む。 CRP 増加（30 mg/L 超） 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，20 mm 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 30 mg/L を超えている必要がある。
疾患活動性	G1301 試験では以下をすべて満たす患者を組み入れた。 1) 2 関節以上に活動性関節炎がみられる 2) 治験薬の初回投与前 1 週間以内のスクリーニング期間中に発熱（体温 38°C 超）が 1 日以上認められる 3) CRP が 30 mg/L 超

1 効能・効果及びその設定根拠

1.1 効能・効果

1. 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，マッケル・ウェルズ症候群，新生児期発症多臓器系炎症性疾患
2. 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱
3. TNF 受容体関連周期性症候群
4. 高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）
5. 既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎

1.2 効能・効果の設定根拠

本項では，既承認の効能・効果に加え，全身型若年性特発性関節炎を追加効能・効果として承認申請するための根拠を記載する。

若年性特発性関節炎（juvenile idiopathic arthritis, JIA）は，16 歳未満の小児に発症する原因不明の関節炎症状を伴う慢性炎症性疾患と定義される。JIA の診断基準は世界的に共通で，国際リウマチ学会（ILAR）が作成した診断基準が国際基準として利用されている。全身型若年性特発性関節炎（systemic juvenile idiopathic arthritis, SJIA）は JIA の 7 病型のうちの 1 つである。

SJIA は，2 週間以上続く発熱（3 日以上連続で認められる）を必須症状とし，紅斑，全身性リンパ節腫脹，肝脾腫，又は漿膜炎といった全身症状を伴う関節炎と定義される（Petty 2004）。SJIA に罹患すると，小関節から大関節まで広範囲にわたり，痛み，腫れや動作制限等を伴う関節炎が起こる。関節炎に伴う成長障害により，発症時期の身長で成長が止まるケースも報告されている（西本 2011）。SJIA に対する治療は，ステロイド（経口，静注）が主に使用される。SJIA の確定診断後にパルス療法を含むステロイドの投与が開始され，全身症状の寛解が認められた場合にステロイドによる副作用軽減のため減量・離脱が検討される。ステロイドは成長障害に代表されるさまざまな副作用が懸念されるが，ステロイド減量中に原疾患が再燃することもあり，ステロイドの減量や離脱には慎重な判断を要する（日本リウマチ学会 2015）。また，ステロイドによる標準的な治療を行っても，原疾患の再燃によりステロイドの減量が困難な患者や関節炎症状が持続する患者もいる。そのような難治の患者に対して生物学的製剤の使用が検討される。

カナキヌマブは，ヒト IL-1 β に対する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体であり，IL-1 β に結合して IL-1 β 受容体への結合を阻害することにより，その生物活性を中和する。SJIA の発症機序は不明であるが，インターロイキン-6（IL-6），IL-1，IL-18 等の炎症性サイトカインの過剰産生が発症に関与しているとされている（Mellins et al. 2011）。特に，発熱，発疹，血中 IL-6 を介する急性期蛋白誘導性の血小板増加，末梢の好中球増加，貧血等の特徴的な臨床症状や徴候の発現に IL-1 β が強く関与していると考えられていることから（Dinarello 2005），IL-1 β を遮断すれば IL-6 介在性反応を含む種々の全身性の影響を抑制することが期待された。

カナキヌマブは欧米において SJIA の承認を取得している。その際に、SJIA 患者を対象とした第 III 相臨床試験（G2301 試験，G2305 試験，G2301E1 試験）を基に有効性及び安全性が評価された。日本人 SJIA 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（G1301 試験）は、海外臨床試験と同様の試験デザインで実施した[2.5-1.2 項]。

G1301 試験では、疾患活動性を有している日本人 SJIA 患者を対象に、カナキヌマブの有効性及び安全性を評価した[2.7.6-G1301 試験]。G1301 試験は多施設共同，非盲検，非対照試験であり，ステロイド治療歴を有する 19 名の被験者が組入れられた。

G1301 試験の結果，組入れられた 19 名の被験者すべてが，主要評価項目である Week 8 に Adapted ACR pediatric 30 を達成し（100%，19/19 名），疾患活動性の改善がみられた。さらに Co-primary 評価項目として設定した経口ステロイドの減量については，Week 28 に 73.7%（14/19 名）の被験者で減量が可能であった[2.5-4 項]。

G1301 試験における死亡の報告はなかった。重篤な有害事象の発現率は 42.1%（8/19 名）であり，JIA，副腎機能不全，胃腸炎，食食細胞性組織球症，発熱，インフルエンザ，咽頭炎，エプスタイン・バーウイルス感染がみられ，いずれも SJIA に関連した症状として比較的にみられる事象や，カナキヌマブの既承認の適応症に対する使用経験から報告されているものと同様であった。JIA 以外はいずれも消失し，JIA，副腎機能不全，インフルエンザは治験薬との関連は否定された。その他，有害事象は 19 名の被験者すべてでみられた。発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎，注射部位反応，JIA，蕁麻疹であった。G1301 試験において SJIA 患者にカナキヌマブを投与した際の安全性プロファイルは，カナキヌマブの既承認の適応症と同様であった[2.5-5 項]。

以上より，G1301 試験で組入れられた既存治療で効果不十分な SJIA を効能・効果として追加申請することとした。

なお，審査中の独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下，機構）との協議内容を踏まえ，効能又は効果（案）の記載順を以下のとおり変更した。

【効能又は効果（案）】（下線部が本申請追加箇所）

1. 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
2. 高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）
3. TNF 受容体関連周期性症候群
4. 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

1.3 効能・効果に関連する使用上の注意

家族性地中海熱

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

(1) 全身型若年性特発性関節炎と診断された患者で、寛解していない又は寛解後に再燃した 16 歳以上の患者を含む。

(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。

1.4 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

(1) 全身型若年性特発性関節炎と診断された患者で、寛解していない又は寛解後に再燃した 16 歳以上の患者を含む。

SJIA を含む JIA は、16 歳未満の小児に発症する原因不明の関節炎症状を伴う慢性炎症性疾患と定義される。SJIA は、平成 27 年に難病法の一部改正によって指定難病となった。また、同時期に指定難病となった成人スチル病は、SJIA と同様の病像を呈し、成人（16 歳以上）発症例と小児期に SJIA を発症して成人まで遷延した例を合わせたものである。また、SJIA と成人スチル病では治療法も同じである（[自己免疫疾患に関する調査研究班](#)）。

以上の定義からすると、患者が 16 歳以上で診断される場合、診断名は成人スチル病とされる。しかしその中には、16 歳未満で発症していたにもかかわらず、確定診断に至るまでに時間を要したため診断時には 16 歳以上となった場合や、16 歳未満でいったん寛解した患者が 16 歳以上になって再燃し、生物学的製剤による治療が必要になった際に、新たな診断名で診断された場合が含まれる可能性がある。

これまで行われたカナキヌマブの臨床試験は SJIA 患者、つまり 16 歳未満で発症した患者を対象としている。海外で実施した臨床試験では、16 歳以上の被験者は約 30 名含まれていた。G1301 試験では、20 歳未満の SJIA 患者を対象としており、参加時に 16 歳以上であった被験者や、参加中に 16 歳以上となった被験者（Week 28 データカットオフ時点で各 1 名）も含まれている。これらの被験者において、有効性及び安全性の観点から特筆すべき懸念点は見られなかった。また、海外臨床試験においても、全体集団と 16 歳以上の部分集団の結果に違いは見られなかった[\[2.7.3\]](#)、[\[2.7.4\]](#)。そのため SJIA 患者が、診断時期や生物学的製剤による治療の必要性が判断された年齢にかかわらず、カナキヌマブによる治療を適切に受けられるよう、「全身型若年性特発性関節炎と診断された患者で、寛解していない又は寛解後に再燃した 16 歳以上の患者を含む。」旨を効能又は効果に関連する使用上の注意に記載した。

さらに、審査中の機構との協議内容を踏まえ、本使用上の注意の文言を再検討した。本剤の予定される効能又は効果は SJIA であり、その定義は指定難病の概要において、16 歳未満で発症している患者を指しており、SJIA 患者が 16 歳以上となった場合については明記されていない。さらに、類薬の添付文書においても同様の使用上の注意は記載されていないが、現時点で医療現場において大きな問題は生じていない。よって、16 歳以上の患者に対する使用上の注意の記載は必須ではないと考え、本承認申請時の添付文書（案）から削除する。

（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。

小児リウマチ調査検討小委員会が編纂した「若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015」では、SJIA で生物学的製剤による治療が必要となるのは、ステロイドの減量が困難で再燃を繰り返す症例や、ステロイド治療を行っても関節炎が持続する症例と記載されている。生物学的製剤の SJIA 治療の位置づけは、ステロイド治療で効果不十分な患者に限定される。G1301 試験で本剤が投与された被験者も、全員ステロイドによる治療歴のある患者であり、その結果、本剤の有効性及び安全性が示された。よって、このような患者集団に本剤の投与が適切であると考え、使用上の注意に記載した。

一方、国内では抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブが「既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎」に対して承認を取得している。近年、IL-6 阻害剤または IL-1 阻害剤に対する反応性の異なる SJIA 患者が存在することが明らかになり（[Gattorno et al. 2008](#), [Shimizu et al. 2013](#)），SJIA の病期又は病態によって、中心となる炎症性サイトカインが異なる可能性が示唆されている（[Reiff et al. 2012](#)）。これまで国内外で行われた本剤の臨床試験のうち、トシリズマブによる治療歴を選択・除外基準に設定して実施したものはなく、またトシリズマブと本剤の有効性及び安全性を比較検討したものもない。G1301 試験では 19 名中 15 名（約 8 割）の被験者にトシリズマブの治療歴があったが、治療歴の有無にかかわらず一貫してカナキヌマブの有効性及び安全性が確認された。トシリズマブと本剤ではターゲットとなるサイトカインが異なることや、SJIA 患者を対象に実施した国内外の臨床試験の結果より、本剤の使用に際しトシリズマブの治療歴を必須とすることは適切ではないと考えた。

SJIA 特有の潜在的リスクであるマクロファージ活性化症候群（MAS）について、本剤投与により MAS 発現リスクが増加する可能性は低いと考えられるが、MAS は感染症や原疾患の悪化を契機として発症する可能性がある致死的な合併症であり、発現時には速やかに適切な処置を行うことが重要であることから、注意喚起を行う必要があると考えた。審査中の機構との協議内容を踏まえ、MAS に関連する使用上の注意を効能又は効果に関連する使用上の注意の項に記載することとした。

修正した効能又は効果に関連する使用上の注意の項は以下の記載となる。

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (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。

2 用法及び用量及びその設定根拠

2.1 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。

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。

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。

2. 家族性地中海熱及び TNF 受容体関連周期性症候群

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、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 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。

3. 高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）

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。

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。

4. 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 4 mg/kg を、4 週毎に皮下投与する。1 回最高用量は 300 mg とする。

2.2 用法及び用量の設定根拠

SJIA における用法及び用量は，日本人患者を対象とした G1301 試験で用いた用法及び用量を基に設定した。既承認の適応症においてカナキヌマブの PK 及び PD に明らかな人種差は見られないことから，G1301 試験で用いる用法及び用量は，外国第 III 相臨床試験で用いられ，かつ欧米で承認された用法及び用量と同一とした。

欧米で承認された用法及び用量は，用量設定試験である外国第 II 相臨床試験（A2203 試験）の結果に基づく非線形混合効果 PK-再燃モデルより，推奨用法用量は，ほとんどの被験者で高い有効性が期待されるカナキヌマブ 4 mg/kg 4 週間隔投与が適切であると考えた[2.5-3 項]。さらに外国第 III 相臨床試験（G2301 試験）の結果，SJIA 患者における再燃抑制に適切な用量として 4 mg/kg の妥当性が裏付けられた[2.5-3 項]。

G1301 試験は海外臨床試験と同じ用法及び用量を用いて実施したところ，1.2 項に記載のとおり，主要評価項目を達成し，既承認の適応症と安全性プロファイルが大きく異なることが確認された。よって，日本人 SJIA 患者における用法及び用量は，G1301 試験で用いた用法及び用量で設定することが適切と考えた。

なお，審査中の機構との協議内容を踏まえ，用法及び用量（案）の記載順を以下のとおり変更した。

【用法及び用量（案）】（下線部が本申請追加箇所）

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。

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。

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。

2. 高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）

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。

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。

3. 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 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。

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。

4. 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 4 mg/kg を、4 週毎に皮下投与する。1 回最高用量は 300 mg とする。

2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤 1 バイアルを日局注射用水 1.0 mL に溶解した場合、溶液 1.0 mL がカナキヌマブ（遺伝子組換え）の投与量 150 mg に相当する。（「8. 適用上の注意」の項参照）
- (2) 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。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、高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）では、投与は 1 回 2 mg/kg 又は 150 mg 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、下表を参考に投与量の増量を行うこと。

（以下既承認疾患の漸増方法の図は変更がないため省略する。）

2.4 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

本承認申請による用法及び用量に関連する使用上の注意の追加はない。ただし、（2）について注意喚起が必要な効能又は効果を明確にするため、対象となる効能又は効果を記載した。

なお、審査中の機構との協議内容を踏まえ、用法及び用量の記載順の変更に伴い、用法及び用量に関連する使用上の注意（2）の疾患名の記載順のみ以下のとおり変更した。

- (2) 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。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、家族性地中海熱では、投与は 1 回 2 mg/kg 又は 150 mg 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、下表を参考に投与量の増量を行うこと。

3 参考文献

[Dinarello CA (2005)] Blocking IL-1 in systemic inflammation. J Exp Med; 201(9):1355-9.

[Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, et al. (2008)] The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum; 58(5):1505-15.

[Mellins ED, Macaubas C, Grom AA (2011)] Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*; 7(7):416-26.

[Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. (2004)] International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*; 31:390-2

[Reiff A (2012)] Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Tocilizumab - the Role of Anti-Interleukin-6 Therapy After a Decade of Treatment. *Biol Ther*; 2:1-11.

[Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A (2013)] Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine*; 61(2):345-8.

自己免疫疾患に関する調査研究班 (Internet) Available from:
<http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/File/054-201704-kijyun.pdf> (Accessed 22 SEP 2017)

西本憲弘，村上美帆 (2011) 小児リウマチ性疾患診療における最近の知見-JIA における抗 IL-6 療法. *リウマチ科*; 46(6): 609-16. (available upon request)

日本リウマチ学会 (2015) 若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015. メディカルレビュー社 (Available upon request)

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目次

目次	2
1 警告欄	3
1.1 警告	3
1.2 警告の設定根拠	3
2 禁忌欄	3
2.1 禁忌	3
2.2 禁忌の設定根拠	4
3 慎重投与欄	4
3.1 慎重投与	4
3.2 慎重投与の設定根拠	4
4 重要な基本的注意欄	4
4.1 重要な基本的注意	4
4.2 重要な基本的注意の設定根拠	6
5 相互作用欄	6
5.1 相互作用	6
5.2 相互作用の設定根拠	7
6 副作用欄	7
6.1 副作用	7
6.2 副作用の設定根拠	8
7 高齢者への投与欄	8
7.1 高齢者への投与	8
7.2 高齢者への投与の設定根拠	9
8 妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄	9
8.1 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	9
8.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の設定根拠	9
9 小児等への投与欄	9
9.1 小児等への投与	9
9.2 小児等への投与の設定根拠	9
10 適用上の注意欄	9
10.1 適用上の注意	9
10.2 適用上の注意の設定根拠	11
11 その他の注意欄	11
11.1 その他の注意	11
11.2 その他の注意の設定根拠	11

使用上の注意（案）は、特に記載のない限り、イラリス皮下注用 150 mg とイラリス皮下注射液 150 mg で共通であり、現行添付文書、全身型若年性特発性関節炎を対象とした国内臨床試験（G1301 試験）の安全性の結果（48 週中間集計）、及び Core Data Sheet (CDS) Version 5.3（2017 年 3 月 24 日改訂）を基に設定した。

1 警告欄

1.1 警告

【警告】

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。
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。
3. 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。

1.2 警告の設定根拠

1. 現行のイラリス皮下注用 150 mg の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。
2. 1 に同じ。
3. 本剤及び本剤の適応症である全身型若年性特発性関節炎について、十分な知識をもつ医師によって本剤が使用されるよう、注意として設定した。

2 禁忌欄

2.1 禁忌

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な感染症の患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕
2. 活動性結核の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

- | |
|-------------------------|
| 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 |
|-------------------------|

2.2 禁忌の設定根拠

現行のイラリス皮下注用 150 mg の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

3 慎重投与欄

3.1 慎重投与

(次の患者には慎重に投与すること)

1. 感染症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。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
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〔結核を活動化させるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
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。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
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。〕

3.2 慎重投与の設定根拠

現行のイラリス皮下注用 150 mg の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

4 重要な基本的注意欄

4.1 重要な基本的注意

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。
（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
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。
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。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に相談すること。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。
 - 1) 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

- 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 3) 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
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

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症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。

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 ヶ月後、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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
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。
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。
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. 抗リウマチ生物製剤を投与された 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）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。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。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者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。
9. 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。また、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。
10. 本剤は、マスターセルバンク及びワーキング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ヌマブ（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 に関する理論的なリスク評価値は、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。

4.2 重要な基本的注意の設定根拠

1. ～7. , 10. 現行のイラリス皮下注用 150 mg の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

8. 本剤の国内外の臨床試験及び市販後の安全性情報で、本剤投与による B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化に関する報告はないが、抗リウマチ生物製剤を投与された HBV 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）で HBV の再活性化が報告されていることから、日本肝臓学会の B 型肝炎治療ガイドラインに準拠して HBV の再活性化に関する注意を設定した。

9. 本剤と他の生物製剤の併用、並びに他の生物学的製剤から本剤へ変更した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は行っておらず、また類薬及び他の生物製剤の添付文書における注意喚起を踏まえ、設定した。

5 相互作用欄

5.1 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-1 β 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-1 β 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。

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。

5.2 相互作用の設定根拠

現行のイラリス皮下注用 150 mg の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

6 副作用欄

6.1 副作用

クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験（D2308 試験）において、19 例中 12 例（63.2%）に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎 3 例（15.8%）、口内炎 2 例（10.5%）等であった。

クリオピリン関連周期性症候群患者の海外臨床試験（A2102 試験、D2304 試験、D2306 試験の併合解析）において、169 例中 68 例（40.2%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛 7 例（4.1%）、体重増加 7 例（4.1%）、回転性めまい 6 例（3.6%）、気管支炎 5 例（3.0%）等であった。（承認時までの集計）

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。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

全身型若年性特発性関節炎患者の国内臨床試験（G1301 試験）において、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。

全身型若年性特発性関節炎患者の海外臨床試験（A2203 試験、G2305 試験、G2301 試験、G2301E1 試験の併合解析）において、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%）等であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」について、クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験及び、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の国際共同試験における日本人患者及び全身型若年性特発性関節炎の国内臨床試験の結果をあわせて算出した。なお、これらの臨床試験以外から報告されたで認められなかった副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) 重篤な感染症（~~6.7~~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ので、本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には感染症に対する治療を行い、本剤の投与は継続しないこと。
- 2) 好中球減少（頻度不明）：好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、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。

(2) その他の副作用

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

6.2 副作用の設定根拠

全身型若年性特発性関節炎として国内臨床試験（G1301 試験）及び外国臨床試験（A2203 試験，G2305 試験，G2301 試験，G2301E1 試験の併合解析）の副作用発生状況の概要を追記した。

CDS の「7. Adverse drug reactions」の項に記載されている全身型若年性特発性関節炎を対象とした臨床試験の副作用のうち現行添付文書に記載されていなかった副作用：上腹部痛，白血球数減少を「その他の副作用」に追記した。また，「血液」が分類名になかったため新たに追加し，現行添付文書の「その他」に記載の血小板数減少を移動した。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の頻度は，クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験（D2308 試験）で本剤を投与された患者（19 名），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，及び家族性地中海熱患者の国際共同試験（N2301 試験）で本剤を投与された日本人〔計 11 名（ランダム化群 8 名，非ランダム化群 3 名）〕に，全身型若年性特発性関節炎患者の国内臨床試験（G1301 試験）で本剤を投与された患者（19 名）を追加した計 49 名の副作用集計に基づき記載した。これらの臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。

7 高齢者への投与欄

7.1 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すること。

7.2 高齢者への投与の設定根拠

現行のイラリス皮下注用 150 mg の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

8 妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄

8.1 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すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（マーモセット）で胎児への移行が認められている。〕
2. 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。〔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る。〕

8.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の設定根拠

現行のイラリス皮下注用 150 mg の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

9 小児等への投与欄

9.1 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，安全性及び有効性は確立していない。（使用経験がない。）

9.2 小児等への投与の設定根拠

現行のイラリス皮下注用 150 mg の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

10 適用上の注意欄

10.1 適用上の注意

イラリス皮下注用 150 mg：

1. 投与経路
本剤の投与は皮下投与のみとすること。
2. 調製前の準備

巻末の投与液量一覧表を参考に、必要数のバイアル、日局注射用水注入用注射筒（1mL）、投与用注射筒（必要液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。

3. 調製方法

- 1) 本剤は泡立ちやすいので、調製する際は、バイアルを振らない等、注意すること。
- 2) 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。
- 3) バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。
- 4) **21 ゲージ**の注射針を装着した 1mL の注射筒を用いて、本剤 1 バイアルに日局注射用水 **1.0mL** をゆっくりと注入して溶解する（**液量は 1.2mL となる**）。
- 5) 約 45°の角度でバイアルを約 1 分間ゆっくりと回転させた後、5 分間静置する。
- 6) バイアルをゆっくりと 10 回上下反転させる。可能であれば、指でゴム栓に触れないようにする。このときバイアルを振らないこと。
- 7) 室温で約 15 分間静置する。
- 8) バイアルの側面を軽く叩き、ゴム栓に付着している液体を下に移動させる。この溶液には肉眼で確認できる粒子はほとんど含まれておらず、澄明又は混濁している。
- 9) 溶解後 60 分以内に使用しない場合は、冷蔵庫内（2～8℃）で保管し、24 時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

4. 投与時

- 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。
- 2) **本剤 1 バイアルを日局注射用水 1.0mL に溶解した場合、溶液 1.0mL がカナキヌマブ（遺伝子組換え）の投与量 150mg に相当する。**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。
- 3) 採取後、**27 ゲージ**の注射針を用いて皮下投与する。
- 4) 瘢痕組織への投与を避けること。
- 5) 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。

イラリス皮下注射液 150 mg :

1. 投与経路

本剤の投与は皮下投与のみとすること。

2. 投与前の準備

- 1) 巻末の投与液量一覧表を参考に、必要数のバイアル、投与用注射筒（必要液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。

3. 投与時

- 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。
- 2) バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。
- 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。
- 4) 採取後、**27 ゲージ**の注射針を用いて皮下投与する。
- 5) 瘢痕組織への投与を避けること。
- 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。
- 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。

10.2 適用上の注意の設定根拠

現行の記載内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、イラリス皮下注用 150 mg、並びに、イラリス皮下注射液 150 mg の現行添付文書に基づき設定した。

11 その他の注意欄

11.1 その他の注意

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。
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。

11.2 その他の注意の設定根拠

現行のイラリス皮下注用 150 mg の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

既承認医薬品に係る資料を参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<現行>

化学名・別名	カナキヌマブは、ヒトインターロイキン-1B 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。 カナキヌマブは、マウスハイブリドーマ細胞 Sp2/0-Ag14 で産生される。 カナキヌマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 分子で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 148,000) である。
構 造 式	L 鎖 50 EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASQSIG SSLHWYQQKP DQSPKLLIKY 100 ASQSFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTINSLEA EDAAAYYCHQ SSSLPFTFGP 150 GTKVDIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 200 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC H 鎖 50 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS VYGMNWVRQA PGKGLEWVAI 100 IWYDGNQYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNGLRAED TAVYYCARDL 150 RTGPFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 200 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 250 CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 300 TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 350 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 400 TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPFVLD 440 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK H 鎖 Q1 : ピログルタミン酸, K448 : 部分的プロセシング N298 : 糖鎖結合部位

	主糖鎖構造 分子内ジスルフィド結合 L 鎖 C23-L 鎖 C88, L 鎖 C134-L 鎖 C194, H 鎖 C22-H 鎖 C96, H 鎖 C145-H 鎖 C201, H 鎖 C262-H 鎖 C322, H 鎖 C368-H 鎖 C426 分子間ジスルフィド結合 L 鎖 C214-H 鎖 C221, H 鎖 C227-H 鎖 C227, H 鎖 C230-H 鎖 C230
効 能 ・ 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 - 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）
用 法 ・ 用 量	- 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。 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。 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。 - 家族性地中海熱及び TNF 受容体関連周期性症候群 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、4 週毎に皮下投与する。 十分な臨床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。 - 高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） 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。 十分な臨床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。
劇 薬 等 の 指 定	
市 販 名 及 び 有 効 成 分 ・ 分 量	原体：カナキヌマブ（遺伝子組換え） 製剤：イラリス皮下注用 150 mg [1 バイアル中の含有量：カナキヌマブ（遺伝子組換え）180.0 mg] [日本薬局方「注射用水」1.0 mL で溶解した溶液 1.0 mL に含まれる量：カナキヌマブ（遺伝子組換え）150.0 mg] 製剤：イラリス皮下注射液 150 mg [1 mL 中の含有量：カナキヌマブ（遺伝子組換え）150.0 mg]

毒 性	性	単回投与毒性試験				
		動物種	静脈内	皮下		
		マーモセット ♂♀	100 mg/kg まで死亡はみられず		150 mg/kg まで死亡はみられず	
		単回投与毒性試験は実施していないため、反復投与毒性試験の結果から記載した。				
	副 作 用	反復投与毒性試験				
		動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
マーモセット		試験 1 日及び 43 日	皮下	5, 50 及び 150	150	カナキヌマブの投与に起因した毒性所見なし
マーモセット		13 週間, 週 2 回	皮下	15, 50 及び 150	150	カナキヌマブの投与に起因した毒性所見なし
マーモセット		28 日間, 週 2 回	静脈内	10, 30 及び 100	100	カナキヌマブの投与に起因した毒性所見なし
マーモセット		26 週間, 週 2 回	静脈内	10, 30 及び 100	100	カナキヌマブの投与に起因した毒性所見なし
副 作 用	【クリオピリン関連周期性症候群患者対象の国内臨床試験】					
	副作用発現率 12/19 = 63.2%					
	主な副作用の種類		例数			
	鼻咽頭炎		3			
	口内炎		2			
	【海外クリオピリン関連周期性症候群患者対象臨床試験結果併合集計】					
	副作用発現率 68/169 = 40.2%					
	主な副作用の種類		例数			
	体重増加		7			
	頭痛		7			
	回転性めまい		6			
	気管支炎		5			
	(承認時までの集計)					
	【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) 患者対象国際共同治験】					
副作用発現率 47/169 (日本人 8 例含む) =27.8%						
主な副作用の種類		例数				
注射部位反応		13				
頭痛		5				
(効能又は効果の一変承認時までの集計)						
会 社	ノバルティス ファーマ株式会社 製剤：製造販売 (輸入)					

<追加・変更> (下線部)

化 学 名 ・ 別 名	
構 造 式	
効 能 ・ 効 果	1. 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 2. 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 3. TNF 受容体関連周期性症候群 4. 既存治療で効果不十分な下記疾患 家族性地中海熱 <u>全身型若年性特発性関節炎</u>
用 法 ・ 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。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。 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。 2. 高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 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。十分な臨床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。 3. 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 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。十分な臨床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。 4. <u>全身型若年性特発性関節炎</u> <u>通常、カナキヌマブ (遺伝子組換え) として 1 回 4 mg/kg を、4 週毎に皮下投与する。1 回最高用量は 300 mg とする。</u>
劇 薬 等 の 指 定	
市 販 名 及 び 有 効 成 分 ・ 分 量	
毒 性	
副 作 用	【クリオピリン関連周期性症候群患者対象の国内臨床試験】 副作用発現率 12/19 = 63.2% 主な副作用の種類 例数 鼻咽頭炎 3 口内炎 2 【海外クリオピリン関連周期性症候群患者対象臨床試験結果併合集計】 副作用発現率 68/169 = 40.2%

会 社	主な副作用の種類	例数
	体重増加	7
	頭痛	7
	回転性めまい	6
	気管支炎	5
	(承認時までの集計)	
	【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対象国際共同治験】	
	副作用発現率 47/169（日本人 8 例含む）=27.8%	
	主な副作用の種類	例数
	注射部位反応	13
	頭痛	5
	(効能又は効果の一変承認時までの集計)	
	【全身型若年性特発性関節炎患者対象の国内臨床試験】	
	副作用発現率 13/19 = 68.4%	
	主な副作用の種類	例数
	注射部位反応	3
	【海外全身型若年性特発性関節炎患者対象臨床試験結果併合集計】	
	副作用発現率 128/324 = 39.5%	
	主な副作用の種類	例数
	鼻咽頭炎	14
	(効能又は効果の一変承認時までの集計)	

1.12 添付資料一覧

目 次

目 次	2
1 第 3 部	3
2 第 4 部	4
3 第 5 部	5

1 第3部

該当資料なし

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
4.3 参考文献	(評価／参考の別：参考資料)	
4.3-1	Brachat AH, Grom AA, Wulffraat N, et al. (2017) Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. Arthritis Res Ther;19:13.	海外
4.3-2	Dinareello CA (1996) Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood; 87(6):2095-147.	海外
4.3-3	Dinareello CA (2005) Blocking IL-1 in systemic inflammation. J Exp Med; 201(9):1355-9.	海外
4.3-4	Mellins ED, Macaubas C, Grom AA (2011) Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. Nat Rev Rheumatol; 7(7):416-26.	海外
4.3-5	Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. (2011) Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. Arthritis Rheum; 63(2):545-55.	海外
4.3-6	Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. (2005) Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med; 201(9):1479-86.	海外
4.3-7	Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. (2004) International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol; 31:390-2.	海外
4.3-8	Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. (2011) A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). Ann Rheum Dis; 70(5):747-54.	海外
4.3-9	Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al. (2012) A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. Arthritis Rheum; 64(2):557-67.	海外
4.3-10	Sikora KA and Grom AA (2011) Update on the pathogenesis and treatment of systemic idiopathic arthritis. Curr Opin Pediatr; 23(6):640-6.	海外
4.3-11	Verbsky JW and White AJ (2004) Effective Use of the Recombinant Interleukin 1 Receptor Antagonist Anakinra in Therapy Resistant Systemic Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol; 31:2071-5.	海外
4.3-12	Zeft A, Hollister R, LaFleur B, et al. (2009) Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience. J Clin Rheumatol; 15(4):161-4.	海外
4.3-13	西本 (2010) 若年性特発性関節炎. 日内会誌; 99:2453-59.	国内

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考	電子データの 提出
5.2	全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表	ノバルティス	—	—	国内	社内報告書	評価	—
5.3	試験報告書及び関連情報							
5.3.1	生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書【該当資料なし】							
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書【該当資料なし】							
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書【該当資料なし】							
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Validation of a new IL-1 beta kit for the quantitative determination of total IL-1 beta in human serum by ELISA and cross-validation of the method with reanalysis of samples from Clinical Studies No. CACZ885M2301 and CACZ885N2301	ノバルティス	2019年1月1日	フランス 計1施設	海外	社内報告書	参考	なし
5.3.1.4-2	Bioanalytical data report: Comparison of Surface Plasmon Resonance method and bridging assay for the detection of anti-ACZ885 antibodies	ノバルティス	2019年1月1日	スイス、計1施設	海外	社内報告書	参考	なし
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書							
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	Modelling Report for I) A multi-center, open-label, repeated dose range finding study to evaluate the safety, tolerability, immunogenicity, pharmacokinetics and efficacy of an anti-IL-1 β monoclonal antibody (ACZ885) given subcutaneously in pediatric subjects with active systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) II) Simulations to support dose and regimen selection for Phase III trials	ノバルティス	2019年1月1日	—	海外	社内資料	参考	なし
	ACZ885A2203 Modeling Report Signatures							
5.3.3.5-2	Population pharmacokinetics of canakinumab (ACZ885) in Japanese pediatric patients treated for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) Modeling Report	ノバルティス	2019年1月1日	—	海外	社内資料	参考	なし
5.3.3.5-3	Exposure-response modeling of canakinumab or ACZ885 in the prevention of flares for pediatric patients treated for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) Modeling Report	ノバルティス	2019年1月1日	—	海外	社内資料	参考	なし
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書【該当資料なし】							

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／ 参考	電子データ の提出
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	A randomized, double-blind, placebo controlled, withdrawal study of flare prevention of canakinumab (ACZ885) in patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) and active systemic manifestations	ノバルティス	2009年7月6日～2011 年9月12日	アルゼンチン, オーストリア, ベルギー, ブラジル, カナダ, フランス, ドイツ, ギリシャ, ハンガリー, イスラエル, イタリア, オランダ, ノルウェー, ペルー, ポーランド, スペイン, スウェーデン, スイス, トルコ, イギリス, 米国, 計63施設	海外	社内資料	評価	なし
	Addendum 1 to Clinical Study Report CACZ885G2301 (Missing statistical output)	ノバルティス	2012年10月26日	—	海外	社内資料	評価	なし
	Amendment 01 to CACZ885G2301 errata list	ノバルティス	2017年9月14日	—	海外	社内資料	評価	なし
5.3.5.1-2	A randomized, double-blind, placebo controlled, single-dose study to assess the initial efficacy of canakinumab (ACZ885) with respect to the adapted ACR Pediatric 30 criteria in patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) and active systemic manifestations	ノバルティス	2009年7月22日～ 2010年12月2日	アルゼンチン, ベルギー, ブラジル, フランス, ドイツ, ギリシャ, ハンガリー, イスラエル, イタリア, オランダ, ペルー, ポーランド, スペイン, スウェーデン, スイス, トルコ, イギリス, 米国, 計40施設	海外	社内資料	評価	なし
	Amendment 03 to CACZ885G2305 errata list	ノバルティス	2017年9月14日	—	海外	社内資料	評価	なし
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	An open-label, single-arm, active-treatment, efficacy and safety study of canakinumab (ACZ885) administered for at least 48 weeks in Japanese patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) (Week 28 interim analysis)	ノバルティス	2015年5月7日～2017 年3月7日	日本, 計7施設	国内	社内資料	評価	なし
	Amendment 1 to CACZ885G1301 Week 28 interim analysis	ノバルティス	2017年9月27日	—	国内	社内資料	評価	なし

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報 種 類 (国内／海外)	掲載誌	評価／ 参考	電子データ の提出
5.3.5.2-2	An open-label extension study of canakinumab (ACZ885) in patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and active systemic manifestations who participated in studies ACZ885G2301 and ACZ885G2305; and response characterization study in canakinumab treatment-naïve patients with active SJIA with and without fever	ノバルティス	2009年9月7日～2014 年12月10日	アルゼンチン, オーストリア, ベルギー, ブラジル, カナダ, フランス, ドイツ, ギリシャ, ハンガリー, イスラエル, イタリア, オランダ, ペルー, ポーランド, スペイン, スウェーデン, スイス, トルコ, ロシア, イギリス, 米国, 計72施設	海外	社内資料	評価	なし
	Amendment 01 to CACZ885G2301E1 errata list	ノバルティス	2017年9月14日	—	海外	社内資料	評価	なし
5.3.5.2-3	A Multi-Center, Open label, Repeated Dose Range Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics and Efficacy of an Anti-IL-1 β Monoclonal Antibody (ACZ885) Given Subcutaneously in Pediatric Subjects with Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)	ノバルティス	2006年12月7日～ 2010年3月9日	イタリア, フランス, イギリス, オランダ, 計4施設	海外	社内資料	評価	なし
	Amendment 1 to CACZ885A2203 errata list	ノバルティス	2012年1月9日	—	海外	社内資料	評価	なし
5.3.5.2-4	An open-label, single-arm, active-treatment, efficacy and safety study of canakinumab (ACZ885) administered for at least 48 weeks in Japanese patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) (Week 48 interim analysis)	ノバルティス	2015年5月7日～2017 年7月26日	日本, 計7施設	国内	社内資料	評価	なし
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	SCE Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	ノバルティス	—	—	—	社内資料	参考	なし
5.3.5.3-2	SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	ノバルティス	—	—	—	社内資料	参考	なし
5.3.5.3-3	Pooled efficacy and safety analysis by patient age category	ノバルティス	2015年11月18日	—	—	社内資料	参考	なし
	Addendum 1 to Pooled efficacy and safety analysis by patient age category	ノバルティス	2015年11月18日	—	—	社内資料	参考	なし
5.3.5.3-4	Macrophage Activation Syndrome (MAS) in patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, Expert Paper	ノバルティス	—	—	—	社内資料	参考	なし
5.3.5.3-5	SCS Appendix 6 – 2017 Amendment ACZ885 Concentration-Safety Endpoint Relationship report (Study CACZ885G2305 and Study CACZ885G2301)	ノバルティス	2017年9月5日	—	—	社内資料	参考	なし
5.3.5.3-6	Integrated immunogenicity report of patients treated with canakinumab	ノバルティス	2016年2月17日	—	—	社内資料	参考	なし

[illegible]

添付資料	著者・表題・掲載誌	報種類
5.4 参考文献	(評価／参考の別：参考資料)	
5.4-1	Batthish M, Schneider R, Ramanan AV, et al. (2005) What does "active disease" mean? Patient and parent perceptions of disease activity in the systemic arthritis form of juvenile idiopathic arthritis (SO-JIA). <i>Rheumatology</i> ; 44:796-9.	海外
5.4-2	Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, et al. (2007) Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. <i>J Rheumatol</i> ; 34(5):1133-8.	海外
5.4-3	EMA (2006) Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Committee for Medicinal Products for Human Use; CPMP/EWP/422/04.	海外
5.4-4	EMA (2015) Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. (Internet) Available from: < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/11/WC500196719.pdf > (Accessed 25 SEP 2017)	海外
5.4-5	Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, et al. (2008) The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> ; 58(5):1505-15.	海外
5.4-6	Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. (1997) Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> ; 40(7):1202-9.	海外
5.4-7	Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, et al. (2016) Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. <i>Arthritis Rheumatol</i> ; 68(1):218-28.	海外
5.4-8	Juffermans NP, Florquin S, Camoglio L, et al. (2000) Interleukin-1 signaling is essential for host defense during murine pulmonary tuberculosis. <i>J Infect Dis</i> ; 182(3):902-8.	海外
5.4-9	Moradinejad MH and Ziaee V (2011) The incidence of macrophage activation syndrome in children with rheumatic disorders. <i>Minerva Pediatr</i> ; 63(6):459-66.	海外
5.4-10	Reiff A (2012) Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Tocilizumab - the Role of Anti-Interleukin-6 Therapy After a Decade of Treatment. <i>Biol Ther</i> ; 2:1-12.	海外
5.4-11	Ruperto N, Ravelli A, Falcini F, et al. (1998) Performance of the preliminary definition of improvement in juvenile chronic arthritis patients treated with methotrexate. Italian Pediatric Rheumatology Study Group; <i>Ann Rheum Dis</i> ; 57(1):38-41.	海外
5.4-12	Sawhney S, Woo P, Murray KJ (2001) Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. <i>Arch Dis Child</i> ; 85(5):421-6.	海外
5.4-13	Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A (2013) Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. <i>Cytokine</i> ; 61(2):345-8.	海外
5.4-14	Schulert GS and Grom AA (2015) Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies. <i>Annu Rev Med</i> ; 66:145-59.	海外
5.4-15	Silva CA, Silva CH, Robazzi TC et al. (2004) Macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. <i>J Pediatr (Rio J)</i> ; 80(6):517-22.	海外
5.4-16	Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. (2011) American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> ; 63(7):929-36.	海外
5.4-17	Wallace CA, Ruperto N, Giannini EH, et al. (2004) Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. <i>J Rheumatol</i> ; 31(11):2290-4.	海外
5.4-18	Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. (2014) Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. <i>J Rheumatol</i> ; 41(4):759-67.	海外
5.4-19	Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. (2015) Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. <i>J Rheumatol</i> ; 42(4):712-22.	海外
5.4-20	Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. (2016) Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. <i>Ann Rheum Dis</i> ; 75(9):1654-60.	海外