

審議結果報告書

令和 8 年 2 月 2 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] イラリス皮下注射液150mg
[一 般 名] カナキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 5 月 27 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 1 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

審査報告書

令和8年1月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] イラリス皮下注射液 150 mg
[一般名] カナキヌマブ（遺伝子組換え）
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和7年5月27日
[剤形・含量] 1バイアル（1 mL）中にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150.0 mg を含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R7 薬）第 697 号、令和7年5月30日付け医薬薬審発 0530 第1号）
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のシュニッツラー症候群に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

なお、使用実態下での本剤の有効性について、製造販売後の調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

以下のクリオピリン関連周期性症候群

- 家族性寒冷自己炎症症候群
- マックル・ウェルズ症候群
- 新生児期発症多臓器系炎症性疾患

高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）

TNF 受容体関連周期性症候群

シュニッツラー症候群

既存治療で効果不十分な下記疾患

家族性地中海熱

全身型若年性特発性関節炎

[用法及び用量]

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。

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。

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。

シュニッツラー症候群

通常、成人にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として体重 40 kg 以下の患者では 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者では 1 回 150 mg を 8 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。

全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病

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。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

審査報告(1)

令和7年12月18日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] イラリス皮下注射液 150 mg
[一般名] カナキヌマブ（遺伝子組換え）
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和7年5月27日
[剤形・含量] 1バイアル（1 mL）中にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150.0 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・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

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

シュニッツラー症候群

既存治療で効果不十分な下記疾患

家族性地中海熱

全身型若年性特発性関節炎

成人発症スチル病

（下線部追加）

[申請時の用法・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。

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40kg以下の患者では6mg/kg、体重40kgを超える患者では450mgとする。

TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱

通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では4mg/kg、体重40kgを超える患者では300mgとする。

シュニツラー症候群

通常、成人にはカナキマブ（遺伝子組換え）として体重40kg以下の患者では1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者では1回150mgを8週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では4mg/kg、体重40kgを超える患者では300mgとする。

全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病

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。

（下線部追加）

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	14
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	14
10. その他	15

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

イラリス皮下注射液 150 mg (本剤) の有効成分であるカナキヌマブ (遺伝子組換え) (本薬) は、Novartis 社 (スイス) が創製したヒト抗ヒトインターロイキン (IL) -1 β IgG1 モノクローナル抗体である。本邦において、本薬は、2011 年 9 月にクリオピリン関連周期性症候群 (CAPS) に係る効能・効果で凍結乾燥注射剤が承認されて以降、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、全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病に係る効能・効果が追加承認されている。また、2018 年 2 月に水性注射剤である本剤が承認されている。

シュニッツラー症候群は、慢性蕁麻疹様皮疹と単クローン性ガンマグロブリン血症を特徴とし、これらに加え、発熱、骨痛、筋肉痛、関節痛、リンパ節腫脹等の症状が繰り返し現れる、病因及び病態生理不明で後天性の自己炎症性疾患である。長期的には、約 15~20%の患者が単クローン性マクログロブリン血症等の血液腫瘍をきたすとされる (Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 38、Allergy 2013; 68: 562-8)。疫学情報は世界的に限られており、文献として報告されている患者数は全世界で数百例程度、好発年齢は 50 歳前後、やや男性に多いとされている (Allergy 2013; 68: 562-8)。本邦で、シュニッツラー症候群と判断された患者は 36 例、このうちストラズプール診断基準 (定義は 10 項参照) に基づき確定診断された患者は 27 例であると報告されている (Allergol Int 2023; 72: 297-305)。現在のところ、発症率や病態に関する地域差又は人種差は知られていない。

国内外において、シュニッツラー症候群に係る適応で承認されている薬剤はなく、認められる症状に対して、ステロイド、コルヒチン等が使用されているが、これらの薬剤によって疾患活動性を十分にコントロール可能な患者は限定的であるとされている (Semin Arthritis Rheum 2007; 37: 137-48)。また、本剤を含む IL-1 阻害薬が使用され、その有効性が報告されている (Clin Transl Allergy 2014; 4: 41)。

これらを踏まえ、本邦では、2021 年 12 月から、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の難治性疾患実用化研究事業 (令和 4 年度) による支援の下、本剤をシュニッツラー症候群治療薬として開発することを目指して、国内第 II 相医師主導 IACT21071 試験が実施され、今般、当該試験成績に基づき製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、本薬は、2025 年 5 月に「シュニッツラー症候群」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R7 薬) 第 697 号)。

2025 年 12 月現在、本剤は欧米を含む 50 以上の国又は地域で承認されているが、シュニッツラー症候群の効能・効果で承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本申請に際し提出された医師主導試験において、本剤の薬物動態は検討されなかったことから、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。本剤の薬物動態の特性はこれまでの開発において十分に検討されていると申請者は説明している。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す 1 試験の成績が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量	主な評価項目 【主要評価項目】
II	IACT21071 試験	国内	シュニッツラー症候群患者	5	図 1 参照	有効性・安全性 【投与 7 日後に臨床的寛解を達成した患者の割合】

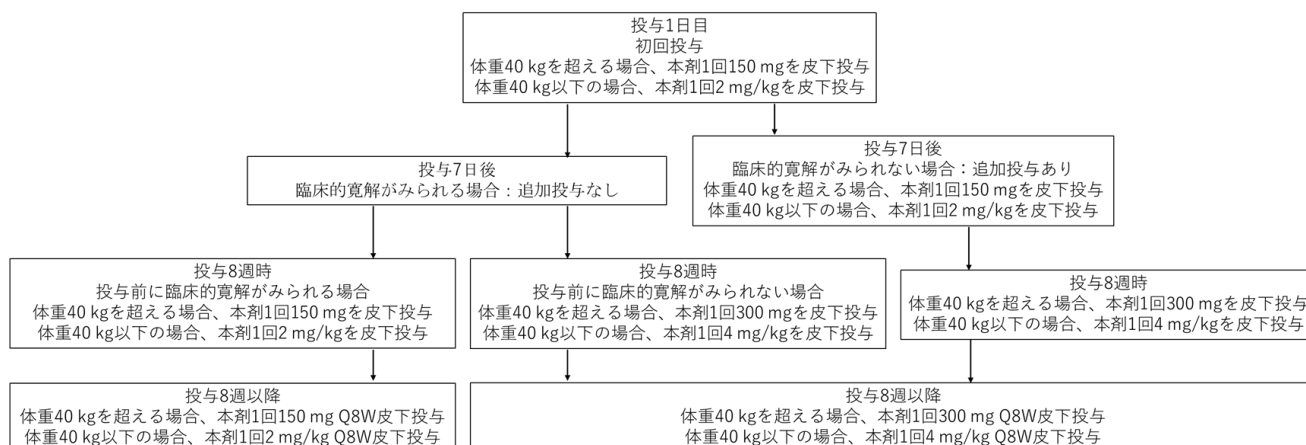


図 1 IACT21071 試験における用法・用量

7.1 国内第II相医師主導試験（CTD 5.3.5.2-1：IACT21071 試験<2023年2月～継続中（2023年11月データカットオフ）>）

日本人シュニッツラー症候群患者（表 2）（目標症例数 5 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が国内 4 施設で実施された。

表 2 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 18 歳以上 シュニッツラー症候群の診断基準（定義は 10 項参照）を満たす シュニッツラー症候群病勢スコアが 3 以上 PGA スコアが 8 以上 治験実施施設の検査において、臨床検査値（WBC、好中球数及び CRP）のいずれかが施設基準値の範囲を超えている <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> IL-1 阻害薬の投与を受けたことがある

1) 全例投与 96 週完遂時点

本試験は、非盲検期であるⅠ期（24週間）、Ⅱ期（24週間）、Ⅲ期（48週間）及びⅣ期（期間未定（Ⅲ期終了後、試験終了（2026年9月又は開発中止時）まで））で構成された。本剤の用法・用量は、体重及び臨床反応に応じたものとされた（図1参照）。同意取得後、Ⅱ期終了までの間、プレドニゾン換算で5mg/日超のステロイド、コルヒチン等の使用が禁止され、また、本剤初回投与時から7日後の主要評価項目評価までの間、抗ヒスタミン薬及びNSAIDsの使用が禁止された。

登録された5例全例が本剤の投与を受け、安全性解析対象集団とされた。また、5例全例において、有効性に関する情報が得られたことから、当該5例が有効性解析対象集団とされた。投与96週までに本剤投与中止例及び試験中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目である投与7日後にPGAスコアに基づく臨床的寛解を達成した患者の割合（例数）[95%CI]は、60.0%（3/5例）[14.7, 94.7]であった。

Ⅲ期終了までの安全性について、有害事象は、100%（5/5例）に認められ、当該有害事象は表3のとおりであった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、60.0%（3/5例（大腸ポリープ、結腸癌、腎硬化症、声帯ポリープ各1例、重複あり））に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。

副作用は、20.0%（1/5例、倦怠感）に認められた。

表3 IACT21071試験で認められた有害事象（安全性解析対象集団、Ⅰ期、Ⅱ期及びⅢ期）

事象名	本剤投与例 (5例)	事象名	本剤投与例 (5例)	事象名	本剤投与例 (5例)
上咽頭炎	2 (40.0)	カテーテル留置部位疼痛	1 (20.0)	結腸癌	1 (20.0)
背部痛	2 (40.0)	インフルエンザ	1 (20.0)	不眠症	1 (20.0)
乾皮症	2 (40.0)	転倒	1 (20.0)	腎硬化症	1 (20.0)
口内炎	1 (20.0)	肋骨骨折	1 (20.0)	咳嗽	1 (20.0)
大腸ポリープ	1 (20.0)	高トリグリセリド血症	1 (20.0)	声帯ポリープ	1 (20.0)
倦怠感	1 (20.0)	関節痛	1 (20.0)	皮脂欠乏性湿疹	1 (20.0)

例数 (%)

MedDRA/J version.28.0

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

申請者は、本邦における、本剤のシュニッツラー症候群治療薬としての開発について、以下のように説明している。

IACT21071試験の立案時において、国内外でシュニッツラー症候群に係る適応で承認されている薬剤はなかったものの、本剤を含むIL-1阻害薬が使用され、その有効性が報告されていた（Clin Transl Allergy 2014; 4: 41）。また、ドイツにおいて、本剤のシュニッツラー症候群患者に対する有効性及び安全性を検討した海外第Ⅱ相医師主導ILESCH試験が実施されていた²⁾（J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1311-20、J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 1681-6）。

以上の状況及び国内におけるシュニッツラー症候群患者は極めて限られること（Allergol Int 2023; 72: 297-305）を踏まえ、日本人シュニッツラー症候群患者に対する本剤の有効性及び安全性を探索的に評価

²⁾ ILESCH試験結果を報告した文献（J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1311-20、J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 1681-6）が公開された後、欧州において、ILESCH試験を利用したシュニッツラー症候群に係る効能・効果に関する承認申請が行われたが、当該試験に関してEMAからGCP上の指摘があり、当該承認申請は取り下げられている。そのため、申請者は、ILESCH試験を本申請の評価資料として利用することは不適切と判断している。

することを目的とした、成功基準を設定しない非盲検非対照試験である国内第Ⅱ相医師主導 IACT21071 試験が実施された。

また、申請者は、IACT21071 試験における各設定の根拠等について、以下のように説明している。

● 対象患者について

シュニッツラー症候群の診断基準（定義は 10 項参照）に基づき診断され、医師及び患者自身により、それぞれ PGA スコア及びシュニッツラー症候群病勢スコアを用いて一定程度の症状があると評価された患者が対象とされた。シュニッツラー症候群患者は、症状が現れてから診断に至るまでに平均で約 3 年を要する（Allergol Int 2023; 72: 297-305）。この間に臨床症状に対する対症療法的な治療としてステロイド、コルヒチン等の投与を受け、当該治療で効果が不十分な患者が組み入れられることを前提として IACT21071 試験が計画されたため、選択・除外基準には前治療に係る基準は設定されなかった。なお、実際に IACT21071 試験に組み入れられた患者は、いずれも少なくともステロイド又はコルヒチンのいずれかによる治療で効果不十分な患者であった。

● 有効性評価項目について

主要評価項目は、以下の理由を踏まえ、投与 7 日後に PGA スコアに基づく臨床的寛解を達成した患者の割合と設定された。

- シュニッツラー症候群に係る確立した有効性評価指標は存在しない。PGA スコアは、シュニッツラー症候群と蕁麻疹様皮疹、発熱等の臨床症状、CRP 上昇等の臨床検査所見等が類似した疾患である CAPS 患者を対象とした本剤の臨床試験で用いられた一部の指標（平成 23 年 8 月 9 日付け審査報告書「イラリス皮下注用 150 mg」参照）が、シュニッツラー症候群の臨床症状に照らして改訂されたものであり、ILESCH 試験での使用実績もあったことから（J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1311-20、J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 1681-6）、本試験の主要評価指標として適切と考えられたこと。
- シュニッツラー症候群は、その症状により患者の QOL を著しく障害するため、迅速な炎症の制御による症状の管理は最も重要な短期的治療目標であること（Allergol Int 2023; 72: 385-93、Allergy 2013; 68: 562-8）、及び健康成人及び成人 CAPS 患者に本剤 150 mg 又は 300 mg を皮下投与したときの血清中本薬濃度は投与約 5～7 日後に最高となることが確認されていたこと（平成 23 年 8 月 9 日付け審査報告書「イラリス皮下注用 150 mg」参照）から、評価時点は投与 7 日後とすることが適切と考えられたこと。

また、医師による評価指標である PGA スコアに加え、患者による評価指標であるシュニッツラー症候群病勢スコアを評価し、これらを併せて確認することで、両スコアによる評価の確からしさを補強することとされた。その他、QOL 指標、炎症マーカー、シュニッツラー症候群に特徴的な血清中 IgM 及び IgG、単クローン性ガンマグロブリン血症の診断の補助に用いられる遊離 L 鎖 κ/λ 比についても評価され、加えて、本剤の長期的な有効性を評価するために、投与 7 日以降においても各指標の評価を行うこととされた。

● 用法・用量について

本剤の用法・用量は、以下の理由を踏まえ、図 1 のとおり設定した。

- ILESCH 試験の結果を報告した公表文献（J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 1681-6）において、本剤の用法・用量を 150 mg Q8W 皮下投与とすること、及び投与 7～14 日後に臨床効果が不十分であっ

た場合は、本剤 150 mg を追加投与するとともに本剤 300 mg Q8W 皮下投与に増量することが提案されていたこと。

- IACT21071 試験では、体重 40 kg 以下の患者が組み入れられる可能性を考慮し、CAPS に係る既承認用法・用量と同様に体重 40 kg 以下の患者に対しては体重に応じた用量を投与するよう設定したこと。
- 以上の 2 点を踏まえて設定した図 1 に示す用法・用量は、既に承認されている用法・用量の範囲内であることから、新たな安全性上の懸念はないと考えられたこと。

また、申請者は、本申請に至った経緯を以下のように説明している。

シュニッツラー症候群について、文献として報告されている患者数は全世界で数百例程度であり (Allergy 2013; 68: 562-8)、本邦でストラスブール診断基準に基づき確定診断された患者は 27 例特定されている (Allergol Int 2023; 72: 297-305)。このうち、既に IL-1 阻害薬の投与を受けている患者も一定数存在すること等を踏まえると、本剤の処方が適切と判断される新規患者数は極めて少なく、本邦においては 0~1 例/年程度と見込まれる。したがって、新たな臨床試験の実施可能性は乏しいと判断した。

IACT21071 試験は、少数例を対象とした探索的な非盲検非対照試験であるものの、投与 96 週までの長期の成績が得られている。一方で、シュニッツラー症候群は、症状が繰り返し現れる疾患であり、ステロイド、コルヒチン等によって疾患活動性を十分にコントロール可能な患者は限定的であるとされている (Semin Arthritis Rheum 2007; 37: 137-48)。また、申請者が確認した症例報告及び総説で示されているシュニッツラー症候群患者 350 例 (7.R.2.2 項参照) のうち、自然寛解に至ったことが確認できた症例は、生体内の抗体が κ 型単クローン性 IgM から κ 型単クローン性 IgG にクラススイッチし、その後、単クローン性の抗体産生の消失とともにすべての症状が消失したことが報告された 1 例 (Ann Allergy Asthma Immunol 2011; 107: 87-8) のみである。これらを踏まえると、IACT21071 試験の投与 96 週までの長期の成績に加え、文献として公表されている IACT21071 試験に組み入れられた患者の組入れまでのシュニッツラー症候群の症状に関する報告等を合わせて評価することで、本剤のシュニッツラー症候群患者に対する有効性及び安全性を議論することは可能と考え、今般、シュニッツラー症候群に係る効能・効果及び用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

機構は、以下のように考える。

IACT21071 試験は、シュニッツラー症候群に対する本剤の有効性及び安全性を探索的に評価することを目的とした試験であり、成功基準も設定されていなかった。また、IACT21071 試験は非盲検非対照試験であり、主要評価項目に用いられた PGA スコアは主観的要素が含まれる評価指標であることから、本剤投与に対する期待感により結果にバイアスが生じた可能性がある。さらに、シュニッツラー症候群は、症状が繰り返し現れる疾患であるとされ、1 時点の臨床反応を評価する IACT21071 試験の主要評価項目では、仮に改善が認められたとしても自然経過による可能性がある。しかしながら、シュニッツラー症候群が非常に希少な疾患であり、新たな臨床試験の実施は困難と考えられることを踏まえ、IACT21071 試験の主要評価項目及び副次評価項目の最長投与 96 週までの長期の成績に加え、IACT21071 試験に組み入れられた患者の組入れ前の経過等に係る公表文献等の情報も用いて、本剤のシュニッツラー症候群に対する有効性及び安全性を総合的に評価することとした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 IACT21071 試験に組み入れられた患者における有効性について

申請者は、シュニッツラー症候群患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

IACT21071 試験に組み入れられた患者 5 例の試験組入れ前の臨床経過を調査した文献（日本免疫不全・自己炎症学会雑誌 2025; 4: 10-9）に基づく、IACT21071 試験に組み入れられた患者はいずれも試験開始前に、ステロイド、コルヒチン等の投与が行われていたものの、蕁麻疹様皮疹、倦怠感、発熱、関節痛、骨痛等の症状の一時的な抑制と再燃や炎症マーカーの増減を繰り返していた（表 4 参照）。

表 4 IACT21071 試験への組入れ前の経過

症例番号	罹病期間 ^{a)}	診断からの期間 ^{a)}	前治療	経過
SCAN01	8 年	2.5 年	プレドニゾロン、トシリズマブ（遺伝子組換え）、ピラスチン、ロキソプロフェン	ロキソプロフェン、続いてピラスチン、プレドニゾロン、トシリズマブ（遺伝子組換え）による治療を受けたが蕁麻疹様皮疹の症状は持続し、試験組入れ時には、蕁麻疹様皮疹に加え、倦怠感、発熱、筋肉痛、関節痛、骨痛が認められた。また、間欠性の発熱及び再発性の蕁麻疹様皮疹を有した。
SCAN02	8 年	6 年	ロラタジン、コルヒチン、フェキソフェナジン、ロキソプロフェン	ロラタジンによる治療により一時的に蕁麻疹様皮疹は軽快したが、再燃が認められた。その後、コルヒチン、フェキソフェナジン、ロキソプロフェンを併用したが、CRP 等の炎症マーカーの増減を繰り返した。試験組入れ時には、蕁麻疹様紅斑、倦怠感、発熱、筋肉痛、関節痛、骨痛が認められた。
SCAN03	11 年	0.5 年	ジクロフェナク、フェキソフェナジン、ピラスチン、 <i>d</i> -クロルフェニラミン、ファモチジン、モンテルカスト、セレコキシブ、アセトアミノフェン、コルヒチン、プレドニゾロン、デキサメタゾン	ジクロフェナク、プレドニゾロン、デキサメタゾンによる治療を受けたが、蕁麻疹様皮疹、関節痛が持続し、CRP 等の炎症マーカーの高値が認められた。その後、コルヒチン、フェキソフェナジン、ピラスチン、 <i>d</i> -クロルフェニラミン、ファモチジン、モンテルカスト、セレコキシブ、アセトアミノフェン、プレドニゾロンによる治療を受けたが、蕁麻疹様皮疹、関節痛、骨痛、CRP 等の炎症マーカーの高値が持続した。試験組入れ時には上記に加え発熱、悪寒、筋肉痛も有した。
SCAN04	7 年	6 年	オロパタジン、ロキソプロフェン、シクロスポリン、コルヒチン、プレドニゾロン	コルヒチン、続いてオロパタジン、ロキソプロフェン、シクロスポリン、プレドニゾロンを投与したが、蕁麻疹様皮疹、発熱、関節痛、骨痛が認められた。試験組入れ時には上記に加え筋肉痛も有した。
SCAN05	8 年	2 年	ルパタジン、 <i>d</i> -クロルフェニラミン、コルヒチン、プレドニゾロン、ベタメタゾン	ルパタジンによる治療後、プレドニゾロン、コルヒチン、 <i>d</i> -クロルフェニラミン、ベタメタゾンによる治療を受けたが、蕁麻疹様皮疹が持続した。試験組入れ時には上記に加え、倦怠感、発熱、関節痛、骨痛も有した。

a) 試験組入れ時までの期間

IACT21071 試験において、本剤を事前に規定された用法・用量（図 1 参照）のとおり投与したときの、主要評価項目である投与 7 日後に臨床的寛解を達成した患者の割合 [95%CI] は、60.0% [14.7, 94.7] であった。また、PGA スコア及び PGA スコアに基づく臨床反応並びにシュニッツラー症候群病勢スコアの推移は表 5 のとおりであった³⁾。医師による評価スコアである PGA スコアについて、試験期間を通じて、一貫した減少傾向が認められ、PGA スコアに基づく臨床反応に関しても、投与 7 日後に 60% (3/5 例) が臨床的寛解を、残る 40% (2/5 例) が臨床的部分寛解を達成して以降、投与 24 週時に 1 例 (SCAN04) が臨床的效果なしと判定されたことを除き、投与 96 週までいずれの症例も臨床的寛解又は臨床的部分寛解を維持した。患者 1 例 (SCAN04) が投与 24 週時に臨床的效果なしとなった要因は、治験薬投与が規定より約 3 週間遅れたこと及び併用していたプレドニゾロンが長期連用に伴う副作用の懸念から治験責任医師の判断により中止されたことが影響したものと考えられた。また、患者による評価スコアであ

³⁾ いずれの患者も体重 40 kg 超であり、本剤の初回投与量は 150 mg とされた。2 例は、投与 7 日後に臨床的寛解を達成しなかったことから本剤 150 mg の追加投与を受け、投与 8 週以降の本剤の投与量は 300 mg に増量された。また、投与 7 日後に臨床的寛解を達成した 3 例中 1 例は、投与 8 週時に臨床的寛解を達成しなかったことから、投与 8 週以降の本剤の投与量は 300 mg に増量された。

るシュニツラー症候群病勢スコアについても、投与 48 週までの間、医師による評価スコアである PGA スコアの減少と同様に一貫した減少傾向が認められた。

表 5 臨床反応の推移 (IACT21071 試験、有効性解析対象集団)

評価時点	例数	PGA スコア		PGA スコアに基づく臨床反応				シュニツラー症候群病勢スコア	
		スコア	投与前からの変化量	臨床的寛解	臨床的部分寛解	臨床的效果なし	臨床的再燃・悪化	スコア	投与前からの変化量
投与前	5	15.0±2.5						6.12±1.88	
投与 7 日後	5	3.0±2.8	-12.0 [-15.3, -8.7]	3 (60.0)	2 (40.0)	0	0	1.68±1.19	-4.44 [-7.65, -1.23]
投与 8 週時	5	3.0±2.3	-12.0 [-16.6, -7.4]	3 (60.0)	2 (40.0)	0	0	1.56±1.18	-4.56 [-6.89, -2.23]
投与 16 週時	5	1.8±2.5	-13.2 [-17.6, -8.8]	3 (60.0)	2 (40.0)	0	0	0.88±1.06	-5.24 [-7.52, -2.96]
投与 24 週時	5	3.6±5.9	-11.4 [-18.3, -4.5]	4 (80.0)	0	1 (20.0)	0	0.72±0.58	-5.40 [-7.35, -3.45]
投与 48 週時	5	1.2±1.3	-13.8 [-16.8, -10.8]	4 (80.0)	1 (20.0)	0	0	0.52±0.59	-5.60 [-7.48, -3.72]
投与 72 週時	5	0.4±0.9	-14.6 [-17.5, -11.7]	4 (80.0)	1 (20.0)	0	0	-	-
投与 96 週時	5	1.8±2.0	-13.2 [-16.8, -9.6]	3 (60.0)	2 (40.0)	0	0	-	-

スコア：平均値±標準偏差、投与前からの変化量：平均値 [95%CI]、臨床反応：例数 (%)、-：評価なし

皮膚疾患による QOL の障害の程度を評価する DLQI 総合スコア及び疾患非特異的に QOL の程度を評価する SF-36 (急性期版) の各下位尺度スコアの推移はそれぞれ表 6 及び表 7 のとおりであった。いずれの指標も投与 7 日後には改善が認められ、評価された投与 48 週までスコアは改善状態を維持した。

表 6 DLQI 総合スコアの推移 (IACT21071 試験、有効性解析対象集団)

評価時点	例数	スコア	投与前からの変化量
投与前	5	14.2±9.1	
投与 7 日後	5	2.8±3.6	-11.4 [-24.4, 1.6]
投与 8 週時	5	2.6±4.2	-11.6 [-25.9, 2.7]
投与 24 週時	5	2.6±1.8	-11.6 [-20.7, -2.5]
投与 48 週時	5	1.0±1.2	-13.2 [-24.5, -1.9]

スコア：平均値±標準偏差、投与前からの変化量：平均値 [95%CI]

投与 16 週時及び投与 48 週以降は評価されなかった。

表 7 SF-36 (急性期版) の各下位尺度スコアの推移 (IACT21071 試験、有効性解析対象集団)

評価時点	例数	身体機能		日常役割機能 (身体)		体の痛み		全体的健康感		活力		社会生活機能		日常役割機能 (精神)		心の健康	
		スコア	投与前からの変化量	スコア	投与前からの変化量	スコア	投与前からの変化量	スコア	投与前からの変化量	スコア	投与前からの変化量	スコア	投与前からの変化量	スコア	投与前からの変化量	スコア	投与前からの変化量
投与前	5	56.0±24.8		47.5±33.2		39.8±21.8		34.4±25.4		17.5±19.0		42.5±30.1		45.0±37.1		38.0±30.9	
投与 7 日後	5	86.0±16.7	30.0 [-0.1, 60.1]	92.5±8.1	45.0 [0.0, 90.0]	73.8±19.1	34.0 [4.2, 63.8]	62.6±3.8	28.2 [-5.3, 61.7]	62.5±17.7	45.0 [10.2, 79.9]	100.0±0.0	57.5 [20.1, 94.9]	91.7±8.4	46.7 [-0.5, 93.9]	82.0±4.5	44.0 [1.6, 86.4]
投与 8 週時	5	85.0±12.2	29.0 [-1.2, 59.2]	96.3±8.4	48.7 [-0.1, 97.6]	65.2±21.4	25.4 [6.0, 44.8]	58.0±8.9	23.6 [-1.1, 48.3]	62.5±11.7	45.0 [8.9, 81.2]	100.0±0.0	57.5 [20.1, 94.9]	91.7±10.2	46.7 [-1.1, 94.4]	81.0±10.8	43.0 [10.9, 75.1]
投与 24 週時	5	92.0±13.0	36.0 [6.4, 65.6]	83.8±22.3	36.2 [0.1, 72.4]	66.0±29.1	26.2 [10.2, 42.2]	59.6±9.8	25.2 [-7.2, 57.6]	62.5±13.3	45.0 [11.4, 78.6]	85.0±22.4	42.5 [16.5, 68.5]	91.7±14.4	46.7 [-1.1, 94.4]	80.0±14.1	42.0 [10.5, 73.5]
投与 48 週時	5	93.0±7.6	37.0 [5.8, 68.2]	100.0±0.0	52.5 [11.2, 93.8]	74.0±17.4	34.2 [14.1, 54.3]	62.0±11.7	27.6 [-4.3, 59.5]	67.5±14.9	50.0 [16.7, 83.4]	92.5±11.2	50.0 [21.0, 79.0]	98.3±3.7	53.3 [6.7, 100.0]	78.0±14.4	40.0 [6.9, 73.1]

スコア：平均値±標準偏差、投与前からの変化量：平均値 [95%CI]

投与 16 週時及び投与 48 週以降は評価されなかった。

その他の評価項目の推移は表 8 のとおりであり、炎症マーカーである WBC、好中球、CRP 及び SAA は、いずれも投与 7 日後には減少し、96 週まで低値を維持した。また、本試験中、血清中 IgM 及び遊離 L 鎖 κ/λ 比はベースラインと同程度で推移した。

表 8 炎症マーカー、血清中 IgM 及び遊離 L 鎖 κ/λ 比の推移 (IACT21071 試験、有効性解析対象集団)

評価時点	例数	WBC (/μL)	好中球 (/μL)	CRP (mg/dL)	SAA ^{a)} (mg/L)	血清中 IgM (mg/dL)	遊離 L 鎖 κ/λ 比
投与前	5	17,200.0±8,517.3	15,028.80±8,576.73	7.2414±7.0426	359.65±319.37	637.4±218.5	1.632±1.113
投与 7 日後	5	7,400.0±2,109.5	4,379.64±1,788.80	0.2314±0.1934	4.03±2.59	719.2±314.5	2.212±1.527
投与 8 週時	5	8,060.0±2,957.7	5,342.38±1,800.26	0.7394±1.0513	25.25±34.82	704.6±268.7	2.468±1.727
投与 16 週時	5	7,520.0±2,208.4	4,863.08±1,336.68	0.6120±0.8405	13.78±15.02	674.2±231.6	2.344±1.731
投与 24 週時	5	7,080.0±1,863.3	4,637.00±1,369.38	0.8754±1.1007	28.03±30.94	643.2±202.0	2.088±1.335
投与 48 週時	5	6,620.0±1,559.5	4,344.32±1,531.22	0.4102±0.4789	11.15±6.85	682.8±204.5	2.124±1.303
投与 72 週時	5	7,680.0±1,409.6	5,197.50±910.99	0.4942±0.7381	12.68±12.40	681.4±228.9	2.172±1.461
投与 96 週時	5	7,620.0±2,585.0	5,439.16±1,877.84	0.5596±0.8370	13.95±19.49	704.8±237.1	2.852±2.507

平均値±標準偏差

a) 投与 7 日後は 3 例、それ以外の時点は 4 例

IACT21071 試験に組み入れられた患者は、いずれも κ 型単クローン性 IgM ガンマグロブリン血症であったことから、血清中 IgG は示していないが、試験期間を通じて基準値上限以下で推移した。

以上より、医師が評価する PGA スコア及び患者自身が評価するシュニッツラー症候群病勢スコアの推移から本剤投与による臨床症状の緩和及びその持続が認められ、QOL 指標、炎症マーカーの評価結果からも本剤の有効性が支持されると考える。一方、本剤に IgM 減少効果は期待できないが、シュニッツラー症候群患者においては、経過に伴い血清中 IgM が上昇することが報告 (Allergol Int 2023; 72: 297-305) されており、これを抑制した可能性がある。また、シュニッツラー症候群で認められる単クローン性ガンマグロブリン血症は、経過とともに単クローン性の高ガンマグロブリン血症へと移行し血液腫瘍に進展する可能性があるが、本試験では、血清中の IgM 及び Ig 産生腫瘍において上昇又は低下するとされている遊離 L 鎖 κ/λ 比がベースラインと同程度で推移したことから、血液腫瘍への進展は示唆されていないと考える。

7.R.2.2 公表文献における報告

申請者は、シュニッツラー症候群の症例報告等について、以下のように説明している。

公表文献 (Clin Transl Allergy 2014; 4: 41) において、2014 年 8 月までの公表文献情報に基づきシュニッツラー症候群患者 281 例の情報が報告されている。当該報告では、本剤を含む IL-1 阻害薬投与時の反応性について報告されている症例は 105 例 (うち本剤投与は 11 例) であり、IL-1 阻害薬の有効性が報告された症例⁴⁾は 101 例 (うち本剤投与は 11 例) であった旨が報告されている。また、申請者が、PubMed を用いて、2014 年 9 月～2024 年 10 月の公表文献を対象に「Schnitzler syndrome」又は「Schnitzler's syndrome」の検索語で検索したところ、69 報 80 例の報告が認められた。このうち、IL-1 阻害薬投与時の臨床反応について記載されている文献が 57 報 62 例 (うち本剤投与は 9 報 9 例) であり、IL-1 阻害薬の有効性が報告された症例⁵⁾は 59 例 (うち本剤投与は 9 例) であった⁶⁾。

また、上述の申請者による公表文献の調査において、1 年以上の臨床経過の詳細が報告された国内外の患者 15 例を特定した。特定された 15 例について、IL-1 阻害薬以外の薬剤の投与では、効果が認められない、又は部分的若しくは一時的な症状の改善はあったものの、年間に複数回の症状発現を繰り返していた。

⁴⁾ 公表文献 (Clin Transl Allergy 2014; 4: 41) において、有効性が High 又は Partial と記載されている症例

⁵⁾ 寛解、部分寛解、軽快及び改善等の記載がある症例、並びに寛解後再発のうち、再発が薬剤の減量や投与中止後の旨が記載されている症例

⁶⁾ 公表文献 (Clin Transl Allergy 2014; 4: 41) において参照されている公表文献及び申請者の検索で抽出した公表文献には、ILESCH 試験結果を報告した公表文献 (J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1311-20, J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 1681-6) は含まれていない。

申請者は、本剤のシュニッツラー症候群に対する有効性に関して、7.R.2.1 項及び 7.R.2.2 項における検討を踏まえ、以下のように説明している。

IACT21071 試験は探索的に実施された非盲検非対照試験であるものの、本剤投与によりシュニッツラー症候群患者の臨床症状の緩和及びその投与 96 週までの維持が認められている。申請者による公表文献調査で長期の臨床経過が確認可能であったシュニッツラー症候群患者において、対症療法的に行われるステロイド、コルヒチン等による治療では疾患活動性の持続的なコントロールは認められていないこと、及び IACT21071 試験に組み入れられた患者も試験開始前に当該治療で疾患活動性の持続的なコントロールが困難であったことを踏まえると、IACT21071 試験成績は、シュニッツラー症候群患者に対する本剤の有効性を示唆するものであると考える。また、シュニッツラー症候群に対し、本剤も含めた IL-1 阻害薬の有用性が報告された公表文献が多く存在することも本剤の有効性を支持すると考える。

機構は、本剤のシュニッツラー症候群に対する有効性について、以下のように考える。

IACT21071 試験は、探索的に本剤の有効性及び安全性を評価することを目的とした極めて少数例の非盲検非対照試験であり、有効性評価に限界はあるものの、試験組入れ前にシュニッツラー症候群に対して対症療法的に行われるステロイド、コルヒチン等による治療を受けても臨床症状の悪化と寛解を繰り返していた患者において、本剤投与後に医師による評価指標である PGA スコア及び患者による評価指標であるシュニッツラー症候群病勢スコアが一貫して低下し、スコアの低下が長期に維持されていた。また、QOL 指標等のその他の評価項目についても改善傾向及びその維持が認められた。

国内外のシュニッツラー症候群患者の長期の経過が報告されている公表文献情報に基づけば、対症療法的に行われるステロイド、コルヒチン等による治療では、シュニッツラー症候群の疾患活動性を持続的に管理することは困難であると考えられる。

加えて、国内外のシュニッツラー症候群に係る公表文献において、本剤を含めた IL-1 阻害薬がシュニッツラー症候群に対して有効であったとの報告が多数存在することも踏まえると、シュニッツラー症候群に対する本剤の有効性は一定程度期待でき、シュニッツラー症候群に対して承認されている治療薬がない現状において、本剤をこれらの患者に使用可能な薬剤として、医療現場に提供することに意義はあると判断した。ただし、本剤のシュニッツラー症候群に対する有効性に係る情報は極めて限られていることから、製造販売後にシュニッツラー症候群患者を対象に、全例調査方式の使用成績調査を実施し、臨床使用下での本剤の有効性に係る情報を引き続き収集し、得られた情報を速やかに医療現場に情報提供する必要がある。なお、シュニッツラー症候群の長期的な経過で認められる血清中 IgM の上昇及び血液腫瘍への進展に対して、本剤が影響を与えるのか否かについては、現時点の情報からは明らかではない。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤のシュニッツラー症候群患者における安全性について、シュニッツラー症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相医師主導 IACT21071 試験の結果、公表文献の情報等に基づき、以下のように説明している。

IACT21071 試験におけるⅢ期終了までの有害事象の発現状況は表 3 のとおりであり、重篤な有害事象（大腸ポリープ、結腸癌、腎硬化症、声帯ポリープ）、及び注目すべき有害事象（上咽頭炎、インフル

エンザ、結腸癌)について、いずれも本剤との因果関係は否定されている。IACT21071 試験の患者数は 5 例と限られるものの、本剤の忍容性は良好であり、既承認の適応症における安全性プロファイルと異なる傾向は示唆されなかった。

また、本邦におけるシュニッツラー症候群患者に係る情報を報告した公表文献 (Allergol Int 2023; 72: 297-305) から、日本人シュニッツラー症候群患者に本剤を投与した症例報告 2 報 2 例を抽出した。加えて、2025 年 8 月 6 日に PubMed を用いて「Schnitzler syndrome」又は「Schnitzler's syndrome」及び「canakinumab」又は「Iralis」を検索語とした検索を行った結果、及びこれまでの本剤の開発過程で申請者が収集した公表文献から、外国人シュニッツラー症候群患者に本剤を投与した症例報告等 17 報 60 例を抽出した。抽出した公表文献に基づくと、本剤と関連があるとされる重篤な有害事象は、ILESCH 試験における敗血症及び肺炎各 1 例 1 件のみであり、本剤の忍容性は良好であった。

なお、最新の定期的安全性最新報告 (PSUR) (2024 年 6 月 30 日データロック) では、製造販売後の医薬品安全性監視活動において、本剤の新たな安全性上の懸念は認められていない。

機構は、以下のように考える。

シュニッツラー症候群患者に対する本剤の投与経験は極めて限られるものの、提出された臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえ、本剤をシュニッツラー症候群患者に投与したときの安全性プロファイルについて、既承認の他疾患における安全性プロファイルと比較して明らかに異なる傾向は示されていないと判断した。既知の副作用の発現に留意し、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師のもとで使用する必要がある旨の注意喚起を行う等、既承認の効能・効果で実施されている安全対策を継続することで、本剤のシュニッツラー症候群患者における安全性は許容可能である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。

国内外において、シュニッツラー症候群の確立したガイドラインは存在せず、承認された薬剤も存在しないことから、ステロイド、コルヒチン等が対症療法的に用いられているが、これらによる治療の効果は限定的であり、ステロイドについては長期投与による副作用も懸念される。このような現状を踏まえると、本剤はシュニッツラー症候群における治療選択肢の 1 つになると考える。

また、本剤の投与対象は、IACT21071 試験に組み入れられた患者と同様に、シュニッツラー症候群の診断基準で確定診断され、対症療法的に行われるステロイド、コルヒチン等による治療では疾患活動性の持続的なコントロールが困難な患者と考える。一方で、シュニッツラー症候群に対して承認された薬剤は存在しないことを踏まえると、効能・効果は「シュニッツラー症候群」とすることが適切と考える。

機構は以下のように考える。

提出された資料並びに 7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、ステロイド、コルヒチン等による治療によっても十分な効果が得られず、疾患活動性が残存するシュニッツラー症候群患者に対する本剤の有効性は一定程度期待でき、安全性は許容可能と判断した。本剤投与によりシュニッツラー症候群の臨床症状の緩和及びその維持が期待されること、並びにシュニッツラー症候群に対して承認された薬剤は存在しないことを踏まえ、本剤をシュニッツラー症候群患者に対する新たな治療選択肢と位置付け、効能・

効果を申請のとおり「シュニッツラー症候群」と設定することは可能と判断した。ただし、本試験に組み入れられた患者は、いずれもステロイド、コルヒチン等の治療で効果不十分な患者であったことを情報提供するとともに、当該情報を十分に理解した上で適応患者を選択する必要がある旨を、添付文書の効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤のシュニッツラー症候群に係る用法・用量について、以下のように説明している。

IACT21071 試験において本剤の薬物動態は測定されていなかったものの、本剤の有効性及び安全性が確認されていることから、本剤のシュニッツラー症候群に係る用法・用量は、IACT21071 試験に準じた設定とすることが適切と考える（図 1 参照）。なお、IACT21071 試験には、体重 40 kg 以下の患者は組み入れられなかったものの、本剤の薬物動態がシュニッツラー症候群患者と既承認の適応症の患者とで大きく異なるとは想定し難いこと、本剤の CAPS に係る用法・用量は、安全性を考慮して体重 40 kg 以下の患者では体重に応じた用量を投与することとした上で、臨床反応に応じて増量を可能としていること等を踏まえ、シュニッツラー症候群に対する用法・用量においても CAPS に係る用法・用量と同様に、体重 40 kg 以下の患者に対する体重に応じた用量を規定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

シュニッツラー症候群患者における本剤の薬物動態についても開発段階で評価しておくことが望ましかった。しかしながら、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討のとおり、シュニッツラー症候群患者に対して、本剤を図 1 に示す用法・用量で投与したときの有効性及び安全性について一定の評価がなされていること並びに本項における申請者の説明を踏まえ、本剤のシュニッツラー症候群に係る用法・用量を申請のとおり設定することは可能と判断した。また、既承認の疾患と同様に、体重及び臨床症状を踏まえた患者毎の投与量設定の必要性及び他の生物製剤の併用を避ける旨を、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。

7.R.2 項に示したとおり、シュニッツラー症候群患者における本剤の使用経験は極めて限られており、引き続き有効性の情報を収集する必要がある。したがって、製造販売後にシュニッツラー症候群患者を対象に全例調査方式の使用成績調査を実施し、得られた有効性に係る情報等を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のシュニツラー症候群に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はシュニツラー症候群における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

シュニッツラー症候群の診断基準（Allergy 2013; 68: 562-8）は、以下のとおりである。

○ストラスプール診断基準	
<p><必須項目>のいずれも認められることに加え、<必須項目>2 で認められた Ig のアイソタイプに応じて、<追加項目>が以下の項目数認められるとき、以下のとおり診断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● IgM の場合、<追加項目>が 2 項目以上又は IgG の場合、<追加項目>が 3 項目以上認められるとき、確定診断 ● IgM の場合、<追加項目>の 1 項目又は IgG の場合、<追加項目>が 2 項目認められるとき、疑い診断 <p><必須項目></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 慢性蕁麻疹様皮疹 2. 単クローン性 IgM 又は IgG <p><追加項目></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 反復性発熱^{a)} 2. 骨リモデリング異常の客観的所見（骨痛の有無は問わない）^{b)} 3. 皮膚生検での真皮内好中球浸潤^{c)} 4. 白血球増多又は CRP 高値^{d)}（両方が認められる場合も 1 項目と扱う） <p>a) 客観的に測定されたものに限る。38℃超（IACT21071 試験では、「38℃以上」）で他に原因が説明できないもの。通常は皮疹と同時にみられるが、これは必須ではない。</p> <p>b) 骨シンチグラフィ、MRI、又は骨 ALP の上昇により評価される。</p> <p>c) 「好中球性蕁麻疹様皮膚症」（Medicine 2009; 88: 23-31）として記載される疾患に合致する：フィブリノイド壊死や著明な真皮の浮腫は認めない。</p> <p>d) 好中球 > 10,000/mm³ 又は CRP > 3 mg/dL</p>	
○診断前に除外すべきもの	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 皮膚病変あるいは炎症に対して <ul style="list-style-type: none"> ● 成人発症ステル病（IACT21071 試験では、成人ステル病とされた） ● クリオビリン関連周期性症候群（特にマックル・ウェルズ症候群）及び他の単一遺伝子疾患である自己炎症症候群 ● 蕁麻疹様血管炎 ● クリオグロブリン性血管炎 ● 全身性エリテマトーデス ● 慢性特発性蕁麻疹^{e)} 2. 単クローン性ガンマグロブリンに対して <ul style="list-style-type: none"> ● 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症（MGUS）^{e)} <p>e) これらの状態はいずれも高齢者に多くみられるものであり、併発は特別なものではないことを考慮することが重要である。</p>	

IACT21071 試験における有効性評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
PGA スコア	<p>治験責任（分担）医師が、シュニッツラー症候群の臨床症状に関する以下の 5 項目について、それぞれ 0～4（0：なし、1：わずか、2：軽度、3：中程度、4：高度）の 5 段階で評価した点数を合計したスコア（範囲 0～20）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 蕁麻疹 ● 倦怠感 ● 発熱及び悪寒 ● 筋肉痛 ● 関節痛及び骨痛
臨床的寛解	PGA スコアが 5 以下かつ 5 項目のいずれも 1 を超えない
臨床的部分寛解	PGA スコアが 6 以上かつベースラインから 30%以上減少、又は PGA スコアが 5 以下かつ 5 項目のいずれかが 1 を超える
臨床的効果なし	PGA スコアがベースラインから 50%未満増加、不変又は 30%未満減少
臨床的再燃・悪化	PGA スコアがベースラインから 50%以上増加
シュニッツラー症候群病勢スコア	<p>患者自身が、シュニッツラー症候群の臨床症状に関する以下の 5 項目について、それぞれ 0（非常に良い）～10（非常に悪い）の 11 段階で評価した点数を平均したスコア（範囲 0～10）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 蕁麻疹 ● 周期的な発熱 ● 関節痛 ● 疲労感 ● 骨痛及び筋肉痛
DLQI 総合スコア	患者自身が、皮膚疾患が生活に及ぼす影響に関する 10 項目の質問に対して、過去 1 週間の状態に基づき、それぞれ 0（全くない）～3（非常に）の 4 段階で回答した点数を合計したスコア（範囲 0～30）
SF-36（急性期版）の各下位尺度スコア	患者自身が、疾患非特異的な QOL に関する 36 項目の質問に対して、過去 1 週間の状態に基づき回答し、当該回答を重み付けして、8 つの下位尺度（身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康）それぞれについて算出したスコア（範囲 0～100：高値ほど QOL が良いことを示す）

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 1 月 16 日

申請品目

[販 売 名] イラリス皮下注射液 150 mg
[一 般 名] カナキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 5 月 27 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本剤は、シュニッツラー症候群の診断基準を十分に理解した専門性の高い医師によってシュニッツラー症候群と診断された患者に対して投与される必要がある。既承認の適応と同様に、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を添付文書の警告の項で注意喚起する必要がある。
- シュニッツラー症候群の症状は、発作的に現れ、自然軽快し得ることを踏まえると、製造販売後には、本剤の長期継続投与の要否、投与間隔の延長、休薬又は発作時のみ投与することの可否等、より適切な投与方法の検討に努めることが重要である。また、シュニッツラー症候群の長期的な経過で認められる、単クローン性マクログロブリン血症等の血液腫瘍に対して、本剤投与が及ぼす影響について、今後研究が進むことを期待したい。
- 国内外においてシュニッツラー症候群患者に対する本剤の使用経験が極めて限られていることを踏まえると、本剤の有効性評価に加え、安全性評価の面からも、製造販売後に実施される全例調査方式の使用成績調査は有用である。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 9 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定した上で、表 10 に示す有効性に関する調査、

追加のリスク最小化活動等を実施することが適切と判断し、申請者に対し、特定使用成績調査の骨子(案)を提示するよう求めた。

表9 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 感染症(日和見感染を含む) ・ 好中球減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ショック、アナフィラキシー ・ 悪性腫瘍 ・ 肝機能障害 ・ マクロファージ活性化症候群(既存治療で効果不十分なsJIA、既存治療で効果不十分なAOSD) ・ 薬剤性過敏症症候群 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における既存治療で効果不十分なFMF、TRAPS、HIDS/MKDでの有効性 ・ 使用実態下におけるシュニッツラー症候群での有効性 		

(下線部：今回追加)

表10 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査(全例調査)(既存治療で効果不十分なFMF、TRAPS、HIDS/MKD) ・ 特定使用成績調査(既存治療で効果不十分なsJIA) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査(全例調査)(既存治療で効果不十分なFMF、TRAPS、HIDS/MKD) ・ <u>特定使用成績調査(全例調査)(シュニッツラー症候群)</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>医療従事者向け資材(イラリスの使用指針)の作成と配布(既存治療で効果不十分なFMF、TRAPS、HIDS/MKD、既存治療で効果不十分なsJIA、既存治療で効果不十分なAOSD、シュニッツラー症候群)</u> ・ <u>適正使用に関する納入前の確実な情報提供</u>

(下線部：本申請の対象患者で実施予定の活動)

申請者は、表11のとおり、本剤が投与された症例のデータが一定数集積するまでの間は、シュニッツラー症候群患者(新規投与例)全例を対象に特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤の有効性等について検討する旨を説明した。

表11 特定使用成績調査計画の骨子(案)

目的	使用実態下における本剤の有効性の確認
調査方法	全例調査方式
対象患者	シュニッツラー症候群患者(新規投与例)
観察期間	本剤投与開始から48週間
予定症例数	5例(有効性解析対象として)
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ PGAスコア ・ 臨床検査値(WBC、好中球数、CRP、ALP) ・ IgG、IgM ・ 副作用 ・ 重篤な有害事象

機構は、提示された骨子(案)を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は「シュニッツラー症候群」を予定される効能・効果とし

て希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[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

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

シュニッツラー症候群

既存治療で効果不十分な下記疾患

家族性地中海熱

全身型若年性特発性関節炎

成人発症スチル病

(申請時から変更なし)

[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。

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。

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。

シュニッツラー症候群

通常、成人にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として体重 40 kg 以下の患者では 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者では 1 回 150 mg を 8 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。

全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病

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。

（申請時から変更なし）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
CAPS	Cryopyrin-associated periodic syndrome	クリオピリン関連周期性症候群
CI	Confidence interval	信頼区間
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
DLQI	Dermatology life quality index	皮膚の状態に関するアンケート
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities (Japanese version)	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（日本語版）
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PGA	Physician's global assessment	—
Q8W	Quaque 8 weeks	8週間間隔
SAA	Serum amyloid A	血清アミロイドA
SF-36	Medical outcome short form 36-item health survey	—
WBC	White blood cell	白血球
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ステロイド	Adrenocorticosteroid	副腎皮質ステロイド
本剤	—	イラリス皮下注射液 150 mg
本薬	—	カナキヌマブ（遺伝子組換え）