

再審査報告書

令和 4 年 12 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	イラリス皮下注射液 150 mg ^{*1}
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>以下のクリオピリン関連周期性症候群</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ 家族性寒冷自己炎症症候群 ・ マックル・ウェルズ症候群 ・ 新生児期発症多臓器系炎症性疾患 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 <ol style="list-style-type: none"> a. 家族性地中海熱 b. 全身型若年性特発性関節炎
承 認 の 用 法 ・ 用 量 ^{*2}	<p><u><クリオピリン関連周期性症候群></u></p> <p>通常、体重 40 kg 以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2 mg/kg を、体重 40 kg を超える患者には 1 回 150 mg を 8 週毎に皮下投与する。</p> <p>十分な臨床的効果（皮疹及び炎症症状の寛解）がみられない場合には適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40 kg 以下の患者では 8 mg/kg、体重 40 kg を超える患者では 600 mg とする。最高用量まで増量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を 4 週間まで短縮できる。</p> <p>なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討すること。</p>
承 認 年 月 日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 平成 23 年 9 月 26 日（イラリス皮下注用 150 mg^{*1} の承認） 2.3.4a 平成 28 年 12 月 19 日（効能・効果及び用法・用量の追加） 1.2.3.4a 平成 30 年 2 月 9 日（剤形追加：イラリス皮下注射液 150 mg） 4b. 平成 30 年 7 月 2 日（効能・効果及び用法・用量の追加）
再 審 査 期 間	<ol style="list-style-type: none"> 1. 10 年 2.3.4a. 10 年 1.2.3.4a <u>剤型追加品目であるイラリス皮下注射液 150mg の再審査期間は、効能・効果 1. の残余期間（平成 30 年 2 月 9 日～令和 3 年 9 月 25 日）、及び効能・効果 2.3.4a の残余期間（平成 30 年 2 月 9 日～令和 8 年 12 月 18 日）</u> 4b. 10 年
承 認 条 件	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。^{*3}</p> <p><u><クリオピリン関連周期性症候群></u></p> <p>国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。</p> <p><高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）及び TNF 受容体関連周期性症候群></p> <p>国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。</p>

	<p><家族性地中海熱及び全身型若年性特発性関節炎> 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。</p>
備 考	<p>※1 初回承認のイラリス皮下注用 150 mg は令和 2 年 4 月 1 日付けで、承認整理された。 ※2 用法・用量については、今回の再審査対象の効能・効果についてのみを記載している。 ※3 承認事項一部変更承認時（平成 28 年 12 月 19 日）に「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」の承認条件が付された。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、クリオピリン関連周期性症候群に係わる承認条件については、製造販売後に本剤投与症例の全例登録による製造販売後調査が実施され、本剤の安全性及び有効性が検討されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

イラリス皮下注射液 150 mg（以下、「本剤¹⁾」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	使用実態下におけるクリオピリン関連周期性症候群患者（以下、「CAPS」）に本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	感染症（日和見感染を含む）、結核、重度の注射部位反応、悪性腫瘍、脱髄性疾患、好中球減少症、高コレステロール血症、肝機能障害、ショック、アナフィラキシー
調査方法	中央登録方式、全例調査
対象患者	製造販売後の一定期間、家族性寒冷自己炎症症候群（以下、「FCAS」）、マックル・ウェルズ症候群（以下、「MWS」）、又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患（以下、「NOMID」）を含む CAPS に対して本剤が投与されたすべての症例（製造販売後臨床試験終了症例を含む）。
実施期間	平成 23 年 12 月から令和 3 年 11 月
目標症例数	平成 30 年 12 月 31 日までに本剤が投与された全症例
観察期間	本剤投与開始より 2 年間。なお、製造販売後臨床試験にて、治験薬から市販品に切替えられた症例は、切替え日を投与開始日とする。投与開始 2 年後時点で本剤投与を継続している症例に対して 5 年後まで追跡調査を行う。
実施施設数	73 施設
収集症例数	95 例
安全性解析対象症例数	93 例
有効性解析対象症例数	88 例
備考	本調査は医薬品リスク管理計画が策定以前に開始された。

表 2 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験（国内第 III 相試験からの継続試験）	
目的	本剤の承認日以降、国内第 III 相試験を製造販売後臨床試験として継続実施し、主に安全性を評価する。
試験デザイン	オープンラベル試験
対象患者	FCAS、MWS 又は NOMID を含む CAPS を有する日本人患者
実施期間	平成 23 年 9 月から平成 24 年 2 月
用法・用量	原則、製造販売後臨床試験に移行時の用法・用量を継続する。
観察期間	承認日以降、本剤の市販品が当該医療機関で使用可能となるまで。
予定症例数	18 例
評価項目	本剤の承認日以降は、有害事象及び再燃の有無。
投与症例数	18 例
安全性解析対象症例数	18 例
有効性解析対象症例数	製造販売後臨床試験としての解析・評価は行っていない。
備考	本調査は医薬品リスク管理計画が策定以前に完了している。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

¹⁾ 令和 2 年 4 月 1 日付けで承認整理されたイラリス皮下注用 150 mg のデータも含まれる。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査（長期使用に関する調査）

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 33.3% (31/93 例)、副作用発現件数は 69 件であり、主な副作用（MedDRA 基本語別で 2 例以上）の発現状況は表 3 のとおりであった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、承認時までの国内第 III 相試験（48 週）における副作用発現割合 63.2% (12/19 例) を上回ることはなく、また、副作用の種類及び個々の副作用の発現割合に著しい違いはなかった。

表 3 使用成績調査における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数（発現割合%）	
感染症および寄生虫症	20	(21.5)
気管支炎	4	(4.3)
上咽頭炎	4	(4.3)
咽頭炎	4	(4.3)
皮膚感染	2	(2.2)
皮下組織膿瘍	2	(2.2)
上気道感染	7	(7.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	2	(2.2)
マックル・ウェルズ症候群	2	(2.2)

MedDRA/J version 23.1

なお、15 歳未満の症例における副作用発現割合は 31.4% (11/35 例) であり、15 歳以上の症例の副作用発現割合 34.5% (20/58 例) との間に大きな違いは認められなかった。15 歳未満の症例に 2 例以上発現した副作用は気管支炎（3 例、8.6%）及び咽頭炎（2 例、5.7%）であった。また、本調査に 4 歳未満の症例が 12 例含まれ、これらの症例における副作用発現割合は 50.0% (6/12 例)、発現した副作用は、気管支炎（2 例、16.7%）、ウイルス性胃腸炎、手足口病、口腔カンジダ症、咽頭炎、肺炎、マイコプラズマ性肺炎、RS ウイルス細気管支炎、扁桃炎、上気道感染、リンパ節炎、好中球減少症、下痢、発熱、白血球数増加及び肝酵素上昇（各 1 例、8.3%）であり、うち、重篤と判断された副作用は、肺炎及び好中球減少症（同一症例）、RS ウイルス細気管支炎及び発熱（同一症例）、リンパ節炎であった。4 歳未満の症例で副作用発現割合は高かったものの、症例数が 12 例と少なく、これらの症例における副作用発現状況から、新たな安全性上の懸念は認められないと判断した。

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現状況は表 4 のとおりであり、感染症（日和見感染を含む）の発現割合が 21.5% と高かったが、国内臨床試験で認められた SOC「感染症および寄生虫症」の副作用 36.8% (7/19 例) を上回ることはなく、重点調査項目について、特段の安全性上の懸念は認められなかったことから、新たな対応は不要と判断した。

表 4 重点調査項目とした副作用の発現状況

重点調査項目	発現症例数（発現割合）	
感染症（日和見感染を含む）※1	20	(21.5)
結核※2	0	(0)
重度の注射部位反応※3	1	(1.1)
悪性腫瘍※4	1	(1.1)
脱髄性疾患※5	0	(0)
好中球減少※6	1	(1.1)
高コレステロール血症※7	1	(1.1)
肝機能障害※8	5	(5.4)
ショック、アナフィラキシー※9	0	(0)

MedDRA/J version 23.1

各リスクの定義において、MedDRAを省略し、器官別大分類をSOC、高位グループ語をHLGT、高位語をHLT、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQ、他に分類されないはNECと略す。

- ※1：SOC「感染症および寄生虫症」、HLGT「真菌感染症」、「免疫不全症候群」、「マイコバクテリア感染症」、「ウイルス感染症」、HLT「トキソプラズマ感染」、「マイコバクテリア同定検査および血清学的検査」、PT日和見感染、トキソプラズマ血清学的検査陽性、易感染性亢進、プレバクテリウム感染のいずれかに該当する事象
- ※2：PT副腎結核、ウシ結核、先天性結核症、皮膚結核、播種性結核、耳結核、リンパ節結核、食道結核、肺結核、腎結核、脾臓結核、甲状腺結核、結核、膀胱結核、眼結核、泌尿生殖器結核、胸腔内リンパ節結核、末梢リンパ節結核、尿管結核、結核性腹膜炎、関節結核、骨結核、肝結核、女性生殖器結核、男性生殖器結核、消化器結核、中枢神経系結核、結核菌検査偽陽性、肺外結核、潜伏結核、珪肺結核、結核菌群検査陽性、結核菌群検査陰性、結核菌群検査、結核免疫、免疫再構築炎症反応症候群関連結核、腸結核、口腔結核のいずれかに該当する事象
- ※3：HLGT「投与部位反応」に該当する事象
- ※4：SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍」（狭義）に該当する事象
- ※5：PT多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、同心円性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、びまん性軸索周囲性脳炎、亜急性硬化性全脳炎、進行性多巣性白質脳症、低酸素性虚血性脳症、浸透圧性脱髄症候群、ビタミンB12欠乏、血管性脳症、ギラン・バレー症候群、ミラー・フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーのいずれかに該当する事象
- ※6：SMQ「造血障害による白血球減少症」に該当する事象
- ※7：SMQ「脂質異常症」（狭義）に該当する事象
- ※8：SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」、「肝臓に関連する凝固および出血障害」、PT抱合ビリルビン、尿中ビリルビン、ビリルビン尿、血中ビリルビン、便中ウロビリノーゲン増加、便中ウロビリノーゲン異常、便中ウロビリノーゲンのいずれかに該当する事象
- ※9：SMQ「アナフィラキシー反応」（狭義）、「血管浮腫」（狭義）、「重症皮膚副作用」（狭義）、HLGT免疫学のおよびアレルギー検査、PT血清病、血清病様反応、治療用製品交差反応、薬物特異性抗体陽性のいずれかに該当する事象

4.2. 製造販売後臨床試験（国内第III相試験からの継続試験）

本製造販売後臨床試験に移行した症例における副作用発現割合は38.9%（7/18例）であり、2例以上に発現した副作用は上咽頭炎（2例、11.1%）のみであった。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は82例139件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は110例173件、未知の非重篤な副作用は169例367件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA基本語別で総数5件以上の副作用の発現状況は表5のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、本剤以外の要因、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数※	症例数	件数※	症例数	件数※
合計	237	540	110	173	169	367
免疫系障害	10	10	8	8	2	2
血球貪食性リンパ組織球症	5	5	5	5	0	0
神経系障害	23	28	5	7	18	21
浮動性めまい	8	9	0	0	8	9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	50	11	15	14	35
咳嗽	5	10	0	0	5	10
鼻漏	4	11	0	0	4	11
胃腸障害	42	53	23	27	21	26
クローン病	5	5	5	5	0	0
悪心	5	5	0	0	5	5
嘔吐	7	7	1	1	6	6
肝胆道系障害	14	19	6	10	8	9
肝機能異常	5	7	2	4	3	3
皮膚および皮下組織障害	34	43	2	2	32	41
発疹	15	17	0	0	15	17
筋骨格系および結合組織障害	32	44	10	12	24	32
関節痛	10	11	1	1	9	10
筋肉痛	4	7	1	1	4	6
スチル病	5	5	5	5	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	66	93	17	21	51	72
倦怠感	13	18	2	5	11	13
疼痛	4	7	1	1	3	6
発熱	27	36	5	5	23	31
体調不良	5	5	1	1	4	4
臨床検査	61	88	14	15	48	73
C-反応性蛋白増加	22	23	1	1	21	22
リンパ球数減少	8	8	7	7	1	1
血清アミロイドA蛋白増加	6	6	0	0	6	6

MedDRA/J version 24.0

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて集計した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査（長期使用に関する調査）

有効性解析対象症例 88 例のうち、国内第 III 相試験から本剤を継続している症例を除く、新規症例 70 例において、完全寛解²⁾した症例割合は本剤投与 24 週後で 78.6% (55/70 例) であった。完全寛解後の再燃³⁾なし症例の割合は、24 週後で 100% (55/55 例)、48 週後で 96.4% (54/56 例)、74 週後で 91.8% (45/49 例)、104 週後で 98.1% (52/53 例) であった。また、新規症例における CRP (c-reactive protein、C 反応性蛋白) 及び SAA (serum amyloid A、血清アミロイド A) の推移は表 6 のとおりであった。承認時までの国内第 III 相試験において投与 24 週後に完全寛解した症

²⁾ 寛解の指標として、①医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価（なし、軽微、軽度、中等度、重度の 5 段階評価）、②皮膚疾患の評価（なし、軽微、軽度、中等度、重度の 5 段階評価）及び③CRP 又は SAA の測定値を用い、①及び②が軽微以下、かつ③CRP が 1 mg/dL 未満又は SAA が 10 µg/mL 未満の 3 つの指標すべてを満たした場合を完全寛解と定義した。

³⁾ 再燃の定義は、上述の①が軽度以上、又は①が軽微かつ②が軽度以上の場合で、かつ③の CRP が 3 mg/dL 超又は SAA が 30 µg/mL 超とした。

例割合は 94.7% (18/19 例)、このうち再燃が認められなかった症例割合は 77.8% (14/18 例) であり、患者背景等が異なることから直接比較は困難なものの、本調査結果は承認時までの有効性と大きな違いはないと判断した。

表 6 新規症例における CRP 及び SAA の推移

測定時点	CRP		SAA	
	症例数	平均±標準偏差 (mg/dL)	症例数	平均±標準偏差 (µg/mL)
開始時	65	3.81±3.32	50	295.9±355.5
24 週	68	0.80±1.32	55	36.1±81.5
48 週	64	1.04±1.83	51	58.2±169.2
74 週	62	0.71±1.00	50	44.5±95.8
104 週	59	0.99±2.09	41	92.9±241.7

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 19 件、研究報告は 1 件であった。その概要は表 7 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 7 主な措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 中核医薬品リスク管理計画 (Core RMP) に血小板減少症及び尿酸値上昇が重要な特定されたリスクに追加され、好中球減少症が重要な潜在的なリスクから重要な特定されたリスクに変更された (平成 23 年 10 月)。 ② 企業中核データシート (CCDS) に好中球数減少が追記された (平成 24 年 1 月)。 ③ 投与対象となる CAPS 患者の年齢区分が 4 歳から 2 歳に変更されたことにより、CCDS の記載が変更となった (平成 24 年 6 月)。 ④ 海外で実施中の臨床試験において、プラセボに品質上の問題が認められたため、該当 2 バッチの治験薬の回収が行われた (平成 25 年 3 月)。 ⑤ Core RMP の重要な潜在的なリスクからベンジルアルコール毒性が削除された (平成 25 年 3 月)。 ⑥ Core RMP において日和見感染が重要な潜在的なリスクから重要な特定されたリスクに変更され、CCDS に日和見感染の例として、アスペルギルス、非定型抗酸菌感染及び带状疱疹が追記され、米国添付文書 (USPI) に日和見感染に関する記載が追記された (3 件)。 ⑦ CCDS に 2 歳以下の CAPS 患者を対象とした海外臨床試験の結果が追記された (平成 27 年 5 月)。 ⑧ Core RMP の重要な潜在リスクから重度の注射部位反応及びリンパ性臓器毒性が削除された (平成 27 年 9 月)。 ⑨ 効能追加に伴い CCDS が改訂された (平成 28 年 4 月)。 ⑩ Core RMP において重要な特定されたリスクから血小板減少症、重要な潜在リスクから回転性めまいめまいが削除された (平成 28 年 4 月)。 ⑪ 欧州医薬品庁 (EMA) によって体重増加のシグナルが特定された (平成 28 年 7 月)。 ⑫ USPI の本剤投与中の患者における不活化抗原を用いたワクチン接種の反応に対する影響に関する記載が変更された (平成 28 年 8 月)。
------	--

表7 主な措置報告及び研究報告の概要（続き）

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ⑬ 欧州における全身型若年性特発性関節炎に係る効能追加時に、過去にカナキヌマブに子宮内曝露された新生児に対する生ワクチン投与のリスク評価に対するファーマコビジランス リスク評価委員会コメントが発出され、欧州製品概要 (SmPC) に潜在的リスクとして追記された (2件)。 ⑭ HIV 関連アテローム性動脈硬化症及び心血管リスクに関する医師主導治験が米国食品医薬品局により中止された (平成 29 年 9 月)。 ⑮ USPI に重度の過敏性反応が発生した場合の対応が追記された (令和 2 年 7 月)。 ⑯ SmPC に好酸球数増加及び全身症状を伴う薬物反応が追記された (令和 3 年 4 月)。
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① インターロイキン阻害薬を投与したリウマチ性疾患患者における重篤な感染症、日和見感染症、発癌リスクの増加に関する報告 (令和元年 11 月)
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤のクリオピリン関連周期性症候群に係わる承認条件については、製造販売後に本剤投与症例の全例登録による製造販売後調査が実施され、本剤の安全性及び有効性が検討されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上