

canakinumab (genetical recombination) (JAN)

**カナキヌマブ (遺伝子組換え)**ヒト型抗ヒトIL-1 $\beta$ モノクローナル抗体製剤

399

**【基本電子添文】 イラリス皮下注射液2025年3月改訂**

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方], [保険通知] 《イラリス皮下注用150mg 2011.09.26承認》

イラリス Ilaris 皮下注射液150mg (ノバルティス)

【組成】 [注射液]：1バイアル (1mL) 中150mg (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)。pH：6.2～6.8 浸透圧：350～450mOsm/kg

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

【効能・効果】 ①次のクリオピリン関連周期性症候群 ①a家族性寒冷自己炎症症候群 ①bマックル・ウェルズ症候群 ①c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) ③TNF受容体関連周期性症候群 ④既存治療で効果不十分な次の疾患 ④a家族性地中海熱 ④b全身型若年性特発性関節炎 ④c成人発症スチル病

【効能関連注意】 ①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 ②全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病 ②a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 ②b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。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

【用法・用量】 カナキヌマブ (遺伝子組換え) として ①クリオピリン関連周期性症候群：体重40kg以下の患者には1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを8週ごとに皮下注。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。症状に応じて1回投与量の増減を検討する ②高IgD症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)：体重40kg以下の患者には1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週ごとに皮下注。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 ③TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱：体重40kg以下の患者には1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週ごとに皮下注。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及び成人発症スチル病：1回4mg/kgを、4週ごとに皮下注。1回最高

用量は300mgとする

【用法関連注意】 ①効能共通 ④a至適用量は患者の体重及び臨床症状によって異なり、投与量は患者ごとに設定する必要がある ⑥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 ⑦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：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、次を参考に投与量の増量を行う (臨床成績①a②参照) ①aクリオピリン関連周期性症候群の場合 ⑦初回投与 (2mg/kg又は150mgを1回皮下注) (1)初回投与で臨床症状が寛解<sup>※1</sup>した場合：維持用量1回2mg/kg又は150mgを8週ごとに皮下注。維持用量で8週以内に再燃<sup>※2</sup>した場合は①(1)(a)へ (2)初回投与で臨床症状が寛解<sup>※1</sup>しなかった場合は①へ ①初回投与後7日以内に追加投与 (4mg/kg又は300mgを1回皮下注) (1)追加投与後に臨床症状が寛解<sup>※1</sup>した場合 (a)維持用量：1回4mg/kg又は300mgを8週ごとに皮下注。8週以内に再燃<sup>※2</sup>した場合は(b)へ (b)維持用量：1回6mg/kg又は450mgを8週ごとに皮下注。8週以内に再燃<sup>※2</sup>した場合は(c)へ (c)維持用量：1回8mg/kg又は600mgを8週ごとに皮下注 (最高用量)。8週以内に再燃<sup>※2</sup>した場合は(d)へ (d)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8mg/kg又は600mgまでの間で適宜調節する (2)追加投与後に臨床症状が寛解<sup>※1</sup>しなかった場合：追加投与後7日以内に追加投与4mg/kg又は300mgを1回皮下注。その場合の維持用量は①(1)(c)へ。<sup>※1</sup>：国内臨床試験における寛解の基準 (次の(ア)～(ウ)をすべて満たす場合) (ア) (臨床的寛解) 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価<sup>※</sup>が軽微以下 (イ) (臨床的寛解) 皮膚疾患の評価<sup>※</sup>が軽微以下 (ウ) (血清学的寛解) CRPが10mg/L (=1mg/dL) 未満又はSAAが10mg/L (=10 $\mu$ g/mL) 未満。<sup>※2</sup>：国内臨床試験における再燃の基準 (次の(ア)、(イ)をすべて満たす場合) (ア) (臨床的再燃) 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価<sup>※</sup>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<sup>※</sup>が軽微かつ皮膚疾患の評価<sup>※</sup>が軽度以上 (イ) (血清学的再燃) CRPが30mg/L (=3mg/dL) 超又はSAAが30mg/L (=30 $\mu$ g/mL) 超。<sup>※</sup>：評価基準；なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階 ⑥高IgD症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) の場合 ⑦初回投与 (2mg/kg又は150mgを1回皮下注) (1)初回投与で臨床症状が寛解<sup>※3</sup>した場合：維持用量1回2mg/kg又は150mgを4週ごとに皮下注。維持用量で4週以内に再燃<sup>※4</sup>した場合は①へ (2)初回投与で臨床症状が寛解<sup>※3</sup>しなかった場合は①へ ①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回皮下注)。維持用量：1回4mg/kg又は300mgを4週ごとに皮下注 (1)追加投与後に臨床症状が寛解<sup>※3</sup>した場合：維持用量1回4mg/kg又は300mgを4週ごとに皮下注。維持用量で4週以内に再燃<sup>※4</sup>した場合は①(2)(a)へ (2)追加投与後に臨床症状が寛解<sup>※3</sup>しなかった場合 (a)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回皮下注) (b)維持用量：1回6mg/kg又は450mgを4週ごとに皮下注 (最高用量) ③TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱の場合 ⑦初回投与 (2mg/kg又は150mg

を1回皮下注)で臨床症状が寛解<sup>※3</sup>した場合:維持用量1回2mg/kg又は150mgを4週ごとに皮下注。維持用量で4週以内に再燃<sup>※4</sup>した場合は④(1)へ ④初回投与で臨床症状が寛解<sup>※3</sup>しなかった場合 (1)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回皮下注) (2)維持用量:1回4mg/kg又は300mgを4週ごとに皮下注(最高用量)。<sup>※3</sup>:臨床試験における寛解の基準(次の(a),(b)をすべて満たす場合)(a)(臨床的寛解)医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価<sup>※</sup>が軽微以下 (b)(血清学的寛解)CRPが10mg/L以下又はベースラインと比べ70%以上の減少。<sup>※4</sup>:臨床試験における再燃の基準(次の(a),(b)をすべて満たす場合)(a)(臨床的再燃)医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価<sup>※</sup>が軽度以上 (b)(血清学的再燃)CRPが30mg/L(=3mg/dL)以上。<sup>※</sup>:評価基準:なし,軽微,軽度,中等度,重度の5段階

**【警告】** ①本剤により,敗血症を含む重篤な感染症等が現れることがあり,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投与する。また,本剤において,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,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(警告②,禁忌①,重要な基本的注意①②⑥,特定背景関連注意①③④,重大な副作用③参照) 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(警告①,禁忌①,重要な基本的注意①②,特定背景関連注意①③④,重大な副作用③参照) 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

**【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〕(警告①②,重要な基本的注意①②,特定背景関連注意①③④,重大な副作用③参照) ②活動性結核の患者〔症状が悪化するおそれがある〕(重要な基本的注意③,特定背景関連注意①⑥参照) ③本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【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,投与中は感染症の発現,再発及び増悪に十分注意する(警告①②,禁忌①,特定背景関連注意①③④,重大な副作用③参照) 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,投与中は患者の状態を十分に観察する(警告①②,禁忌①,特定背景関連注意①③④,重大な副作用③参照) ③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 $\gamma$ 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。また,投与中も,胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し,患者に対し,結核を疑う症状(持続する咳,体重減少,発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう説明する。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(禁忌②,特定背景関連注意①⑥参照) ④本剤により好中球減少が現れることがあるので,初回投与前,概ね投与1ヵ月後,及びその後投与中は定期的に好中球数を測定する(重大な副作用⑥参照) 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。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 ⑥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(警告①参照) ⑦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。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によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので,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(特定背景関連注意①③参照) ⑨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 ⑩マスターセルバンク作製時において,培地成分の一部としてヒト血清アルブミン及びヒト血清トランスフェリンを使用しているが,最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分のうち,ヒト血清アルブミンの原血漿に対してC型肝炎ウイルス(HCV)に対する核酸増幅検査を実施している。原血漿を対象としたその他の核酸増幅検査は実施していないが,血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に,これらヒト血液由来成分及びカナキスマブ(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。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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者:感染症が悪化するおそれがある(警告①②,禁忌①,重要な基本的注意①②,重大な副作用③参照) ③結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者:結核の診療経験がある医師に相談する。結核を活動化させるおそれがある。次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(禁忌②,重要な基本的注意③参照) ④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 ⑤結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者 ⑥インターフェロン $\gamma$ 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 ⑦結核患者との濃厚接触歴を有する患者 ⑧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(警告①②,禁忌①,重要な基本的注意①②,重大な副作用③参照) ⑨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(警告①②,禁忌①,重要な基本的注意①②,重大な副作用③参照) ⑩B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):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（重要な基本的注意③参照）**②妊婦**：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。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 **③授乳婦**：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。動物実験（マウス）でマウス抗マウスIL-1 $\beta$ 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 **④小児等**：低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性及び有効性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない **⑤高齢者**：一般に生理機能が低下しているのに注意する

**【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 $\beta$ 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 $\beta$ 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

**併用注意**

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

**【副作用】** 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

**①重大な副作用** **①重篤な感染症**（12.7%）：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現れることがある（警告**①②**、禁忌**①**、重要な基本的注意**①②**、特定背景関連注意**①a③c④**参照） **②好中球減少**（頻度不明）：（重要な基本的注意**④**参照）

**②その他の副作用**

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症	鼻咽頭炎	胃腸炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染、咽頭炎、尿路感染	気管支炎、ウイルス感染、扁桃炎、鼻炎、耳感染、外陰部腫カンジダ症、下気道感染、肺感染
神経系		頭痛	回転性めまい
過敏症	過敏症反応		
皮膚	注射部位反応		
消化器		口内炎、下痢	腹痛
肝臓		AST・ALT上昇	
血液		白血球数減少	血小板数減少
その他			体重増加

**【適用上の注意】** **①**薬剤調製時の注意：投与前の準備 **②**投与液量一覧表（添付文書参照）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 **③**投与前に冷蔵庫から

取り出し室温に戻しておく。また、バイアルを振ったり、上下を逆にしない **④**薬剤投与時の注意 **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 **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 **④**採取後、27ゲージの注射針を用いて皮下注する **⑤**瘢痕組織への投与を避ける **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 **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 **【その他の注意】** 臨床使用に基づく情報 **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 **【取扱い上の注意】** 外箱開封後は遮光して保存する **【保存等】** 2～8℃に保存。有効期間：36ヵ月 **【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 **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、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。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

**【薬物動態】** 血中濃度 **①**健康成人での成績 **②**日本人健康成人男子に150mg又は300mg（各6例）を皮下注時、血清中濃度は投与後5日目に最高となり、消失半減期は約26日

	150mg	300mg
C <sub>max</sub> （ $\mu$ g/mL）	16.9 $\pm$ 2.62	34.1 $\pm$ 6.09
T <sub>max</sub> （day）	5 [5~10]	5 [2~5]
AUC <sub>0~inf</sub> （ $\mu$ g $\cdot$ day/mL）	663 $\pm$ 79.6	1,300 $\pm$ 275
T <sub>1/2</sub> （day）	26.3 $\pm$ 2.02	26.9 $\pm$ 8.23
CL/F（L/day）	0.229 $\pm$ 0.0319	0.238 $\pm$ 0.0421
V <sub>z</sub> /F（L）	8.70 $\pm$ 1.34	8.92 $\pm$ 1.64

T<sub>max</sub>：中央値 [最小～最大]

**③**日本人健康成人男子に静注時のクリアランス（CL）は0.160～0.174L/day、定常状態での分布容積（V<sub>ss</sub>）は5.44～5.77L。150mg～300mgの皮下注時又は0.30～10.0mg/kgの静注時、AUC及びC<sub>max</sub>は用量に比例して増加（承認された投与経路は皮下注で、1回最高用量は600mg） **④**患者での成績 **①**クリオピリン関連周期性症候群患者 **②**母集団薬物動態-薬力学解析よりベイズ推定したD2308試験の日本人患者（平均体重：28.8kg）のCL及びV<sub>ss</sub>は0.0915  $\pm$  0.048L/day及び2.45  $\pm$  1.15L **③**外国人成人患者に150mgを皮下注時、血清中濃度は投与後約7日目に最高となり、消失半減期は約26日。また、皮下注時のバイオアベイラビリティは約67%。4～17歳の外国人患者に2mg/kg又は150mgを皮下注時、血清中濃度は投与後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。母集団薬物動態-薬力学解析の結果、本剤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 **④**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:日本人及び外国人患者から得られた血清中濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施。本剤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V<sub>ss</sub>の母集団平均値はそれぞれ0.14L/day及び4.96L。日本人と外国人で本剤の薬物動態は同様

◎全身型若年性特発性関節炎患者:日本人及び外国人患者から得られた血清中濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施。本剤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。日本人患者(体重33kg)のCL及びV<sub>ss</sub>の母集団平均値は0.079L/day及び2.95L。日本人と外国人で本剤の薬物動態は同様

④成人発症スチル病患者:全身型若年性特発性関節炎患者の母集団薬物動態モデルを用いて,日本人及び外国人の成人発症スチル病患者から得られた血清中濃度から薬物動態パラメータのシミュレーションを行った。日本人成人発症スチル病患者(平均体重57.2kg)のCL及びV<sub>ss</sub>の母集団薬物動態モデルからの推定値の平均値は0.201L/day及び6.16L。日本人と外国人で本剤の薬物動態は同様。また,全身型若年性特発性関節炎患者及び成人発症スチル病患者の薬物動態は同様

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験

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)

④国内第Ⅲ相試験: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)を対象とした非盲検,非対照試験(D2308試験)で,体重40kg以下の患者には1回2mg/kg,体重40kgを超える患者には1回150mgを皮下注射し,寛解が得られない場合又は投与後8週以内に再燃がみられた場合は1回2mg/kg又は150mgずつ増量して投与。ただし,1回最高用量は8mg/kg又は600mgとした

⑦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)及び100%(19/19),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)及び84.2%(16/19)。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

①副作用は19例中12例(63.2%)に認められた。主な副作用は鼻咽頭炎(3例,15.8%),蕁麻疹,口内炎(各2例,10.5%)(用法関連注意②参照)

⑥外国第Ⅱ相試験: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)を対象とした非盲検,非対照試験(A2102試験)で,初回投与時及び再燃時に16歳未満の患者(5例)には1回2mg/kg,16歳以上の患者には1回150mgを皮下注射

⑦16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)で寛解。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

①副作用は34例中13例(38.2%)に認められた。主な副作用は回転性めまい,多汗症,発疹(各2例,5.9%)

◎外国第Ⅲ相試験:マックル・ウェルズ症候群患者35例を対象としたD2304試験で,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を皮下注射(非盲検期)。この初回投与で寛解した患者に対して,8週以降は体重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週ごとに再燃がみられるまで投与(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週ごとに投与(非盲検期)

⑦初回投与後8週以内に97.1%(34/35)の患者が寛解。二重盲検期の24週以内に本剤群全例(15例)で再燃がみられなかったのに対し,プラセボ群では81.3%(13/16)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。また,初回投与後8日以内にCRP及びSAAの低下がみられた

④非盲検期(0~8週)の副作用は35例中12例(34.3%)に認められた。主な副作用は体重増加(3例,8.6%),無力症,気管支炎(各2例,5.7%)。二重盲検期(8~32週)の副作用は本剤群で15例中7例(46.7%)に認められた。主な副作用は鼻咽頭炎,尿路感染(各2例,13.3%)。非盲検期(32週以降)の副作用は31例中9例(29.0%)に認められた。主な副作用は下痢(2例,6.5%)

④外国第Ⅲ相試験: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例を対象とした非盲検,非対照試験(D2306試験)を実施。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1回2mg/kg,体重40kgを超える患者には1回150mgを8週ごとに皮下注射,再燃がみられた場合には1回最高用量として8mg/kg又は600mgまで漸増し,6ヵ月~最長2年間投与

⑦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)。また,治療未経験例では78.0%(85/109)の患者が初回投与後21日以内に寛解

①副作用は166例中52例(31.3%)に認められた。主な副作用は頭痛(6例,3.6%),回転性めまい,口唇乾燥,妊娠時の薬物曝露,体重増加,皮膚乾燥(各3例,1.8%)

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

国際共同第Ⅲ相試験: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)を対象としたN2301試験で,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週ごとに再燃がみられるまで投与し(二重盲検期:最大16週間),寛解が得られない場合は本剤1回2mg/kg又は150mgずつ増量投与。ただし,1回最高用量は本剤4mg/kg又は300mg

①16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<sup>※1</sup>が得られ,かつ16週間の投与中に新たな再燃<sup>※2</sup>が認められなかった患者の割合)を次表に示す。本剤群における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。<sup>※1</sup>: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日後に次の2つの条件を満たした場合,index flareの寛解とした(1)臨床的寛解:医師による全般評価が軽微以下(2)血清学的寛解:CRPが正常範囲内(10mg/L以下)又はベースラインと比べ70%以上の減少。<sup>※2</sup>: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(1)臨床的再燃:医師による全般評価が軽度以上(2)血清学的再燃:CRP 30mg/L以上

疾患	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差

			[95%CI] #1, p値#2
HIDS/MKD	35% (13/37例)	6% (2/35例)	29% [6, 50], p=0.0020
TRAPS	45% (10/22例)	8% (2/24例)	37% [8, 61], p=0.0050
crFMF	61% (19/31例)	6% (2/32例)	55% [31, 73], p<0.0001

#1：正確な信頼区間。#2：Fisher's exact検定

⑥HIDSでは、二重盲検期の副作用は本剤を投与された68例中21例(30.9%)に認められた。主な副作用は注射部位反応(4例, 5.9%), 下痢及び外陰部腔カンジダ症(各3例, 4.4%), 上腹部痛, 発熱, 中耳炎, 頭痛(各2例, 2.9%)。TRAPSでは、二重盲検期の副作用は本剤を投与された43例中14例(32.6%)に認められた。主な副作用は注射部位反応(4例, 9.3%), 鼻咽頭炎(3例, 7.0%)。crFMFでは、二重盲検期の副作用は本剤を投与された58例中19例(32.8%)に認められた。主な副作用は注射部位反応(6例, 10.3%), 上気道感染, 頭痛(各3例, 5.2%) (用法関連注意②参照) ③全身型若年性特発性関節炎

④国内第Ⅲ相試験：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)を対象とした非盲検, 非対照試験(G1301試験)で、本剤1回4mg/kg(最高用量は300mg)を4週ごとに非盲検下で皮下注 ⑦8週後のadapted ACR pediatric 30を達成した患者の割合は100%(19/19例)。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) ①副作用は19例中13例(68.4%)に認められた。主な副作用は注射部位反応(3例, 15.8%), 肝機能異常, 咽頭炎, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(各2例, 10.5%) ⑥外国第Ⅲ相試験(プラセボ対照単回投与試験)：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)を対象とした二重盲検比較試験(G2305試験)で、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注 ⑦15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) ①副作用は本剤群で43例中5例(11.6%)に認められた。本剤群で認められた副作用は、気管支肺炎, 斑状丘疹状皮疹, 食食細胞性組織球症, 肝炎, 好中球減少症, 白血球減少症, アレルギー性浮腫, 頭痛, 水痘, 浮動性めまい, 癢痒症(各1例, 2.3%) ⑥外国第Ⅲ相試験(ランダム化投与中止試験)：全身型若年性特発性関節炎患者を対象としたG2301試験で、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週ごとに皮下注(非盲検期)。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週ごとに皮下注(二重盲検期) ⑦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)。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(層別ログランク検定, 片側p値=0.0032, 有意水準は片側2.5%)。Kaplan-Meier法で推定した再

燃しなかった被験者の割合(%)は添付文書の図参照, リスク数はパート2開始時からの日数別(本剤群, プラセボ群の順)に、1日(50, 50), 85日(39, 38), 169日(32, 23), 253日(21, 11), 337日(11, 5), 421日(8, 4), 505日(3, 1), 589日(2, -), 617日(1, -) ④パート1(非盲検期)の副作用は177例中30例(16.9%)に認められた。主な副作用は、食食細胞性組織球症(4例, 2.3%), 頭痛(3例, 1.7%)。パート2(二重盲検期)の副作用は本剤群で50例中13例(26.0%)に認められた。主な副作用は、上気道感染(3例, 6.0%) ④成人発症スチル病 国内第Ⅲ相試験：成人発症スチル病患者14例を対象とした非盲検, 非対照試験(G1302試験)で、本剤1回4mg/kg(最高用量は300mg)を4週毎に非盲検下で皮下注 ①有効性の主要解析対象11例において、副腎皮質ステロイド薬の増量又は静注をすることなく8週時点でadapted ACR 30を達成した患者の割合〔95%信頼区間〕は、54.5%(6/11例)[20.6, 88.5]と、95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値有効率40%を下回った(正規近似による割合の検定, 片側p値=0.249)。なお、本剤を投与した全例(14例)におけるadapted ACR 30を達成した患者の割合は28週, 48週時点でそれぞれ75.0%(9/12例), 81.8%(9/11例)。また、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28週, 48週時点でそれぞれ58.3%(7/12例), 54.5%(6/11例) ⑥投与48週時点で副作用は14例中7例(50.0%)に認められた。2例以上で発現した副作用は帯状疱疹(2例, 14.3%) 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は、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 ②IL-1β阻害作用：ヒトIL-1βに結合(解離定数：約40pmol/L)し、ヒトIL-1βとヒトIL-1受容体との結合を阻害 ③in vitroにおける薬理活性：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でのIL-8のプロモーター活性を抑制 ④in vivoにおける薬理活性：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。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。更に、ヒトIL-1βにより誘発されるラットの発熱を単回静注で抑制 ⑤その他の作用：in vitroでヒト混合リンパ球反応でのT細胞増殖を阻害しなかった

【性状】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<sub>2196</sub>H<sub>3387</sub>N<sub>587</sub>O<sub>669</sub>S<sub>16</sub>;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<sub>1030</sub>H<sub>1596</sub>N<sub>274</sub>O<sub>336</sub>S<sub>5</sub>;分子量：23,353.65)2分子で構成される糖蛋白質

【備考】再審査期間中〔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)について2016年12月19日から10年。既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎について2018年7月2日から10年。既存治療で効果不十分な成人発症スチル病について2025年3月27日から10年〕

【保険通知】平成30年7月2日保医発0702第1号 医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項について イラリス皮下注用150mg, 同皮下注射液150mg (1)本製剤の全身型若年性特発性関節炎への使用に当たっては、原則として他

の生物製剤で効果不十分な場合に本製剤の使用を検討すること  
(2) 本製剤の全身型若年性特発性関節炎への投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること

- ①他の生物製剤として使用していた薬剤の品名及び使用期間
- ②本製剤の投与が必要と判断した理由