

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資料は医薬品リスク管理計画に
基づき作成された資料です

成人発症スチル病
(Adult-Onset Still's Disease: AOSD) 治療における
**イラリス® 皮下注射液150mgの
使用指針**
2025年4月版

ヒト型抗ヒトIL-1 β モノクローナル抗体 薬価基準収載

イラリス® 皮下注射液 カナキヌマブ(遺伝子組換え)
150mg 注射液

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 注意一医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。また、本剤の投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2、2.1、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 1.2 敗血症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な感染症の患者[感染症が悪化するおそれがある。][1.1、1.2、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 2.2 活動性結核の患者[症状が悪化するおそれがある。][8.3、9.1.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

使用指針作成にあたって

本使用指針は、成人発症スチル病(Adult-Onset Still's Disease: AOSD)の治療にあたり、イラリス®皮下注射液150mg〔以下、イラリス〕〔一般名：カナキヌマブ(遺伝子組換え)〕の使用を適切に行うことで、その効果を引き出し、安全性に係るリスクを極力軽減させることを目的として作成いたしました。

イラリスを処方する際には、後述する的確な鑑別診断を行った上で診断を確定し、治療中には投薬時の反応や感染症の併発等に十分な注意を払い、安全性の確保を最優先に治療を行っていただきたいと思います。

国内における使用経験は限られており、いまだ明らかになっていない問題が生じる可能性もあります。本使用指針を十分に理解した上で、イラリスによる治療を行っていただきますようお願いいたします。

監修：渥美 達也 (北海道大学大学院医学院・医学研究院 免疫・代謝内科学教室 教授)

三村 俊英 (埼玉医科大学医学部 リウマチ膠原病科 教授)

金子 祐子 (慶應義塾大学 リウマチ・膠原病内科 教授)

川上 純 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 リウマチ・膠原病内科学分野 教授)

4. 効能又は効果(抜粋)

既存治療で効果不十分な下記疾患

○成人発症スチル病

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

目次

はじめに	3
1. 成人発症スチル病(AOSD)の名称と分類・診断	4
2. AOSDにおけるIL-1 β の役割	5
3. イラリスの作用機序	6
4. イラリスの効能又は効果と用法及び用量	7
5. 安全性に関する検査・測定項目と注意事項等	8
6. 注意を要する患者への投与	11
7. その他の留意点	11
8. マクロファージ活性化症候群(MAS)について	12
9. 参考資料	13
(1)投与方法	13
(2)投与液量一覧表	14
(3)国内臨床試験成績(第Ⅲ相/G1302試験)	15
(4)海外臨床試験成績(第Ⅱ相/GDE01T試験)	21
参考文献	27

はじめに

イラリスは、ノバルティス社が創製したヒトIL-1 β に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体〔一般名：カナキマブ(遺伝子組換え)〕製剤です。米国及び欧州では2009年にクリオピリン関連周期性症候群(CAPS)の治療薬として承認され、日本においても2011年9月に同治療薬として承認されました。2016年12月には既存治療で効果不十分な家族性地中海熱(FMF)、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)及び高IgD症候群(HIDS)(メバロン酸キナーゼ欠損症(MKD))の3疾患の効能又は効果が追加されました。2018年7月には、既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎(SJIA)に対して、さらに、2025年3月には既存治療で効果不十分な成人発症スチル病(AOSD)に対する効能又は効果が追加されました。

イラリスは、IL-1 β を抑制する薬剤であり、適正使用と安全性の確保を十分に行う必要のある薬剤です。このため、本剤の警告には、「1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。」と記載されています。

さらに、イラリスは、下記要件をすべて満たす施設でのみ使用が可能となります。

1. 重篤な感染症、アナフィラキシー等に対する緊急処置が実施可能な医療機関であること
2. 上記の医師要件に示す専門的知識及び経験のある医師が在籍すること

この使用指針では、安全性に関する検査・測定項目と注意事項や、注意を要する患者への投与など、本剤の適正使用に必要な情報を記載しています。本剤の使用に際しては、最新の電子添文並びにこの使用指針をご参照いただきますようお願いいたします。

CAPS: Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome, FMF: Familial Mediterranean Fever

TRAPS: TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome, HIDS: Hyper IgD Syndrome/MKD: Mevalonate Kinase Deficiency

SJIA: Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, AOSD: Adult-Onset Still's Disease

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈家族性地中海熱〉

5.1 コルヒチンによる適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

1. 成人発症スチル病(AOSD)の名称と分類・診断

(1) 名称

スチル病の名称は、1897年に小児科医Stillが関節炎に発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫などの全身症状を伴う小児例を報告したことに由来します。小児におけるスチル病は現在、全身型若年性特発性関節炎(SJIA)として分類されています。一方、1971年にはBywatersがスチル病と同様の病像を示す成人症例の存在を報告し¹⁾、以降は成人発症スチル病(AOSD)の呼称が用いられてきました。なお、成人期以降のSJIAと、AOSDとを併せて成人スチル病とする呼称も用いられていましたが、現在、日本では16歳以降になってもSJIAとし、AOSDと区別するようになりました。また、近年海外ではAOSDとSJIAを同一の疾患として取り扱うべきではないかとの議論がなされています。

(2) 分類・診断

AOSDの症状は発熱、関節痛、咽頭痛など非特異的であり、疾患特異的なマーカーも見出されていません。AOSDの診断には、Yamaguchiら²⁾による分類基準が国際的に用いられており、指定難病54の診断基準に採用されています。また、血清フェリチン上昇が診断の参考となるとされています³⁾。

成人発症スチル病の診断基準(指定難病54)⁴⁾

大項目	1) 39℃以上の発熱が1週間以上続く 2) 関節症状が2週間以上続く 3) 定型的な皮疹 4) 80%以上の好中球増加を伴う白血球増多(10,000/mm ³ 以上)
小項目	1) 咽頭痛 2) リンパ節腫瘍あるいは脾腫 3) 肝機能障害 4) リウマトイド因子陰性及び抗核抗体陰性
除外項目	1) 感染症(特に敗血症、伝染性単核球症) 2) 悪性腫瘍(特に悪性リンパ腫) 3) 膠原病(特に結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ)

大項目の2項目以上を含む5項目以上に該当し、除外項目を認めないものをAOSDと分類する。

1) Bywaters, E.G.: Still's disease in the adult. Ann. Rheum. Dis. 1971; 30(2): 121-133

2) Yamaguchi M. et al: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J. Rheumatol. 1992; 19(3): 424-430

3) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班：成人スチル病診療ガイドライン2017年版[2023年Update]

4) 難病情報センター. 成人発症スチル病(指定難病54) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/282>

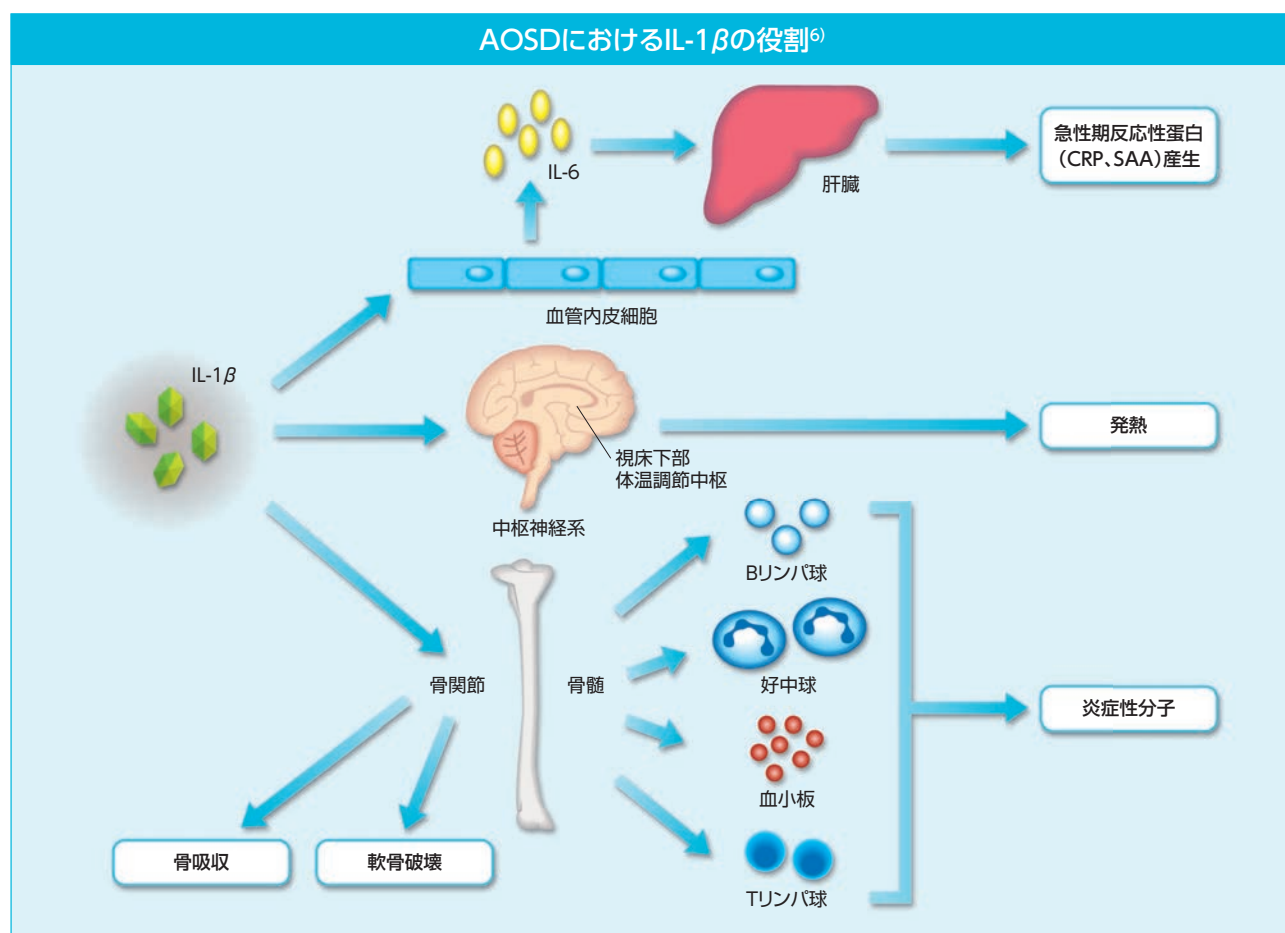
2. AOSDにおけるIL-1 β の役割

AOSDの発症原因は不明ですが、遺伝的要因を背景に感染症等の環境因子がトリガーとなってマクロファージ等の自然免疫系細胞が活性化し、サイトカインが過剰産生されることにより全身性炎症が惹起されると考えられています⁵⁾。

IL-1 β は、生理的には炎症反応を引き起こす重要なサイトカインであり、AOSDの病態形成においても重要な役割を果たすものと考えられます⁶⁾。

【IL-1 β の作用】

- ▶ **中枢神経系** : 発熱、頭痛、食思不振、行動量の減少。
- ▶ **骨髄組織** : 骨吸収、軟骨破壊及び免疫細胞の産生と活性化、末梢血白血球の増加。
- ▶ **肝臓** : IL-6とともに肝細胞に作用し、急性期反応蛋白であるCRPやSAAを産生。
IL-6の産生促進。
- ▶ **血管内皮細胞** : 活性化を促進。接着因子やHLA class I 分子の発現の促進。



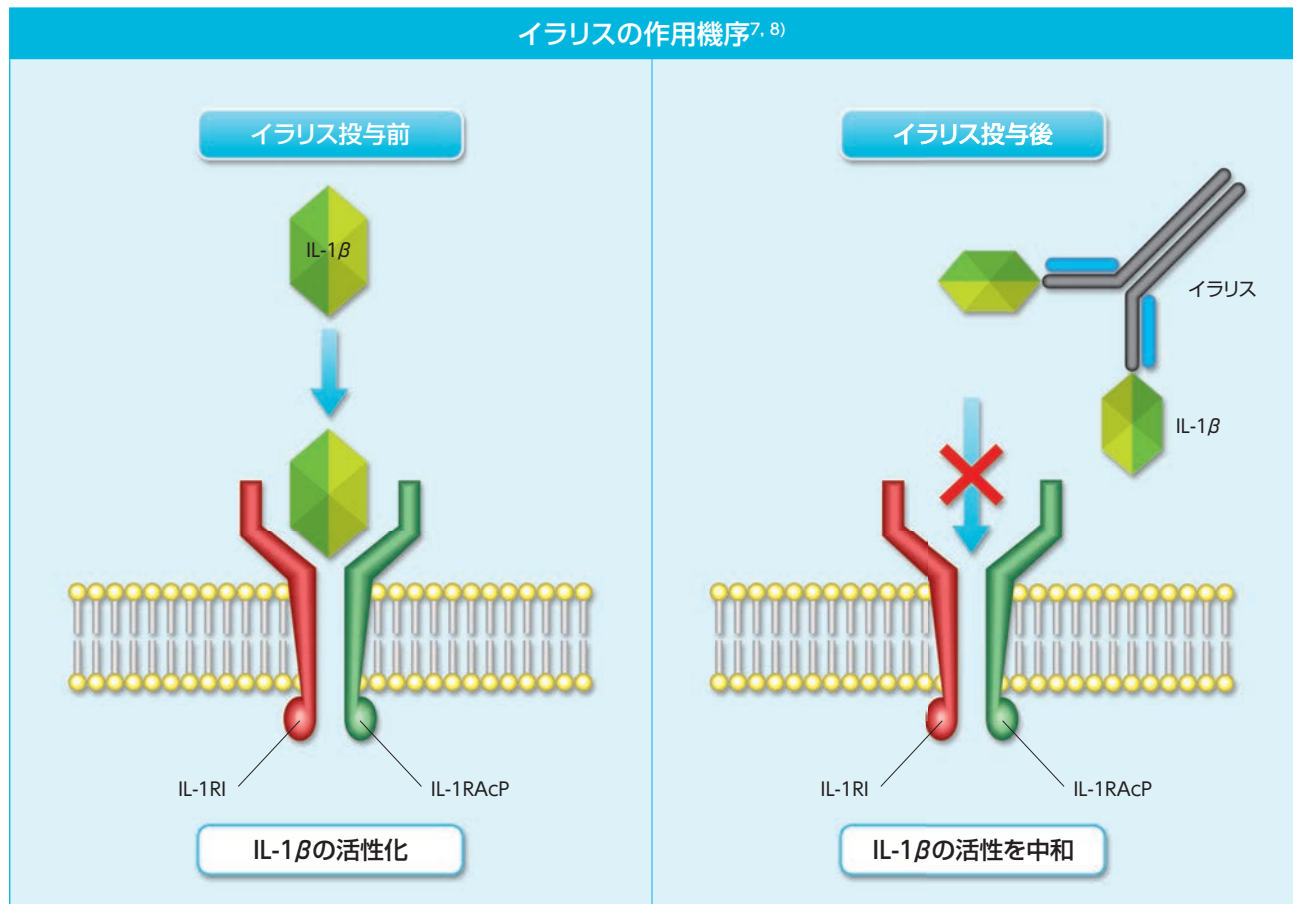
文献6)より改変

5) Feist, E. et al.: Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. Nat. Rev. Rheumatol. 2018; 14(10): 603-608

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

3. イラリスの作用機序

イラリスはIL-1 β に結合してIL-1 β の受容体への結合を阻害し、その活性を中和することにより、IL-1 β の持続的な過剰産生による慢性的な炎症反応や炎症による進行性の組織障害を抑制します。



IL-1RI : I 型インターロイキン-1受容体
IL-1RAcP : インターロイキン-1受容体関連タンパク

文献7, 8)より改変

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

4. イラリスの効能又は効果と用法及び用量

イラリス皮下注射液150mg電子添文 2025年3月改訂(第3版)より抜粋

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 全身型若年性特発性関節炎
- 成人発症スチル病

5. 効能又は効果に関連する注意

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

(1) 効能又は効果

2025年3月に「既存治療で効果不十分な成人発症スチル病」の効能が追加されました。

本効能に関しては、以下の効能又は効果に関連する注意が設定されています。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

イラリス皮下注射液150mg電子添文 2025年3月改訂(第3版)より抜粋

6. 用法及び用量

〈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4mg/kgを、4週毎に皮下投与する。1回最高用量は300mgとする。

(2) 用法及び用量

本剤として1回4mg/kgを、4週毎に皮下投与します。1回最高用量は300mgであり、体重75kg以上の患者では1回投与量は300mgとなります(P.14の投与液量一覧表を参照してください)。

5. 安全性に関する検査・測定項目と注意事項等

イラリス皮下注射液150mg電子添文 2025年3月改訂(第3版)より抜粋

1. 警告

- 1.1 本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。また、本剤の投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。
[1.2、2.1、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 1.2 敗血症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。
[1.1、2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な感染症の患者[感染症が悪化するおそれがある。][1.1、1.2、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]
- 2.2 活動性結核の患者[症状が悪化するおそれがある。][8.3、9.1.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

ここでは、安全に使用していただくための検査・測定項目と重要な注意事項について記載します。なお、患者に対しては、本剤投与後に副作用が発現した場合や、何か体調に不調が生じた場合には、速やかに主治医に連絡するよう注意喚起を徹底してください。

(1) 本剤投与開始前の検査

a) 感染症(結核を含む)

一般的な感染症の有無の確認及び結核に関する十分な問診と下記の検査を行います。

- ① 胸部X線(レントゲン)検査
- ② インターフェロン γ 遊離試験
- ③ ツベルクリン反応検査
- ④ 胸部CT検査

①に加え、②又は③を行い、適宜④等を行うことにより、結核感染の有無を確認します。

結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師(又は呼吸器内科医、放射線専門医)に相談してください。

なお、以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬(イソニアジドなど)の投与をした上で、本剤を投与します。

- ・ 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・ 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- ・ インターフェロン γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・ 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

b) B型肝炎ウイルスの再活性化について

抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)に本剤を投与する場合は、最新のB型肝炎治療ガイドライン⁹⁾を参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意し、必要に応じて肝臓専門医へご相談ください。

c) 好中球減少

また、本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、初回投与前、概ね投与1ヵ月後、及びその後本剤投与中は定期的に好中球数を測定します。

(2) 本剤投与中の検査

本剤を安全に使用するために、原則として、下記検査を投与開始2週、4週後に各1回、それ以降は月に1回を目安に行うことが望ましく、それ以外の検査・測定項目は、必要に応じて実施します。

感染症及び好中球減少の発現に注意してください。

- ① 臨床検査：血液学的検査、血液生化学検査、尿検査等
- ② バイタルサイン：体温、血圧、脈拍
- ③ 身体測定：身長、体重

(3) 本剤投与中の患者で注意すべきこと

- (1) 本剤の作用機序を考えると感染症、特に肺結核をはじめとする肺感染症について、十分な注意が必要です。
- ① 結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合は、胸部X線、CT、身体所見、臨床検査等を行い結核の診療経験がある医師(又は、呼吸器内科医、放射線専門医)と本剤の継続治療、中止を検討します。
- なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないでください。
- ② 国内及び海外臨床試験において、上気道感染等の感染症の頻度が増加していることから、本剤投与中は感染症の発現、再発及び増悪に十分に注意する必要があります。
- (2) 本剤により感染に対する炎症反応が抑制される可能性があるため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察する必要があります。
- (3) 本剤を含む抗IL-1製剤と悪性腫瘍の関連性は明らかではありませんが、本剤を投与された患者において、悪性腫瘍が報告されていることから注意する必要があります。
- (4) 本剤の投与に対する過敏症反応が報告されているため、本剤を投与する際には過敏症反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行う必要があります。

(4) 予防接種

本剤を投与している患者に対する予防接種に関しては、以下のように対応します。

- ① 不活化ワクチン
インフルエンザワクチン¹⁰⁾、4種混合ワクチン、ヒブワクチン、肺炎球菌ワクチン等の不活化ワクチンの接種は推奨されます¹¹⁾。
- ② 生ワクチン
麻疹・風疹、水痘、ムンプス、ロタ、BCG等の生ワクチンの接種は、他の生物学的製剤や免疫抑制薬と同様、行わないでください。
- ③ COVID-19ワクチン¹²⁾
日本リウマチ学会では、リウマチ性疾患で副腎皮質ステロイド薬をプレドニゾロン換算で5mg/日以上、免疫抑制剤、生物学的製剤、JAK阻害剤のいずれかを使用中の患者をワクチン接種順位の上位に位置付けました。
- 患者の併存疾患によって重症化リスクはそれぞれ異なり、感染リスクも感染の流行状況によって変動するため、リスクベネフィットを勘案したうえで接種の可否を判断してください。
- 従って必要なワクチンは、本剤投与前に接種しておくことが望ましいと考えられます。

(5) 併用薬

本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していませんので、併用を避けてください。また、他の生物製剤から変更する場合は、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察してください。

10) Chioato, A. et al.: Influenza and meningococcal vaccinations are effective in healthy subjects treated with the interleukin-1 β -blocking antibody canakinumab: results of an open-label, parallel group, randomized, single-center study. Clin. Vaccine Immunol. 2010; 17(12): 1952-1957

11) 小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン(追補版), 2020

12) 日本リウマチ学会ホームページ. 新型コロナウイルス(COVID-19)・ワクチンについて(医師向け情報).

<https://www.ryumachi-jp.com/information/medical/covid-19/>

6. 注意を要する患者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意してください。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。動物実験(マーマセット)で胎児への移行が認められています。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には、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してください。

〔動物実験(マウス)でマウス抗マウスIL-1 β 抗体を母動物に授乳期まで投与した際、マウス新生児に同抗体が移行したとの報告があります。〕

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性及び有効性を検討することを目的とした臨床試験は実施していません。

7. その他の留意点

- 1) クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、白血球数及び血小板数の平均値が減少しましたが、これらの変動は炎症反応の低下による可能性があります。
- 2) クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした海外臨床試験において、トランスアミナーゼ上昇を伴わない、無症候性で軽度の血清ビリルビン上昇が報告されています。
- 3) 本剤のAOSDに対する有効性については、検証的な解析で有意性は示されておらず、十分な臨床試験成績に裏付けられたものではない点にご留意ください。

8. マクロファージ活性化症候群(MAS)について

イラリス皮下注射液150mg電子添文 2025年3月改訂(第3版)より抜粋

5. 効能又は効果に関連する注意

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

AOSDやSJIAでは、重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することが知られています。AOSDにおけるMASの合併頻度は10～20%と推定されており、特徴的な臨床像として汎血球減少、脾腫、血清フェリチン著明高値、トリグリセリド高値が挙げられています³⁾。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でください。

イラリスのSJIAに対する臨床試験の併合データ(A2203試験、G2305試験、G2301試験、G2301E1試験)(N=324)では死亡に至った2例を含む23例(7.1%)でMASの発現が報告されています。

AOSD患者を対象とした臨床試験(G1302試験及びGDE01T試験)ではMASの報告はありませんが、本剤投与中にMASが発現した場合には、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行ってください。

＜参考＞ MASの診断基準について

AOSDにおけるMASの診断基準は確立されていませんが、先天性の血球貪食性リンパ組織球症(hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH)を対象とした診断基準であるHLH-2004がMAS診断の参考とされています。

HLH-2004基準(抜粋)¹³⁾

1. 発熱
2. 脾腫
3. 2系統以上の血球減少
ヘモグロビン 9g/dL未満、血小板数 100,000/ μ L未満、好中球数 1,000/ μ L未満
4. 高トリグリセリド血症及び/又は低フィブリノゲン血症
トリグリセリド 265mg/dL以上、フィブリノゲン 150mg/dL以下
5. 骨髄、脾臓又はリンパ節における血球貪食像
6. 悪性腫瘍の証拠なし
7. NK活性の低下又は消失
8. フェリチン 500 μ g/L以上
9. 可溶性IL-2受容体 2400 U/mL以上

13) Henter, J.I. et al.: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(2): 124-131.

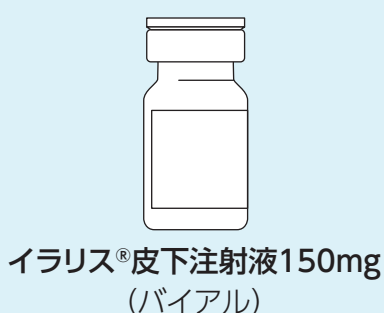
9. 参考資料

(1) 投与方法

本剤を適正にご使用いただくために、以下に記載された事項をお守りください。

本剤の投与は、皮下注射のみとしてください。

(1) 準備するもの(1バイアルあたり※) ※投与量により複数のバイアル・注射筒・注射針が必要です。



◆ 施設でご用意いただくもの

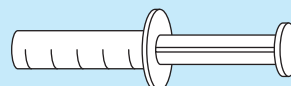


21ゲージの注射針1本
(溶液吸引用)

1mLの注射筒1本
(溶液吸引・投与用)



27ゲージの注射針1本
(溶液投与用)

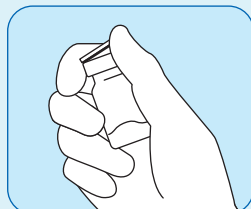


注意1: 投与液量一覧表を参考に、必要な数のバイアル、注射筒及び注射針(21ゲージ、27ゲージ)を準備してください。

注意2: 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻してください。また、バイアルを振ったり、上下を逆にしないでください。

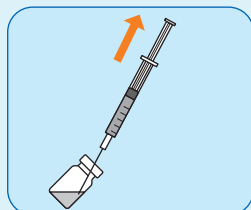
(2) 溶液の注射筒への充填方法

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



注意: 溶液内に粒子がある場合等、外観に異常を認めた場合には使用しないでください。

- 2** 投与量に応じて必要な液量を、21ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて注意深く採取します。

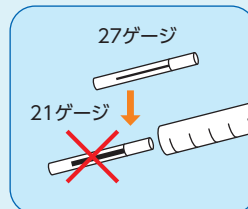


注意: このとき、必要液量を正確に採取できる注射筒を用いてください。最大1.0mLを採取できるよう、バイアルは図のように傾けてください。

注意: 本剤1.0mLがカナキヌマブの投与量150mgに相当します。

(3) 投与方法

- 1** 溶液を吸引後、27ゲージの注射針に交換し、注射筒内の空気を除いてください。



- 2** 皮下注射可能な部位に投与してください(上腕外側、大腿部前面、腹部など)。

注意:

- 瘢痕組織への投与を避けてください。
- 注射部位1カ所につき1.0mL(カナキヌマブとして150mg)以下の投与量としてください。2回以上の注射を必要とする患者には、同一部位に投与しないようにしてください。
- 1バイアルは1回のみ使用とし、使用後の残液は使用しないでください。

(2) 投与液量一覧表

イラリスの成人発症スチル病に対する用法・用量は、「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。」とされています。

$$\text{投与液量} = \text{用量レベル} \times \text{患者の体重} \div \text{投与濃度}$$

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※
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	
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	

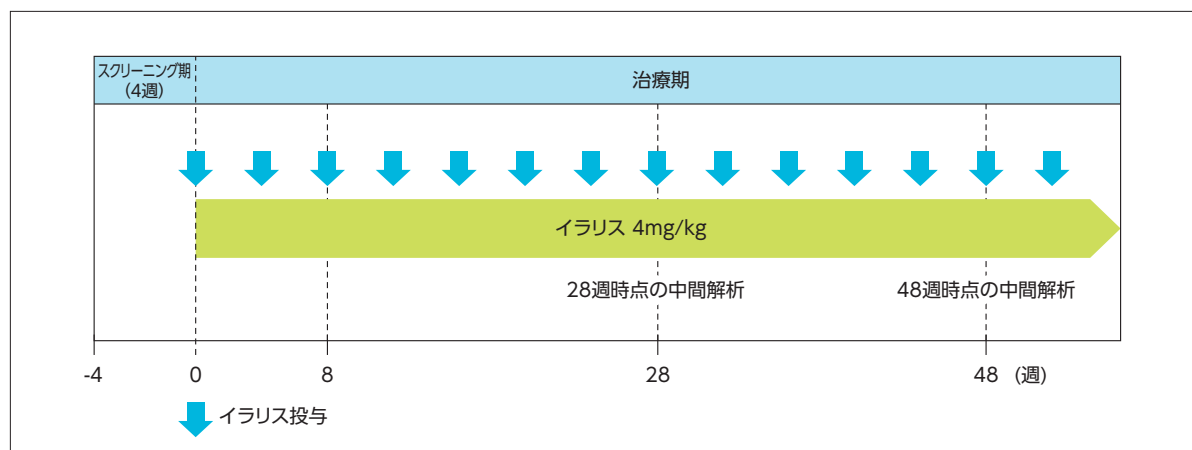
※ 本剤は、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。1回投与量が150mgを超える場合は、2バイアル以上が必要となる。

(3) 国内臨床試験成績(第Ⅲ相/G1302試験)¹⁴⁾

〔試験デザイン〕

- **主 要 目 的** 副腎皮質ステロイド薬の増量又は静脈内投与をすることなく8週時点のAdapted ACR30を達成した患者の割合を指標として、イラリスの有効性を評価する。
- **主要評価項目** 8週時点のAdapted ACR30を達成した患者の割合(検証的解析項目)
- **副次評価項目** 28週時点の経口ステロイド薬の減量に成功した患者の割合
15日目以降の各評価時点でのAdapted ACR30/50/70/90/100を達成した患者の割合 等
- **試 験 方 法** 非盲検、非対照、多施設共同試験
- **対 象** 目標症例数：21例(評価例数：14例)
- **投 与 方 法** イラリス4mg/kgを4週間隔で皮下投与した。イラリスの投与1回あたりの最高用量は300mgとした。なお、8週以降は経口ステロイド薬の減量を認めた。
経口ステロイド薬漸減の手順(目安)は以下のとおりとした。
 - 0.1mg/kg/日を超える経口プレドニゾン(又は等価量のステロイド薬)を使用している場合は1週間に
つき0.1mg/kgずつ減量した。
 - 0.1mg/kg/日の経口プレドニゾン(又は等価量のステロイド薬)を使用している場合は0.05mg/kg/日
に減量して1週間投与した。
 - 0.05mg/kg/日以下の経口プレドニゾン(又は等価量のステロイド薬)を使用している場合は隔日投与
(48時間ごとの投与)を2週間実施したのち投与を中止した。
- **解 析 計 画** 有効性の主解析の対象集団はFAS-Pとし、補助的解析の対象集団をFAS-Sとした。本試験は、目標症例数を達成する前に組み入れを早期中止しており、早期中止の判断のための予め計画していなかったデータカットオフ時点で28週の評価を完了又は中止していた症例をFAS-Pの対象とした。
8週時点でAdapted ACR30を達成した患者の割合について、正規近似による割合の検定を用い、以下の仮説を検証した。
H0: Adapted ACR30を達成した患者の割合 $\leq$ 0.40 vs. HA: Adapted ACR30を達成した患者の割合 $>$ 0.40
目標症例数は、海外第Ⅱ相臨床試験データを参考にG1302試験での8週時点のAdapted ACR30を達成した患者の割合を70%程度と仮定し、Adapted ACR30を達成した患者の割合が40%以上であることを、片側有意水準0.025、検出力80%で示すことができる症例数として21例と設定した。Adapted ACR30を達成した患者の割合、95%信頼区間及び片側検定のp値を算出した。なお、95%信頼区間は連続修正したWaldの漸近信頼区間を提示した。主要評価項目の解析において、副腎皮質ステロイド薬を増量した場合もしくは静脈内投与した場合、又は欠測の場合はノンレスポnderとみなした。

■ 試験スケジュール



14) 社内資料：成人発症スチル病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(G1302)(承認時評価資料)

〔結 果〕

① 患者背景

項目		FAS-P(主解析) n=11	FAS-S(補助的解析) n=14
年齢(歳)	18～<45歳	6 (54.5)	7 (50.0)
	45～<65歳	2 (18.2)	2 (14.3)
	65歳～	3 (27.3)	5 (35.7)
	平均値(S.D.)	49.2 (17.29)	50.7 (18.23)
性別	男性	4 (36.4)	4 (28.6)
	女性	7 (63.6)	10 (71.4)
体重(kg)	中央値(範囲)	52.10 (41.0, 84.2)	51.95 (41.0, 84.2)
BMI(kg/m ²)	中央値(範囲)	22.20 (15.6, 36.4)	21.30 (15.6, 36.4)
AOSDの罹病期間(年)	平均値(S.D.)	2.49 (2.505)	2.31 (2.366)
活動性関節炎がみられる関節数 ^{a)}	平均値(S.D.)	14.0 (18.49)	13.5 (16.26)
圧痛関節数	平均値(S.D.)	13.5 (18.70)	13.1 (16.45)
腫脹関節数	平均値(S.D.)	4.2 (2.99)	4.1 (2.66)
医師による疾患活動性の全般評価(VAS) (mm)	平均値(S.D.)	68.9 (10.09)	68.4 (9.21)
患者による疾患活動性の全般評価(VAS) (mm)	平均値(S.D.)	71.2 (20.68)	69.9 (22.62)
患者による疼痛評価(VAS) (mm)	平均値(S.D.)	61.2 (30.92)	60.6 (31.74)
HAQを用いたdisability score	平均値(S.D.)	1.13 (0.857)	1.25 (0.794)
CRP(mg/L) ^{b)}	平均値(S.D.)	374.61 (345.212)	399.33 (326.331)
AOSDによる間欠熱あり	n(%)	11 (100)	14 (100)
DAS28-CRP	平均値(S.D.)	5.90 (1.045)	5.90 (0.954)
フェリチン(μg/L)	平均値(S.D.)	4669.84 (6247.292)	4237.81 (5622.888)
SFS	平均値(S.D.)	4.5 (1.81)	4.4 (1.60)
皮疹 ^{c)} あり	n(%)	3 (27.3)	4 (28.6)
ベースラインの 経口ステロイド薬の用量 ^{d)}	(mg/日)	平均値(S.D.) 20.00 (6.325)	平均値(S.D.) 20.36 (6.924)
	(mg/kg/日)	平均値(S.D.) 0.37 (0.158)	平均値(S.D.) 0.38 (0.165)
トシリズマブ使用歴あり	n(%)	5 (45.5)	7 (50.0)

a) 圧痛又は腫脹がみられる関節数

b) 0～10mg/Lの正常範囲に対応させ標準化した。

c) 発熱に伴い体幹や他の部位に発現する典型的サーモンピンク疹と定義した。

d) プレドニゾロン換算

FAS-P: full analysis set-primary(最大の解析対象集団・主解析):

治験薬の投与を1回以上受け、かつ早期中止判断のためのデータカットオフ時点で28週の評価を完了又は中止していた患者

FAS-S: full analysis set-secondary(最大の解析対象集団・補助的解析):

治験薬の投与を1回以上受け、かつ28週の間解析時点で28週の評価を完了又は中止していた患者

② 主要評価項目：8週時点でAdapted ACR 30を達成した患者の割合（検証的解析結果）

FAS-Pにおける副腎皮質ステロイド薬の増量又は静脈内投与をすることなく8週時点でAdapted ACR 30を達成した患者は11例中6例（54.5%、95%信頼区間20.6, 88.5）であった。95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値有効率である40%を下回り、統計学的な有意性は認められなかった（正規近似による割合の検定、片側p値0.249、検証的解析結果）。

対象症例 FAS-P	Adapted ACR 30を 達成した患者の割合	95%信頼区間*	片側p値 (正規近似による割合の検定)
N=11	6/11 (54.5%)	20.6, 88.5	0.249

*連続修正したWaldの漸近信頼区間

<Adapted ACR 反応基準>

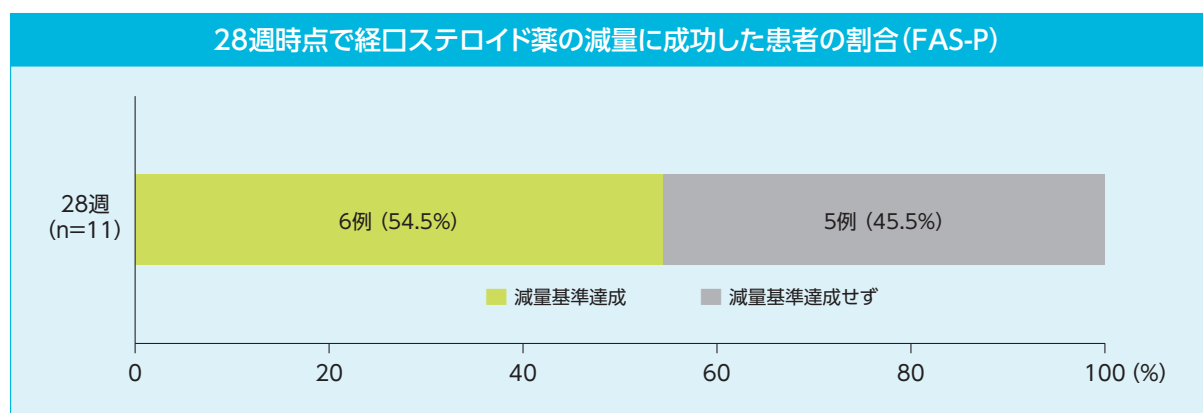
■ Adapted ACR 30、50、70、90、100の判定で評価されるコンポーネント

1. 医師による疾患活動性の全般評価 (100mm VAS)
2. 患者による疾患活動性の全般評価 (100mm VAS)
3. 健康評価質問票 (HAQ) によるDisability index
4. 活動性関節炎がみられる関節数 (68関節で疼痛／圧痛、66関節で腫脹を評価する。疼痛／圧痛、腫脹のいずれかがみられる関節を活動性関節とした)
5. CRP (mg/L)
6. 過去1週間に弛張熱がない (体温38℃以下)

上記の基準1～5のうち3項目以上がベースラインからそれぞれ30%以上、50%以上、70%以上、90%以上、100%改善し、かつ過去1週間に以内に弛張熱がなく (上記6)、基準1～5のうち30%以上の悪化が1項目以下である場合をさす。

③ 副次評価項目：28週時点で経口ステロイド薬の減量に成功した患者の割合 (FAS-P)

28週時点で経口ステロイド薬の減量に成功した患者は11例中6例（54.5%）であった。経口ステロイド薬を離脱できた患者はみられなかった。



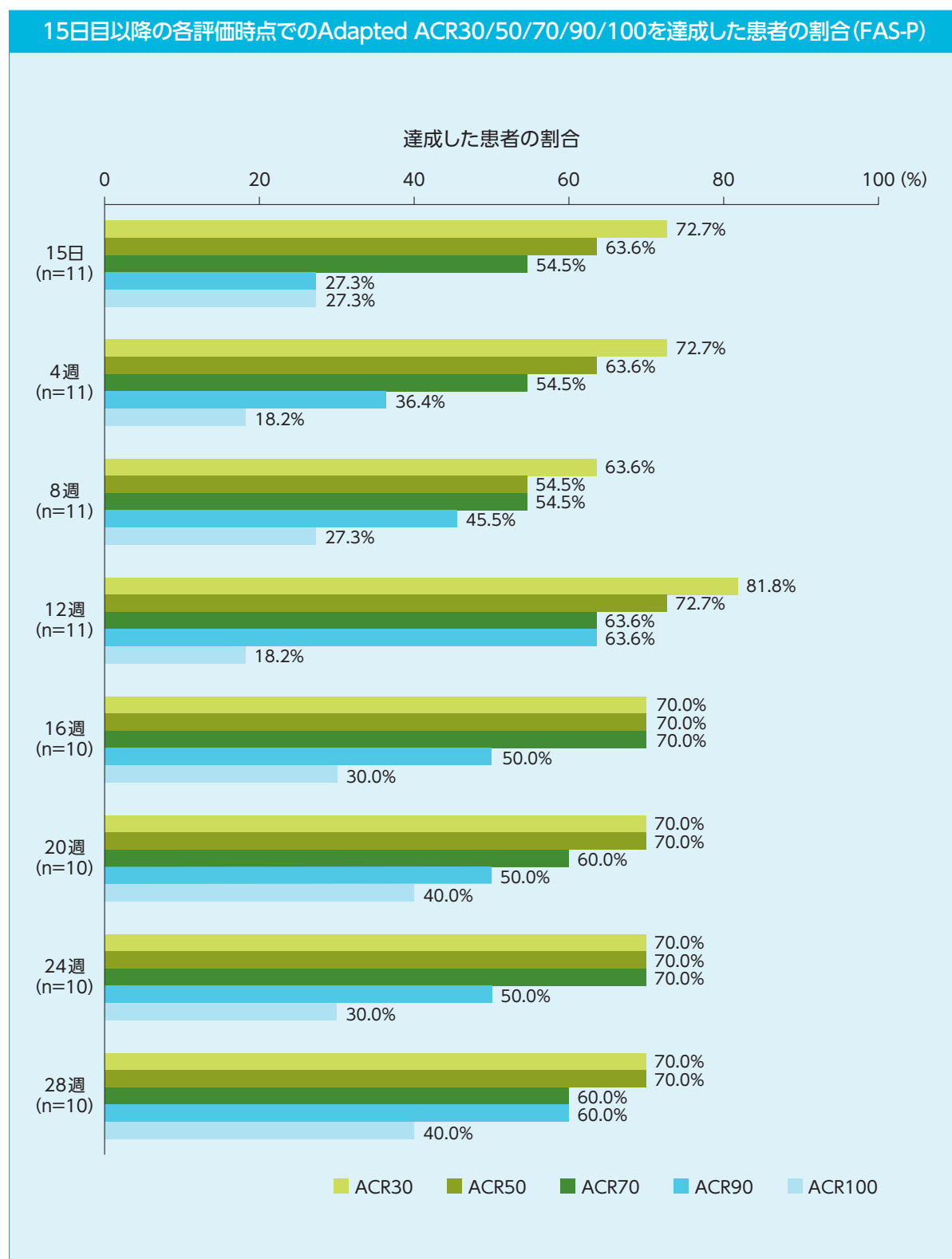
〈経口ステロイド薬減量の達成基準〉

少なくともAdapted ACR30反応を達成し、かつ、以下のいずれかを満たす場合と定義した。

- ・ベースライン時の用量がプレドニゾロン換算で0.8mg/kg/日を超えていた患者では、0.5mg/kg/日以下まで減量できた場合
- ・ベースライン時の用量がプレドニゾロン換算で0.5mg/kg/日以上0.8mg/kg/日以下であった患者では、ベースラインから0.3mg/kg/日以上減量できた場合
- ・ベースライン時の初期用量にかかわらず、プレドニゾロン換算で0.2mg/kg/日以下まで減量できた場合
- ・ベースライン時の用量がプレドニゾロン換算で0.2mg/kg/日以下であった患者では、その量にかかわらず減量できた場合

④ 副次評価項目：15日目以降の各評価時点でのAdapted ACR30/50/70/90/100を達成した患者の割合

FAS-Pにおける15日時点でAdapted ACR30/50/70/90/100を達成した患者の割合はそれぞれ72.7%、63.6%、54.5%、27.3%、27.3%であり、4週以降28週までは図のように推移した。



⑤ 安全性 (48週時点での中間解析結果)

副作用は14例中7例(50.0%)に認められた。2例以上発現した副作用は带状疱疹2例(14.3%)であった。

本試験において死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象は14例中6例に認められた。内訳は、小腸炎、腸出血が各1例、肺炎及びスチル病が1例(同一症例)、蜂巣炎、骨髓炎、COVID-19肺炎及び腰部脊柱管狭窄症が1例(同一症例)、発疹及び肝機能異常が1例(同一症例)、COVID-19及びスチル病が1例(同一症例)であった。

重篤な有害事象のうち、肺炎、蜂巣炎、骨髓炎、COVID-19肺炎、COVID-19については本剤との関連ありとされた。

投与中止に至った有害事象は小腸炎1件(重篤な有害事象)、スチル病1件(重篤な有害事象)であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

G1302試験における副作用一覧（48週時点の中間解析）

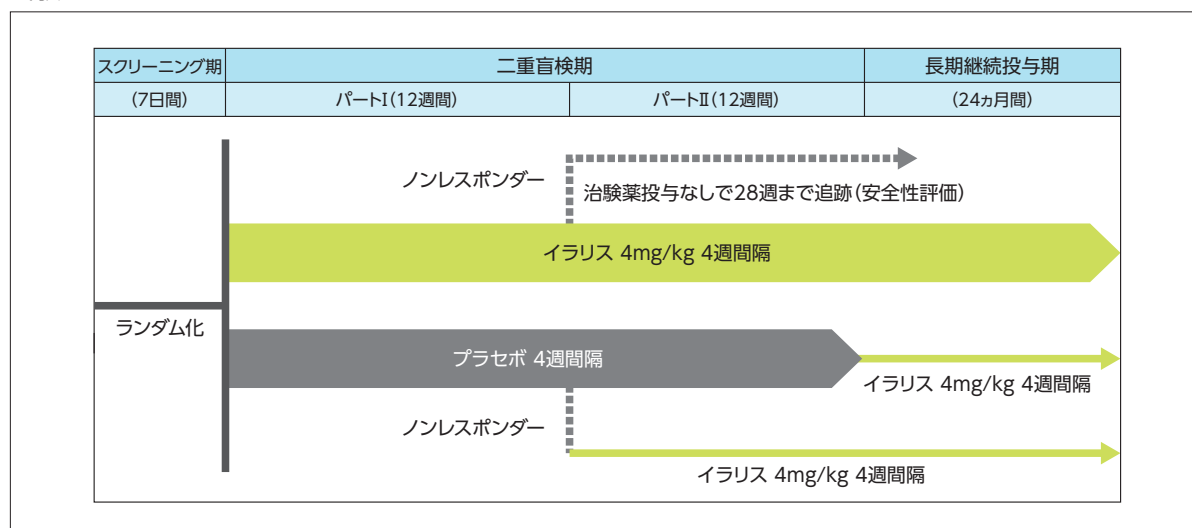
副作用評価対象例数	14例
副作用発現例数	7例
副作用発現症例率	50.0%
副作用の種類	発現例数 (%)
胃腸障害	2 (14.3)
腹部不快感	1 (7.1)
下痢	1 (7.1)
口内炎	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (14.3)
注射部位疼痛	1 (7.1)
倦怠感	1 (7.1)
免疫系障害	1 (7.1)
過敏症	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	4 (28.6)
带状疱疹	2 (14.3)
COVID-19	1 (7.1)
COVID-19肺炎	1 (7.1)
蜂巣炎	1 (7.1)
骨髓炎	1 (7.1)
肺炎	1 (7.1)
尿路感染	1 (7.1)
神経系障害	1 (7.1)
頭痛	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1)
発疹	1 (7.1)

(4) 海外臨床試験成績(第Ⅱ相/GDE01T試験)¹⁵⁾

〔試験デザイン〕

- **主 要 目 的** 活動性AOSD患者を対象として、DAS28-ESRの臨床的に意義のある低下を指標としてイラリスの有効性を検討する。DAS28-ESRの臨床的に意義のある低下は、二重盲検期間(ベースラインから12週時点まで)での1.2を超える低下と定義した。
- **主要評価項目** 12週時点においてDAS28-ESRの臨床的に意義のある低下(Δ DAS28-ESR >1.2)を示した患者の割合(検証的解析項目)
- **副次評価項目** DAS28-ESR、EULAR 基準に基づく疾患活動性、ACR反応基準、modified adapted ACR、炎症マーカー(赤沈値、CRP、フェリチン)、活動性関節数、疾患活動性、健康関連QOL(HAQ-DI 及びSF-36)、安全性、PK/PD
- **試 験 方 法** ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、医師主導臨床試験
- **対 象** 目標ランダム化症例数：68例(イラリス群34例、プラセボ群34例)、
評価例数：35例(イラリス群18例、プラセボ群17例)
- **投 与 方 法** パートIでは、イラリス又はプラセボを4mg/kg、4週間隔で皮下投与した。12週時点で Δ DAS28-ESR >1.2 の患者をレスポnder、 Δ DAS28-ESR ≤ 1.2 の患者をノンレスポnderとし、パートIIにおいては、イラリス群のレスポnderにおいては盲検下でさらに12週間イラリスの投与を継続し、ノンレスポnderではイラリスの投与を中止した。プラセボ群のノンレスポnderについては、イラリスの投与に変更した。イラリスの1回あたりの最高用量は300mgとした。
- **解 析 計 画** 有効性の主要評価項目であるパートI(12週時点)でDAS28-ESRの臨床的に意義のある低下(Δ DAS28-ESR >1.2)を示した患者の割合については、帰無仮説(イラリスがプラセボに対し優越性がない)に対して、片側Fisher's exact test(有意水準は片側0.025)を用いて、イラリス群とプラセボ群を比較した。目標症例数は、 Δ DAS28-ESR >1.2 を示した患者の割合をイラリス群で67%、プラセボ群で25%と仮定した場合は検出力が90%、イラリス群で70%、プラセボ群で33%と仮定した場合は検出力が80%で、群間差を検出する症例数として各群34例と設定した。パートIの有効性の主要解析及び副次解析はFAS-Iを対象とした。また、以下の有効性評価項目に対して、二値変数及びカテゴリー変数の副次変数を来院ごとに定義して算出した；DAS28-ESRスコア、DAS28-ESRによる疾患活動性、EULAR基準によるDAS28-ESR改善率、ACR20達成率、modified adapted ACR達成率、DAS28-CRP改善率及び発熱の有無。二値変数は片側Fisher's exact testを、カテゴリー変数及び非二値変数は両側Fisher's exact testを用いて解析した。これらの変数に関して群間比較した。

■ 試験スケジュール



15) 社内資料：成人発症スチル病患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験(GDE01T)(承認時評価資料)

〔結 果〕

① 患者背景

項目		イラリス群 (n=18)	プラセボ群 (n=17)	合計 (n=35)
年齢(歳)	20～<40	9 (50.0)	9 (52.9)	18 (51.4)
	40～<60	7 (38.9)	6 (35.3)	13 (37.1)
	≥60	2 (11.1)	2 (11.8)	4 (11.4)
	平均値(S.D.)	41.1 (13.09)	40.5 (13.19)	40.8 (12.95)
性別	男性	8 (44.4)	4 (23.5)	12 (34.3)
	女性	10 (55.6)	13 (76.5)	23 (65.7)
体重(kg)	平均値(S.D.)	76.68 (18.652)	72.48 (14.687)	74.64 (16.734)
BMI(kg/m ²)	平均値(S.D.)	26.289 (5.8084)	24.548 (3.6333)	25.443 (4.8846)
AOSDの罹病期間(年)	≤6ヵ月	6 (33.3)	6 (35.3)	12 (34.3)
	>6ヵ月～<4年	5 (27.8)	7 (41.2)	12 (34.3)
	≥4年	7 (38.9)	4 (23.5)	11 (31.4)
圧痛関節数 腫脹関節数	平均値(S.D.)	8.9 (5.28)	11.2 (12.25)	10.0 (9.27)
	平均値(S.D.)	5.8 (1.66)	8.0 (8.40)	6.9 (5.99)
医師による疾患活動性の全般評価(NRS)	平均値(S.D.)	5.5 (1.50)	6.0 (2.12)	5.7 (1.82)
患者による疾患活動性の全般評価(NRS)	平均値(S.D.)	6.9 (2.47)	6.5 (2.50)	6.7 (2.46)
患者による疼痛評価(NRS)	平均値(S.D.)	6.6 (2.62)	6.4 (2.71)	6.5 (2.63)
HAQを用いたdisability score	平均値(S.D.)	1.31 (0.64)	1.29 (0.81)	1.30 (0.72)
赤沈値(mm/hr)	平均値(S.D.)	45.3 (24.89)	43.7 (26.96)	44.5 (25.54)
CRP(mg/L)	平均値(S.D.)	57.2 (59.35)	66.6 (71.75)	61.8 (64.86)
過去7日間に発熱あり	n(%)	9 (50.0)	8 (47.1)	17 (48.6)
DAS28-ESR	平均値(S.D.)	5.4 (0.83)	5.3 (1.16)	5.3 (0.99)
DAS28-CRP	平均値(S.D.)	5.0 (0.77)	5.1 (1.09)	5.0 (0.92)
フェリチン(μg/L)	平均値(S.D.)	645.94 (1135.64)	471.33 (851.28)	561.13 (996.85)
動作制限がみられる関節数	平均値(S.D.)	4.8 (3.56)	6.3 (3.75)	5.5 (3.68)
生物学的DMARD使用歴あり	n(%)	13 (72.2)	13 (76.5)	26 (74.3)

NRS: numerical rating scale(0～10)

4. 効能又は効果(抜粋)

既存治療で効果不十分な下記疾患

○成人発症スチル病

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

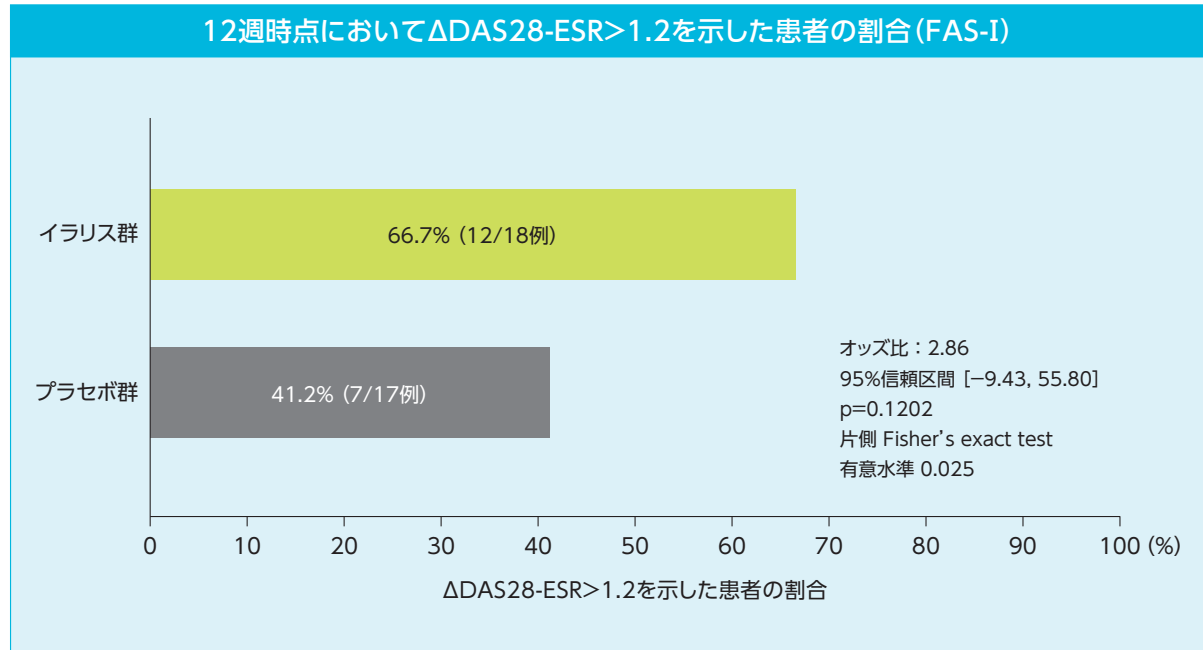
〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

② 主要評価項目：12週時点においてDAS28-ESRの臨床的に意義のある低下(Δ DAS28-ESR >1.2)を示した患者の割合<検証的解析結果>

12週時点で Δ DAS28-ESR>1.2を示した患者の割合は、イラリス群で18例中12例(66.7%)、プラセボ群で17例中7例(41.2%)であったが、統計学的有意差は認められなかった(p=0.1202、片側Fisher's exact test、有意水準0.025、検証的解析結果)。



FAS-I: full analysis set-I(最大の解析対象集団。ここでは、ランダム化され、二重盲検期のパートIでイラリスまたはプラセボの投与を1回以上受け、かつ以下の選択基準[AOSDと診断されている、スクリーニング時のDAS28-ESRが3.2以上]を満たす患者と定義した。)

<DAS28-ESR>

■ DAS28-ESRの計算式

$$\text{DAS28-ESR} = 0.56 \times \sqrt{\text{圧痛関節数}} + 0.28 \times \sqrt{\text{腫脹関節数}} + 0.7 \times \text{LN(ESR)} + 0.14 \times \text{NRS}$$

DAS: disease activity score(疾患活動性スコア)

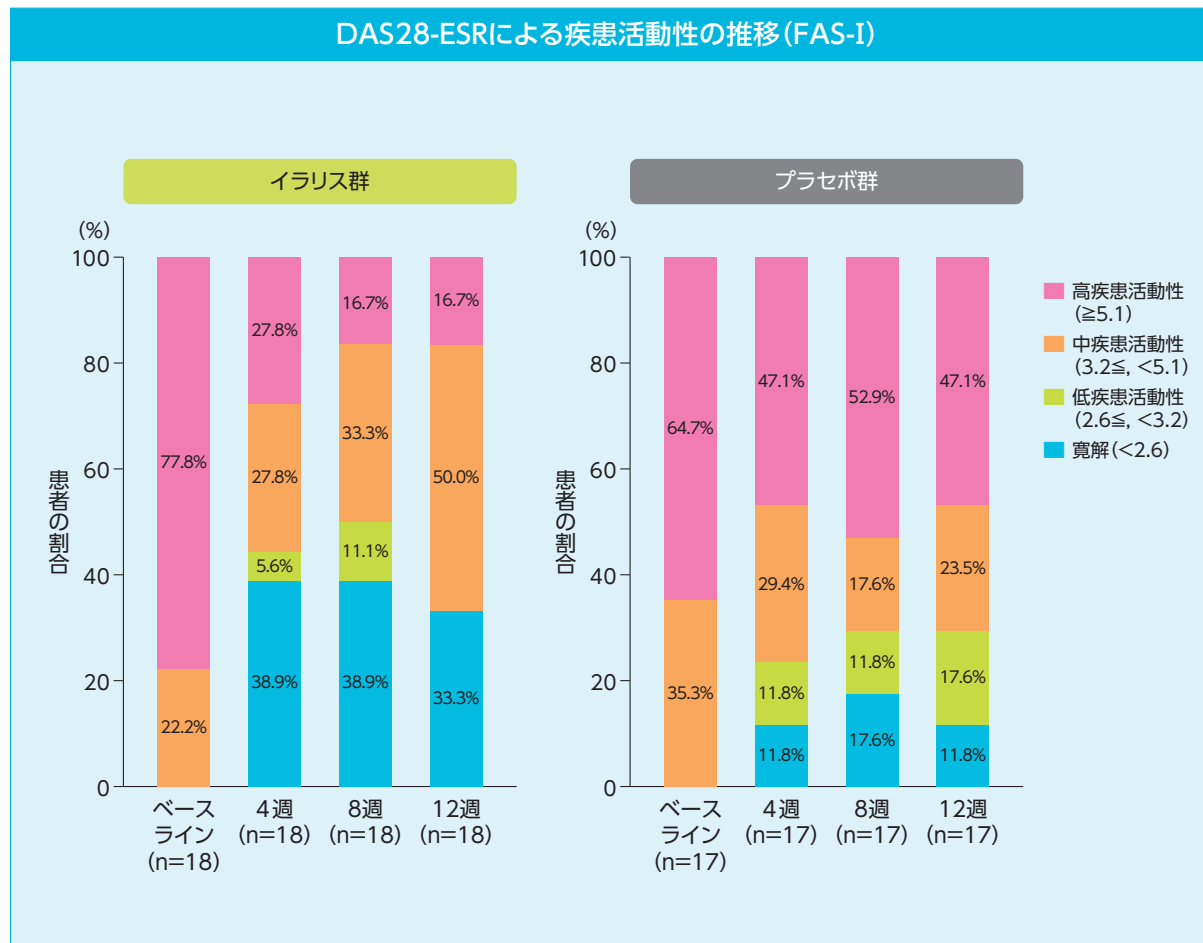
ESR: erythrocyte sedimentation rate(赤血球沈降速度)

LN: 自然対数

NRS: numerical rating scale(0~10)

③ 副次評価項目：DAS28-ESRによる疾患活動性(FAS-I)

4週、8週、12週時点においてDAS28-ESRが2.6未満(寛解)となった患者の割合は、イラリス群ではそれぞれ38.9%、38.9%、33.3%、プラセボ群ではそれぞれ11.8%、17.6%、11.8%であった。



4. 効能又は効果(抜粋)

既存治療で効果不十分な下記疾患

○成人発症スチル病

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

④ 安全性

パート I

有害事象を発現した患者の割合は、イラリス群21例中19例(90.5%)、プラセボ群15例中10例(66.7%)であった。

10%以上に発現した有害事象は、イラリス群ではスチル病5例(23.8%)、上咽頭炎3例(14.3%)、プラセボ群では上咽頭炎、頭痛がそれぞれ3例(20.0%)、視力障害が2例(13.3%)であった。

重篤な有害事象はイラリス群の3例(14.3%)にみられ、その内訳は、軟骨軟化症及び膝蓋大腿関節痛症候群(1例、同一患者)、肝毒性1例、脳虚血1例であった。

プラセボ群では重篤な有害事象はみられなかった。

イラリス群の3例が有害事象(肝毒性、脳虚血、及びスチル病)のため投与を中止した。プラセボ群では有害事象のために投与を中止した患者はいなかった。

パート II

有害事象を発現した患者の割合は、イラリス／イラリス群14例全例(100%)、プラセボ／イラリス群7例中6例(85.7%)、プラセボ／プラセボ群2例全例(100%)であった。

2例以上に発現した有害事象は、イラリス／イラリス群では上咽頭炎3例(21.4%)、スチル病、関節痛、インフルエンザ様疾患、トランスアミナーゼ上昇が各2例(14.3%)、プラセボ／イラリス群では頭痛、そう痒症が各2例(28.6%)であった。

重篤な有害事象は、イラリス／イラリス群14例中1例(7.1%)に深部静脈血栓症が、プラセボ／イラリス群7例中1例(14.3%)に筋緊張低下が認められた。プラセボ／プラセボ群では手骨折、骨折及び医療機器除去が1例(50.0%)に認められた。

投与中止に至った有害事象はみられなかった。

長期継続投与期

有害事象はイラリスを継続投与した7例全例(100%)に認められ、その中で2例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎、インフルエンザ様疾患が各3例(42.9%)、喘息2例(28.6%)であった。

重篤な有害事象は、急性胆嚢炎、胆嚢炎及び上腹部痛がイラリス投与7例中1例(14.3%)に認められた。

投与中止に至った有害事象はみられなかった。

パート I、パート II 及び長期継続投与期を通じて死亡例は報告されなかった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

GDE01T試験における有害事象一覧（パートIにおけるイラリス群のみ）

有害事象の種類	イラリス群 N=21
発現例数(%)合計	19 (90.5)
耳および迷路障害	1 (4.8)
耳鳴	1 (4.8)
内分泌障害	1 (4.8)
クッシング様症状	1 (4.8)
眼障害	3 (14.3)
眼瞼浮腫	2 (9.5)
視力障害	1 (4.8)
胃腸障害	6 (28.6)
下痢	2 (9.5)
悪心	2 (9.5)
腹痛	1 (4.8)
下腹部痛	1 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.5)
疲労	1 (4.8)
末梢性浮腫	1 (4.8)
肝胆道系障害	1 (4.8)
肝毒性	1 (4.8)
感染症および寄生虫症	6 (28.6)
上咽頭炎	3 (14.3)
丹毒	1 (4.8)
感染	1 (4.8)
口腔カンジダ症	1 (4.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.8)
半月板損傷	1 (4.8)
臨床検査	2 (9.5)
肝酵素上昇	2 (9.5)
代謝および栄養障害	1 (4.8)
肥満	1 (4.8)

有害事象の種類	イラリス群 N=21
筋骨格系および結合組織障害	7 (33.3)
スチル病	5 (23.8)
関節痛	2 (9.5)
軟骨軟化症	1 (4.8)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (4.8)
滑膜炎	1 (4.8)
神経系障害	2 (9.5)
脳虚血	1 (4.8)
頭痛	1 (4.8)
精神障害	3 (14.3)
感情不安定	1 (4.8)
幻覚	1 (4.8)
睡眠障害	1 (4.8)
腎および尿路障害	2 (9.5)
血尿	1 (4.8)
尿意切迫	1 (4.8)
生殖系および乳房障害	1 (4.8)
月経困難症	1 (4.8)
不規則月経	1 (4.8)
頻発月経	1 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.8)
鼻漏	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	4 (19.0)
ざ瘡	1 (4.8)
脱毛症	1 (4.8)
そう痒症	1 (4.8)
そう痒性皮疹	1 (4.8)
皮膚亀裂	1 (4.8)
血管障害	2 (9.5)
潮紅	1 (4.8)
血腫	1 (4.8)

4. 効能又は効果(抜粋)

既存治療で効果不十分な下記疾患

○成人発症スチル病

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉

5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

参考文献

- 1) Bywaters, E.G.: Still's disease in the adult. *Ann. Rheum. Dis.* 1971; 30(2): 121-133
- 2) Yamaguchi M. et al: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J. Rheumatol.* 1992; 19(3): 424-430
- 3) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班：成人スチル病診療ガイドライン2017年版 [2023年Update]
- 4) 難病情報センター. 成人発症スチル病（指定難病54）<https://www.nanbyou.or.jp/entry/282>
- 5) Feist, E. et al.: Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018; 14(10): 603-608
- 6) Dinarello, C. A.: Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J. Exp. Med.* 2005; 201(9): 1355-1359
- 7) Alten, R. et al.: The human anti-IL-1 β monoclonal antibody ACZ885 is effective in joint inflammation models in mice and in a proof-of concept study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis. Res. Ther.* 2008; 10(3): R67
- 8) Church, L. D. et al.: Canakinumab, a fully-human mAb against IL-1 β for the potential treatment of inflammatory disorders. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2009; 11(1): 81-89
- 9) 日本肝臓学会. B型肝炎治療ガイドライン第4版, 2022
- 10) Chioato, A. et al.: Influenza and meningococcal vaccinations are effective in healthy subjects treated with the interleukin-1 β -blocking antibody canakinumab: results of an open-label, parallel group, randomized, single-center study. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17(12): 1952-1957
- 11) 小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン（追補版）, 2020
- 12) 日本リウマチ学会ホームページ. 新型コロナウイルス（COVID-19）・ワクチンについて（医師向け情報）. <https://www.ryumachi-jp.com/information/medical/covid-19/>
- 13) Henter, J.I. et al.: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(2): 124-131.
- 14) 社内資料：成人発症スチル病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（G1302）（承認時評価資料）
- 15) 社内資料：成人発症スチル病患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（GDE01T）（承認時評価資料）

Drug Information

ヒト型抗ヒトIL-1βモノクローナル抗体
カナキヌマブ（遺伝子組換え）注射液

イラリス®皮下注射液 150mg
ILARIS® solution for s.c. injection 150mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

日本標準商品分類番号	873999
貯法	2～8℃に保存
有効期間	36ヵ月
承認番号	23000AMX00191000
承認年月	2018年2月
薬価収載	2018年5月
販売開始	2018年7月
国際誕生	2009年6月
** 効能追加	2025年3月

1. 警告

- 1.1 本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。また、本剤の投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2、2.1、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1 参照]
- 1.2 敗血症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1 参照]
- 1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な感染症の患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕[1.1、1.2、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1 参照]
- 2.2 活動性結核の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕[8.3、9.1.2 参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

* 3.1 組成

販売名	イラリス皮下注射液 150mg		
有効成分	1mL 中 ^{注1)} カナキヌマブ（遺伝子組換え）150.0mg		
添加剤	1mL 中 ^{注1)}		
	D-マンニトール	49.2mg	
	L-ヒスチジン	2.1mg	
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.3mg	
	ポリソルベート 80	0.4mg	

本剤の有効成分であるカナキヌマブ（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。本剤は、製造工程において、ヒト血清アルブミン、ヒト血清トランスフェリン及びブタトリプシン（豚臓由来）を使用している。
注1) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから1mLを注射するに足る量を確保するため過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	イラリス皮下注射液 150mg
性状	無色～微黄褐色の澄明又は混濁した液
pH	6.2～6.8
浸透圧	350～450mOsm/kg

4. 効能又は効果

- 以下のクリオピリン関連周期性症候群
 - ・家族性寒冷自己炎症症候群
 - ・マックル・ウェルズ症候群
 - ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患
 - 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）
 - TNF受容体関連周期性症候群
- 既存治療で効果不十分な下記疾患
- 家族性地中海熱
 - 全身型若年性特発性関節炎

** ○成人発症スチル病

5. 効能又は効果に関連する注意

＜家族性地中海熱＞

5.1 コルヒチンによる適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

** ＜全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病＞

- 5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。
- 5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

6. 用法及び用量

＜クリオピリン関連周期性症候群＞

通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ（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。

＜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。

＜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。

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

7. 用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞

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

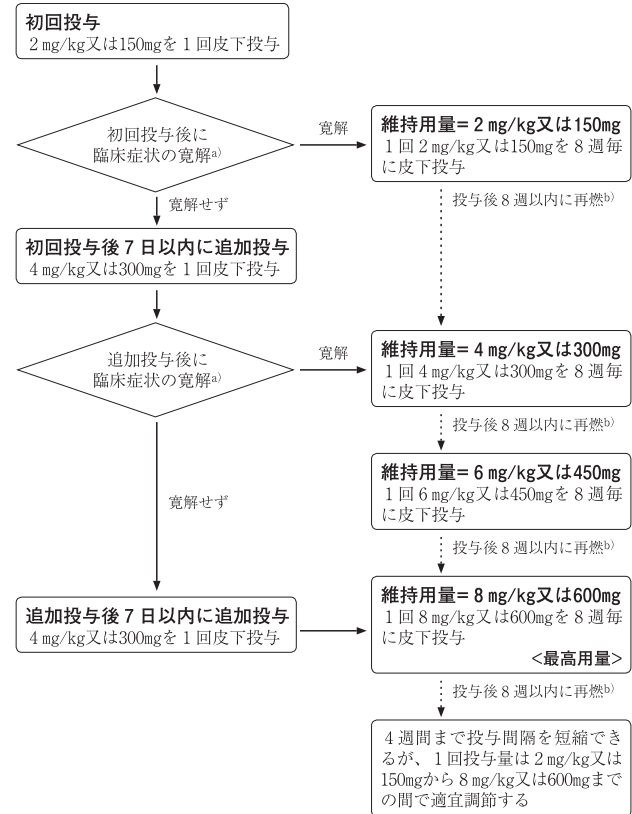
7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

＜クリオピリン関連周期性症候群、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱＞

7.3 投与は1回2mg/kg又は150mgの低用量から開始し、十分な効果がみられない、もしくは再燃がみられた場合に限り、下図を参考に投与量の増量を行うこと。[17.1.1、17.1.5 参照]

十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法

＜クリオピリン関連周期性症候群＞



a) 国内臨床試験における寛解の基準（以下の1～3をすべて満たす場合）

＜臨床的寛解＞

1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注2)} が軽微以下

2. 皮膚疾患の評価^{注2)} が軽微以下

＜血清学的寛解＞

3. CRPが10mg/L（=1 mg/dL）未満又はSAAが10mg/L（=10µg/mL）未満

b) 国内臨床試験における再燃の基準（以下の1～2をすべて満たす場合）

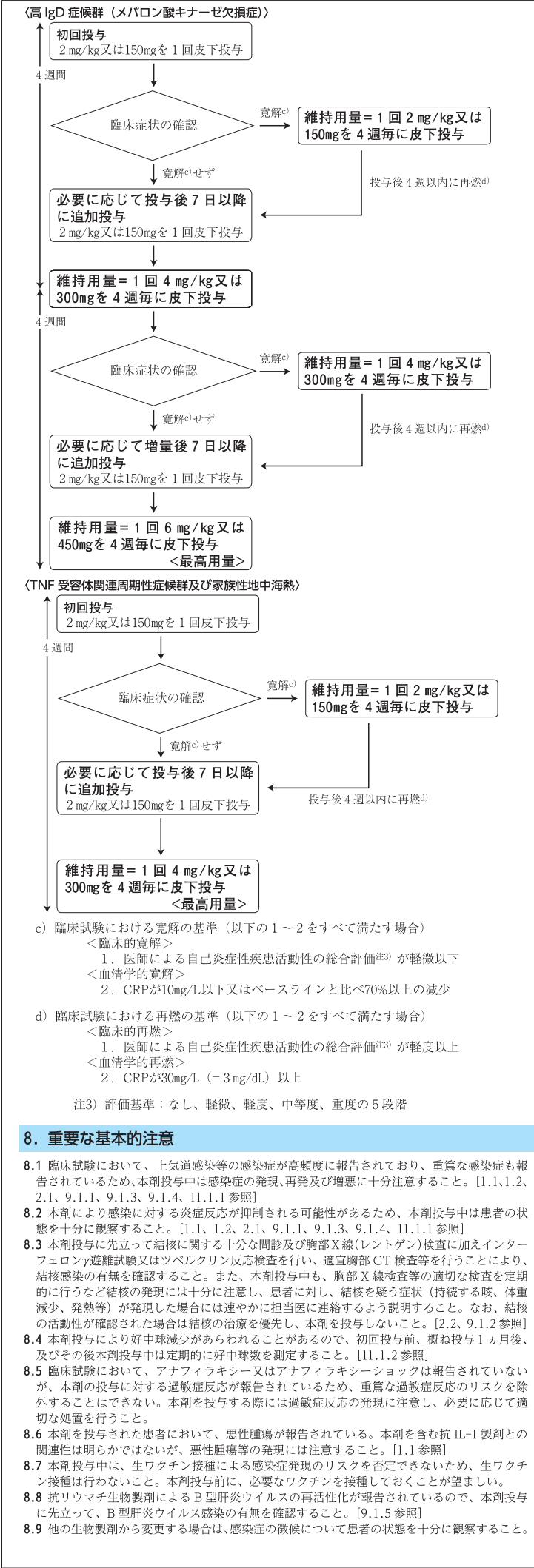
＜臨床的再燃＞

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

＜血清学的再燃＞

2. CRPが30mg/L（=3 mg/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



*8.10 本剤は、マスターセルバンク作製時において、培地成分の一部としてヒト血清アルブミン及びヒト血清トランスフェリンを使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分のうち、ヒト血清アルブミンの原血漿に対してC型肝炎ウイルス（HCV）に対する核酸増幅検査を実施している。原血漿を対象としたその他の核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びカナキマブ（遺伝子組換え）の製造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしており、最終製品へのB型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）及びHIV-2）混入の可能性は極めて低い。また、ヒト血清アルブミンの製造にオランダで採血したヒト血液を用いているが、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はなく、TSEに関する理論的なリスク評価値は、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 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

結核の診療経験がある医師に相談すること。結核を活動化させるおそれがある。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

[2.2、8.3 参照]

9.1.3 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。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、11.1.1 参照]

9.1.4 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。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、11.1.1 参照]

9.1.5 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）

最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.8 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（マーマーセット）で胎児への移行が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（マウス）でマウス抗マウスIL-1β抗体を母動物に授乳期まで投与した際、マウス新生児に同抗体が移行したとの報告がある。

9.7 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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下しているので注意すること。

10. 相互作用

本剤と他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。

代謝酵素チトクロームP450（CYP450）の発現は、IL-1β等の炎症性サイトカインにより抑制されているとの報告があり、本剤のIL-1β阻害作用により、CYP450の発現が増加する可能性がある。CYP450により代謝され、治療域が狭い薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の効果や血中濃度に関するモニタリングを行い、必要に応じて投与量を調節すること。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗TNF製剤	重篤な感染症発現のリスクが増大するおそれがある。また、他の抗IL-1製剤と抗TNF製剤との併用により、重篤な感染症の発現頻度増加が認められているため、本剤との併用は行わないことが望ましい。	共に免疫抑制作用を有するため。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

**11.1.1 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、帯状疱疹等）等の重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4 参照]

11.1.2 好中球減少（頻度不明）

[8.4 参照]

11.2 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、外陰部膣カンジダ症、下気道感染、肺感染
神経系	—	頭痛	回転性めまい
** 過敏症	過敏症反応	—	—
皮膚	注射部位反応	—	—
** 消化器	—	口内炎、下痢	腹痛
肝臓	—	AST・ALT上昇	—
血液	—	白血球数減少	血小板数減少
その他	—	—	体重増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与前の準備

(1) 巻末の投与流量一覧表を参考に、必要数のバイアル、投与用注射筒（必要量を正確に採取できる注射筒）及び注射針（21ゲージ及び27ゲージ）を用意すること。

(2) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。また、バイアルを振ったり、上下を逆にしなすこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶液内に粒子がある場合等、外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

- 14.2.2 バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。
- 14.2.3 投与量に応じて必要な液量を、21 ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて注意深く採取する。このとき、必要液量を正確に採取できる注射筒を用いること。
- 14.2.4 採取後、27 ゲージの注射針を用いて皮下投与する。
- 14.2.5 瘢痕組織への投与を避けること。
- 14.2.6 1 回につき 1.0mL を超えて投与する場合には、1 箇所あたり 1.0mL を超えないように部位を分けて投与すること。
- 14.2.7 1 バイアルは 1 回のみの使用とし、使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、白血球数及び血小板数の平均値が減少したが、これらの変動は炎症反応の低下による可能性がある。
- 15.1.2 クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした海外臨床試験において、トランスアミンアーゼ上昇を伴わない、無症候性で軽度の血清ビリルビン上昇が報告されている。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 〈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〉
- 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

22. 包装

1 バイアル

＊ ＊ 2025年3月改訂（第3版、効能変更、用法及び用量変更）
＊ 2021年11月改訂（第2版）

- 詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。
- 電子添文の改訂にご留意下さい。

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 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト
TEL: 0120-003-293
販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-907-026
受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く）



製造販売 (文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見
TEL: **0120-003-293** TEL: **0120-907-026**

受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)

ILA00004ZR0002
2025年4月作成