

既存治療で効果不十分な 成人発症スチル病 (AOOS) に 対するイラリスの臨床成績



ヒト型抗ヒトIL-1 β モノクローナル抗体

薬価基準収載

効能
追加

イラリス[®]皮下注射液 150mg

ILARIS[®] カナキヌマブ (遺伝子組換え) 注射液

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

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

成人発症スチル病 (AOSD) をめぐるさまざまな状況

AOSD: adult-onset Still's disease

日本国内の推計患者数は 4,760人¹⁾

2010年に実施された全国疫学調査では、1年間のAOSD受診者数は4,760人、有病率は人口10万人あたり3.7人と推計されています¹⁾。

AOSDの再発率は 39.1%¹⁾

2010年に実施された全国疫学調査では、169例中66例(39.1%)で再発がみられたことが報告されています(平均観察期間±S.D.: 4.9±4.6年)¹⁾。

高齢発症AOSDの増加を示唆²⁾

2010年に実施の全国疫学調査におけるAOSD発症年齢(平均値±S.D.)は46±19歳と報告されています¹⁾。

なお、国内5施設のコホート研究では、AOSD患者62例中26例(41.9%)が65歳以上の発症であったことが報告されており、人口の高齢化に伴う高齢発症AOSDの増加が示唆されています²⁾。

世界に先駆けて日本の診療ガイドラインが登場³⁾

日本では2017年に「成人スチル病診療ガイドライン2017年版」が出版され、2023年には改訂版が発刊されました³⁾。

1) Asanuma YF, et al. Mod Rheumatol 2015; 25: 393-400.

2) Kishida D, et al. Sci Rep 2022; 12: 6787.

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 成人スチル病診療ガイドライン2017年版[2023年Update]

AOSDに対してT2Tを推奨、 最終的な目標はドラッグフリー寛解⁴⁾

2024年に公表された欧州リウマチ学会 (EULAR)・小児リウマチ欧州協会 (PreS) のスチル病の診断とマネジメントに関するリコメンデーションでは、包括的原則として、目標達成に向けた治療 (treatment to target: T2T) の実施が明記されました。疾患活動性を定期的に評価し治療法を調節するT2Tの重要性に加え、最終的な目標 (ultimate goal) はドラッグフリー寛解であると記載されています⁴⁾。

AOSDとsJIAを 同一の「スチル病」として取り扱うことを提唱⁴⁾

EULAR/PreSのスチル病の診断とマネジメントに関するリコメンデーションでは、AOSDと全身型若年性特発性関節炎 (systemic juvenile idiopathic arthritis: sJIA) について、同一のスチル病と呼称することが提唱されました⁴⁾。

2025年3月、イラリスは、既存治療で効果不十分な成人発症スチル病 (AOSD) に対し承認を取得しました。
ここでは、AOSDに対するイラリスの国内臨床成績をご紹介します。(5～15頁)

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) Fautrel B, et al. Ann Rheum Dis 2024; 83: 1614-1627.

イラリスの特性

1

成人発症スチル病^{*}及び全身型若年性特発性関節炎^{*}に効能又は効果を有する日本初のヒト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です。

※既存治療で効果不十分な場合

2

本邦のAOSD患者において、8週時点で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Adapted ACR30を達成した患者の割合は54.5%でした(95%信頼区間20.6~88.5、片側p値0.249、正規近似による割合の検定、主要評価項目、検証的解析結果)。(国内第Ⅲ相/G1302試験)

(5~15頁)

3

安全性

重大な副作用

重大な副作用として、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(12.7%)、好中球減少(頻度不明)が報告されています。

主な副作用

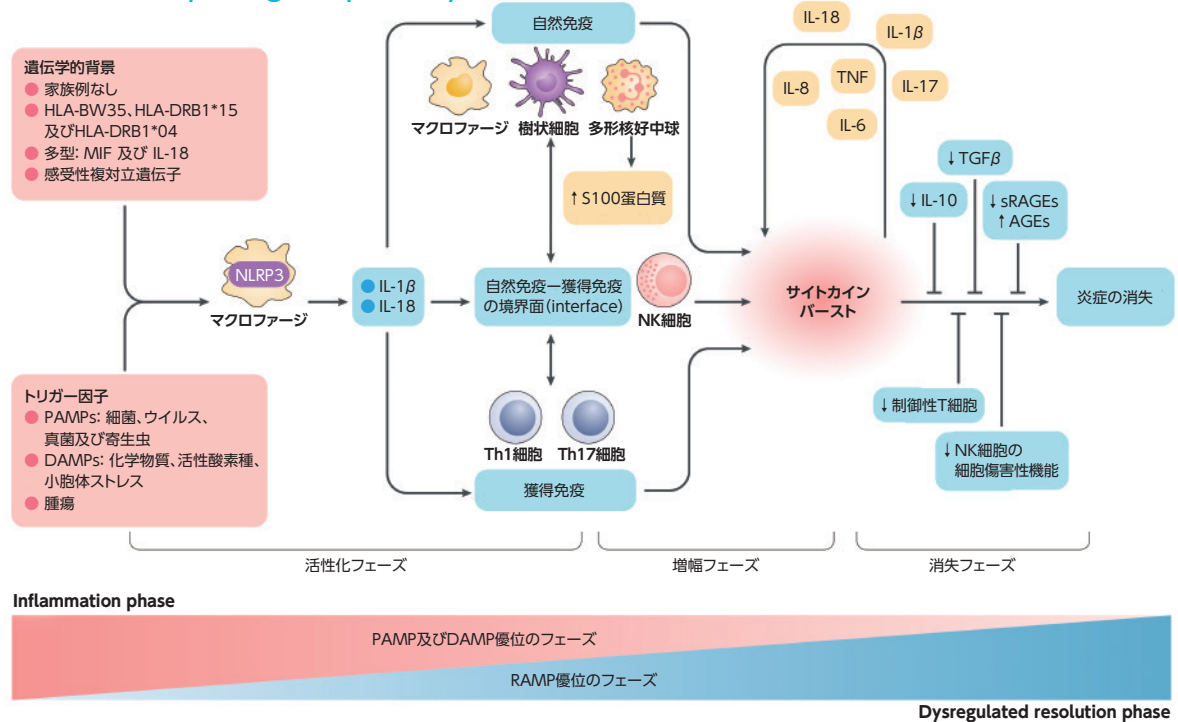
主な副作用として、鼻咽頭炎、過敏症反応及び注射部位反応が報告されています。

電子添文の副作用の項及び臨床成績の安全性の項をご参照下さい。

IL-1 β やIL-18を起点とする炎症性サイトカインの過剰産生が、AOSDの病態形成に関与すると考えられています⁵⁾。

AOSDは、遺伝学的素因を背景に感染症などのトリガー因子によって炎症が惹起されると考えられています。病態成立にはマクロファージや好中球の活性化により、IL-1 β やIL-18などの炎症性サイトカインが過剰に産生され、T細胞やNK細胞を介して他のサイトカインの異常産生(サイトカインバースト)がもたらされるものと考えられています⁵⁾。

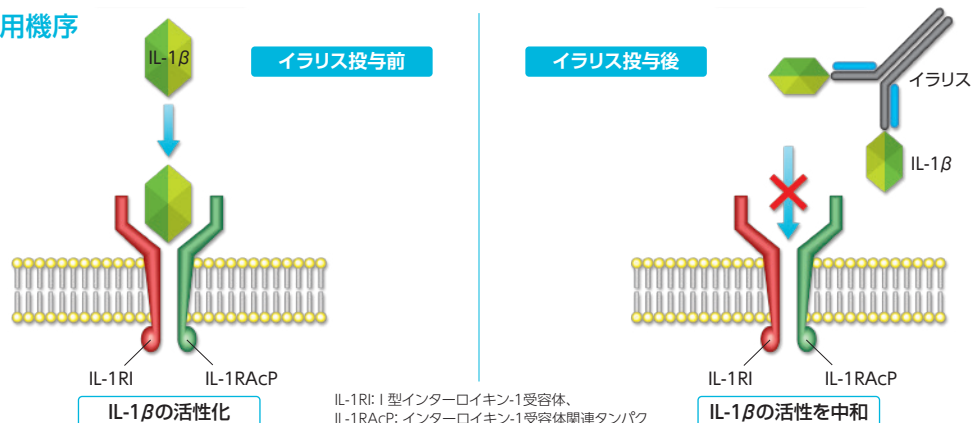
AOSDの発症経路 (pathogenic pathway)



AOSD: adult-onset still's disease (成人発症スチル病)、MIF: macrophage migration inhibitory factor、NLRP3: NACHT, LRR and PYD domains containing protein 3、PAMPs: pathogen-associated molecular patterns (病原体関連分子パターン)、DAMPs: damage-associated molecular patterns (傷害関連分子パターン)、RAMPs: resolution-associated molecular patterns、AGEs: advanced glycation end products (終末糖化産物)、sRAGEs: soluble receptors of AGEs

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^{6, 7)}。

イラリスの作用機序



5) Feist E, et al. Nat Rev Rheumatol 2018; 14: 603-618. Copyright©2018 Springer Nature Limited.

6) Alten R, et al. Arthritis Res Ther 2008; 10: R67.

7) Church LD, et al. Curr Opin Mol Ther 2009; 11: 81-89.

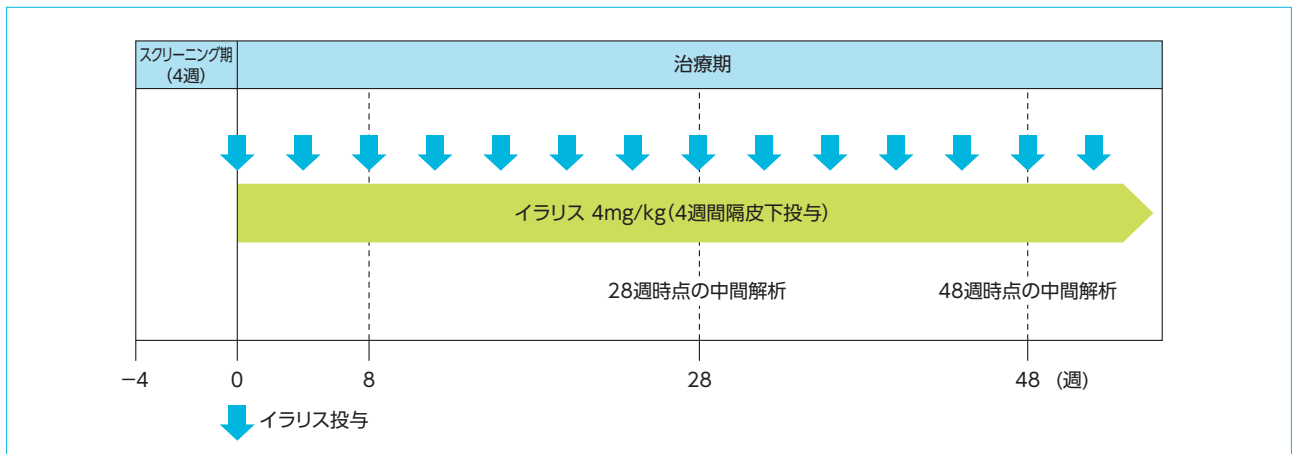
国内臨床試験（第Ⅲ相/G1302試験）⁸⁾

8) 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)

G1302試験概要

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、15日目以降の各評価時点でのSFS (総スコア及び各コンポーネント) のベースラインからの変化量、15日目以降の各評価時点でのAdapted ACRコンポーネントのベースラインからの変化量、15日目以降の各評価時点でのDAS28-CRP等
探索的評価項目	経口ステロイド薬の減量に成功した患者の割合 (全てのvisitで測定：測定値での集計)
試験方法	非盲検、非対照、多施設共同試験
対象	以下の条件を満たすAOSD患者：16歳以上の日本人の男女患者、Yamaguchiらの基準に基づきAOSDと診断され、かつ発症年齢が16歳以上である患者、ベースライン時に以下のすべての疾患活動性を有する患者（ベースライン前1週間以内にAOSDによる発熱(体温38℃超)が1日以上認められる、2関節以上に活動性関節炎(圧痛関節数又は腫脹関節数)が認められる、CRP $\geq$ 10mg/L)、2週間を超える経口ステロイド薬投与(プレドニゾン換算0.4mg/kg/日以上)で十分な効果が得られなかった患者 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ンスとみなした。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については、トシリズマブ使用歴の有無によるサブグループ解析を実施した。

試験スケジュール



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

試験薬の投与を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)：

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

■ 判定基準

<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的評価(100mm VAS)
2. 患者による疾患活動性の全般的評価(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。

<SFS>

■ SFSにおける臨床症状及び臨床検査ならびに所見ありの定義

SFSは、5つの臨床症状(発熱、皮疹、リンパ節腫脹、肝脾腫及び漿膜炎)と5つの臨床検査(赤沈値、CRP、白血球数、ヘモグロビン値及び血小板数)の評価で構成され、下表の定義に基づき、1(所見あり)又は0(所見なし)にスコア化した。

所見	1(所見あり)の定義
発熱	37.5℃を超える体温が連続5日間以上にわたり少なくとも1日1回は認められた場合
臨床症状 皮疹	発熱時に体幹及びその他の部位に典型的なサーモンピンク色の皮疹が認められた場合
リンパ節腫脹	部位を問わず1.5cmを超えるリンパ節腫脹が認められた場合
肝脾腫	超音波検査で肝腫大又は脾腫が認められた場合
漿膜炎	漿膜炎が認められた場合
赤沈値	ベースライン：赤沈値 ≥ 20 mm/h、投与期：上昇又はベースラインからの低下幅が30%未満である場合
臨床検査 CRP	ベースライン：CRP ≥ 10 mg/L、投与期：上昇又はベースラインからの低下幅が30%未満である場合
白血球数	ベースライン：白血球数 $\geq 12 \times 10^9/L$ 、投与期及び追跡調査期：増加又はベースラインからの減少幅が20%未満である場合
ヘモグロビン値	ベースライン：ヘモグロビン ≤ 11 g/dL、投与期及び追跡調査期：低下又はベースラインからの上昇幅が20%未満である場合
血小板数	ベースライン：血小板数 $\geq 400 \times 10^9/L$ 、投与期及び追跡調査期：増加又はベースラインからの減少幅が20%未満である場合

<DAS28-CRP>

■ DAS28-CRPの計算式

$$\text{DAS28-CRP} = 0.56 \times \sqrt{\text{圧痛関節数}} + 0.28 \times \sqrt{\text{腫脹関節数}} + 0.36 \times \text{LN}(\text{CRP} + 1) + 0.014 \times \text{VAS} + 0.96$$

ACR: American College of Rheumatology(米国リウマチ学会)、VAS: visual analogue scale(ビジュアルアナログスケール)、SFS: systemic feature score、HAQ: Health Assessment Questionnaire、DAS: disease activity score(疾患活動性スコア)、CRP: c-reactive protein(C反応性蛋白)、LN: 自然対数。CRP値は、0～10mg/Lの正常範囲に対応させ標準化した。

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/女性	4 (36.4) / 7 (63.6)	4 (28.6) / 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 圧痛関節数 腫脹関節数	平均値(S.D.)	14.0 (18.49)	13.5 (16.26)
	平均値(S.D.)	13.5 (18.70)	13.1 (16.45)
	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)	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	(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)

BMI: body mass index(体格指数)、活動性関節炎がみられる関節数：圧痛又は腫脹がみられる関節数

皮疹：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。

CRP値は、0～10mg/Lの正常範囲に対応させ標準化した。

FAS-Pにおいて、イラリス投与後8週時点で Adapted ACR 30を達成した患者は11例中6例 (54.5%) でした。

主要評価項目：8週時点のAdapted ACR 30を達成した患者の割合（FAS-P）〈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
欠測の場合は、ノンレスポnderとみなした。

FAS-Pにおける8週時点で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ず、有効性は検証されなかった (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)。

活動性関節炎数の中央値 (最小値, 最大値) はベースラインが 8.0 (2, 66)、3日目時点で4.0 (0, 66) でした。

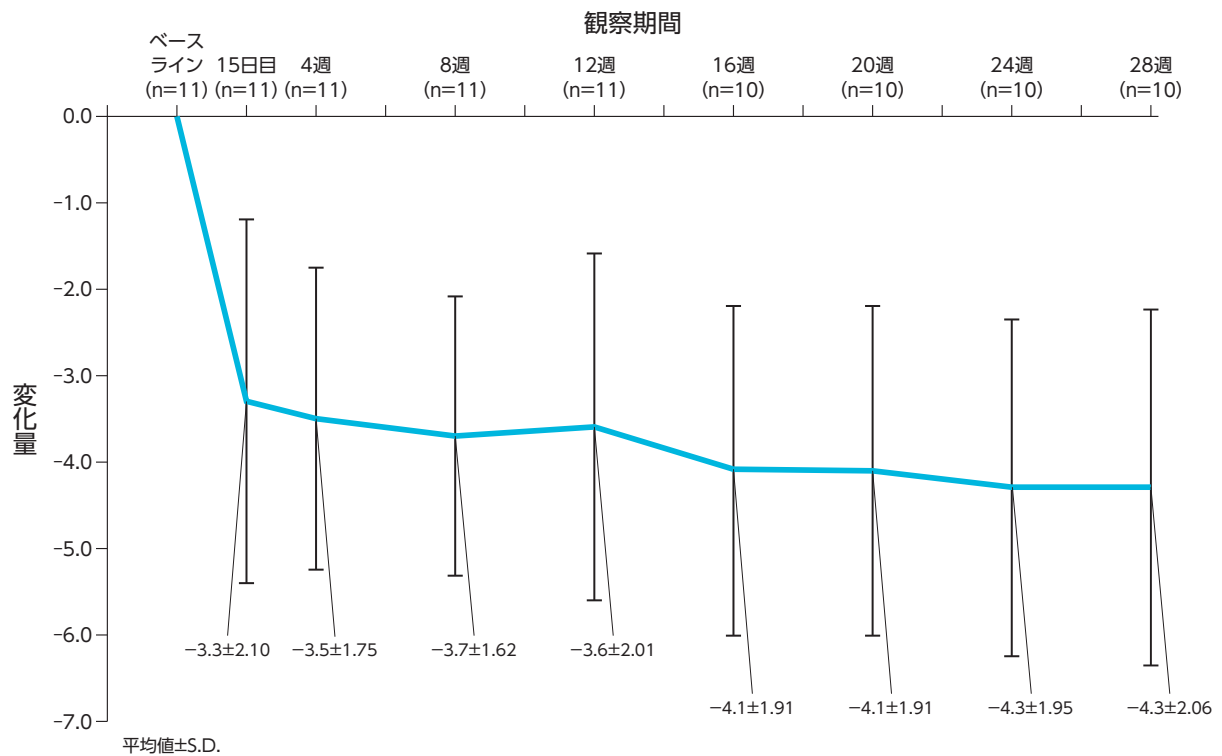
副次評価項目：15日目以降の各評価時点でのAdapted ACRコンポーネントの
ベースラインからの変化量の推移（活動性関節炎数：FAS-P）

	ベースライン (n=11)	3日目 (n=11)	15日目 (n=11)	4週 (n=11)	8週 (n=11)	28週 (n=10)
活動性関節炎数	8.0 (2, 66)	4.0 (0, 66)	1.0 (0, 66)	0.0 (0, 66)	0.0 (0, 66)	0.0 (0, 66)
ベースラインからの変化量		-3.0 (-13, 19)	-4.0 (-17, 0)	-5.0 (-22, 0)	-3.0 (-26, 2)	-4.5 (-26, 0)
ベースラインからの変化率 (%)		-50.0 (-100.0, 172.7)	-85.71 (-100.0, 0.0)	-100.0 (-100.0, 0.0)	-100.0 (-100.0, 25.0)	-100.0 (-100.0, 0.0)
圧痛関節数	8.0 (2, 66)	1.0 (0, 66)	1.0 (0, 66)	0.0 (0, 66)	0.0 (0, 66)	0.0 (0, 66)
ベースラインからの変化量		-3.0 (-15, 18)	-3.0 (-17, 0)	-4.0 (-22, 0)	-2.0 (-26, 1)	-4.5 (-26, 0)
ベースラインからの変化率 (%)		-83.33 (-100.0, 180.0)	-84.62 (-100.0, 0.0)	-100.0 (-100.0, 0.0)	-100.0 (-100.0, 12.5)	-100.0 (-100.0, 0.0)
腫脹関節数	4.0 (0, 9)	1.0 (0, 11)	0.0 (0, 4)	0.0 (0, 2)	0.0 (0, 9)	0.0 (0, 4)
ベースラインからの変化量		-1.0 (-6, 9)	-4.0 (-8, 0)	-3.0 (-9, 0)	-3.0 (-9, 1)	-4.0 (-9, 4)
ベースラインからの変化率 (%)		-60.0 (-100.0, 450.0)	-100.0 (-100.0, -50.0)	-100.0 (-100.0, 0.0)	-100.0 (-100.0, 12.5)	-100.0 (-100.0, -62.5)

数値は中央値 (最小値, 最大値)。
ベースラインからの変化量=各測定時点の値-ベースラインの値
ベースラインからの変化率 (%)=(ベースラインからの変化量/ベースラインの値)×100

イラリス投与後15日目時点でのSFS (総スコア) の
ベースラインからの変化量(平均値)は－3.3ポイントでした。

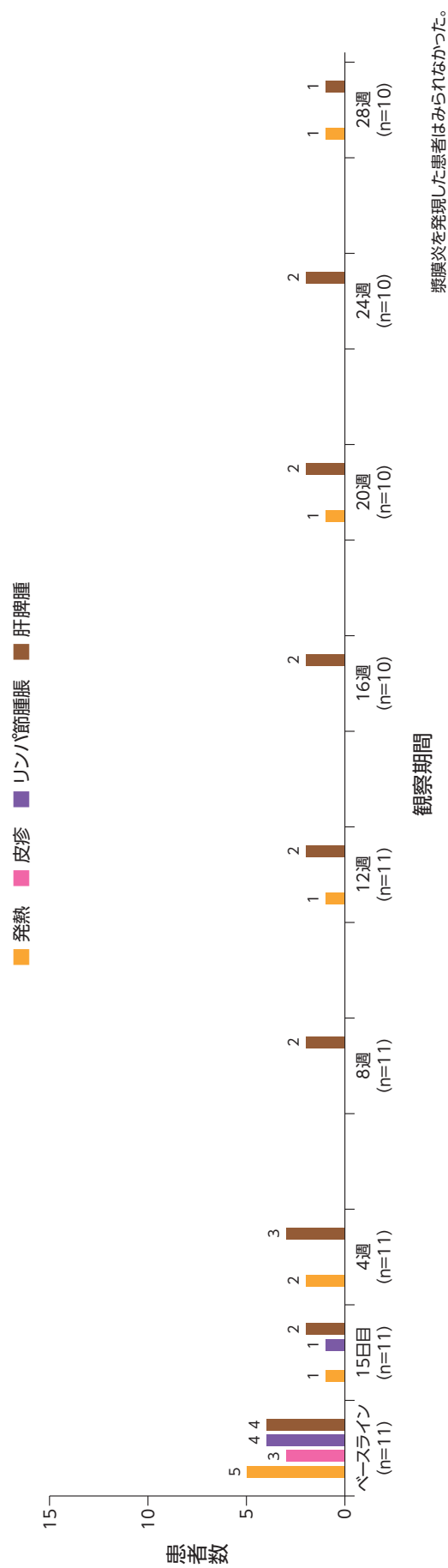
副次評価項目：SFS (総スコア)のベースラインからの変化量の推移 (FAS-P)



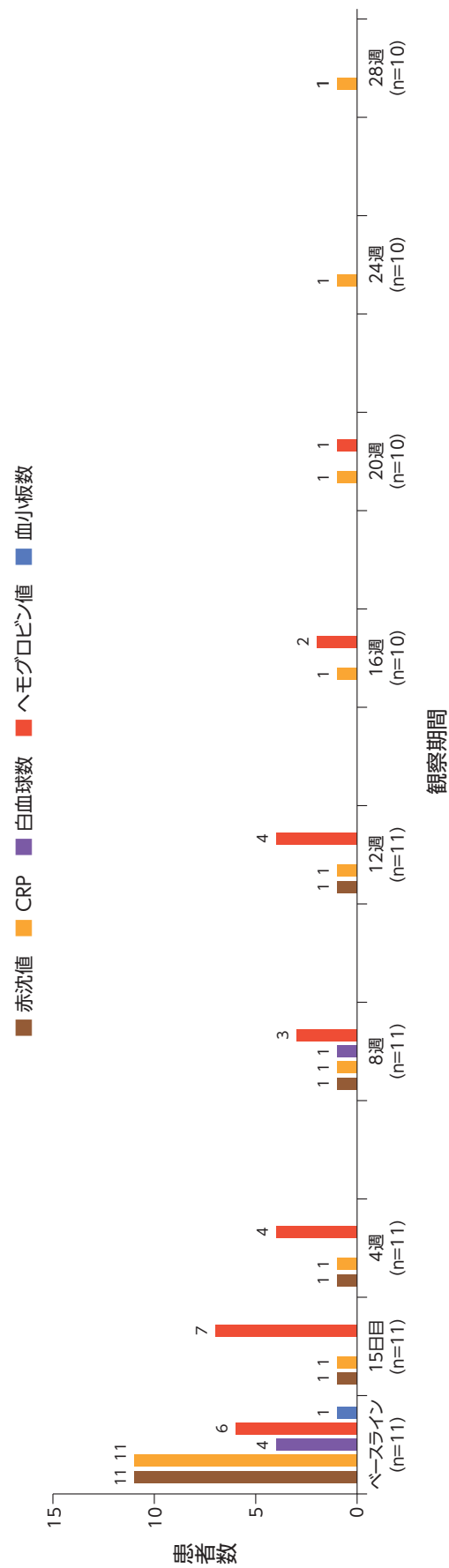
SFSの各コンポーネントの推移は次頁のとおりでした。

副次評価項目：SFS各コンポーネントの推移 (FAS-P)

臨床症状(所見ありの患者数)

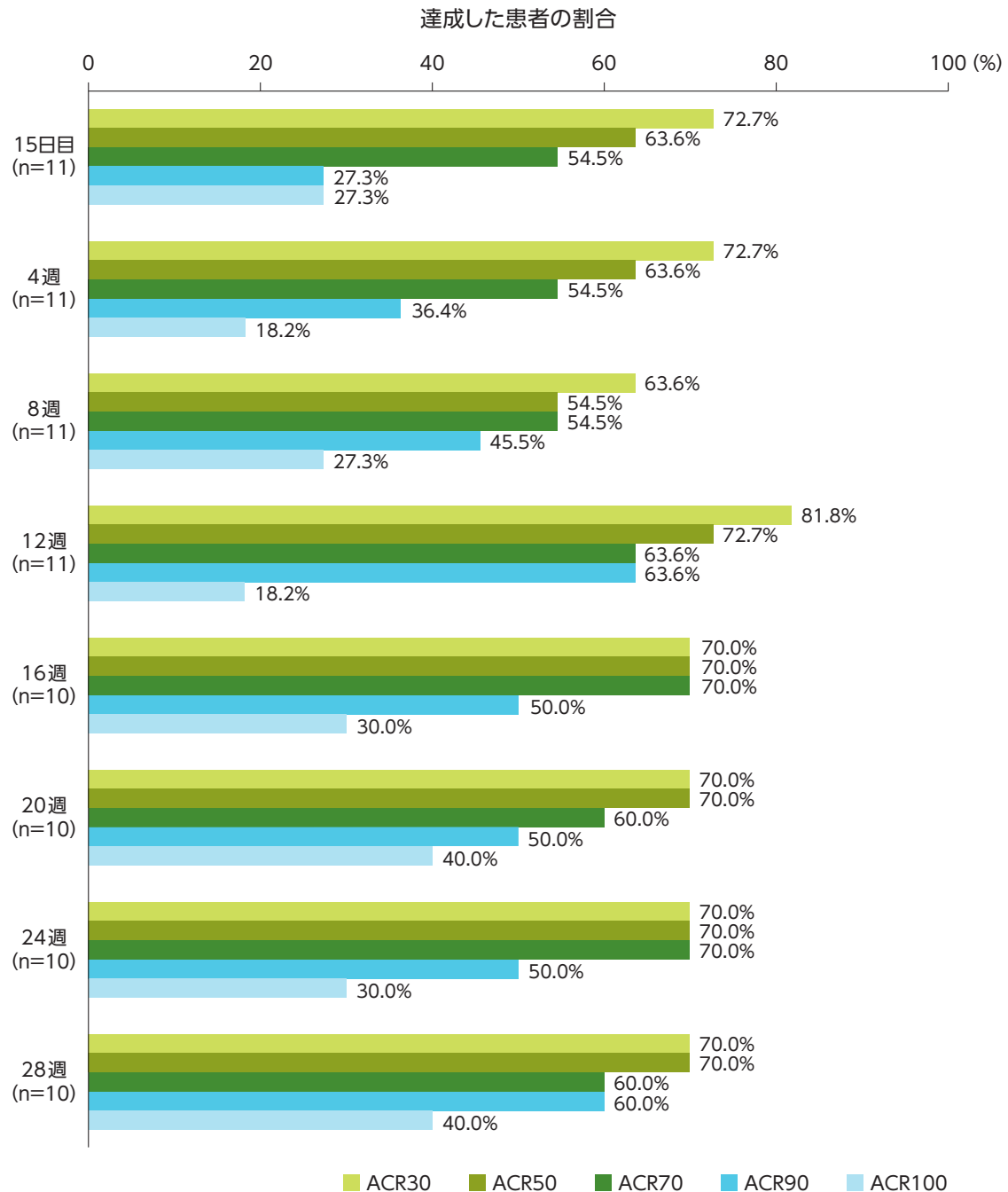


臨床検査(所見ありの患者数)



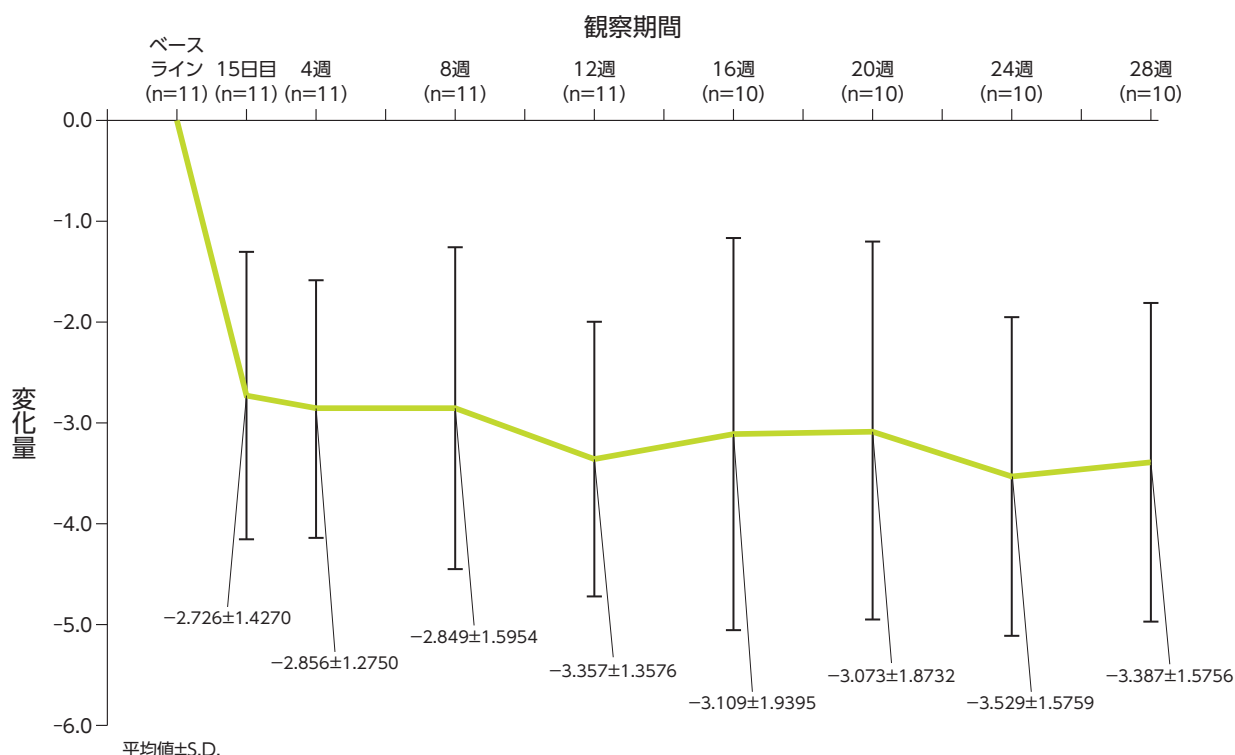
イラリス投与後15日目時点で、11例中8例(72.7%)がAdapted ACR30を達成しました。

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)



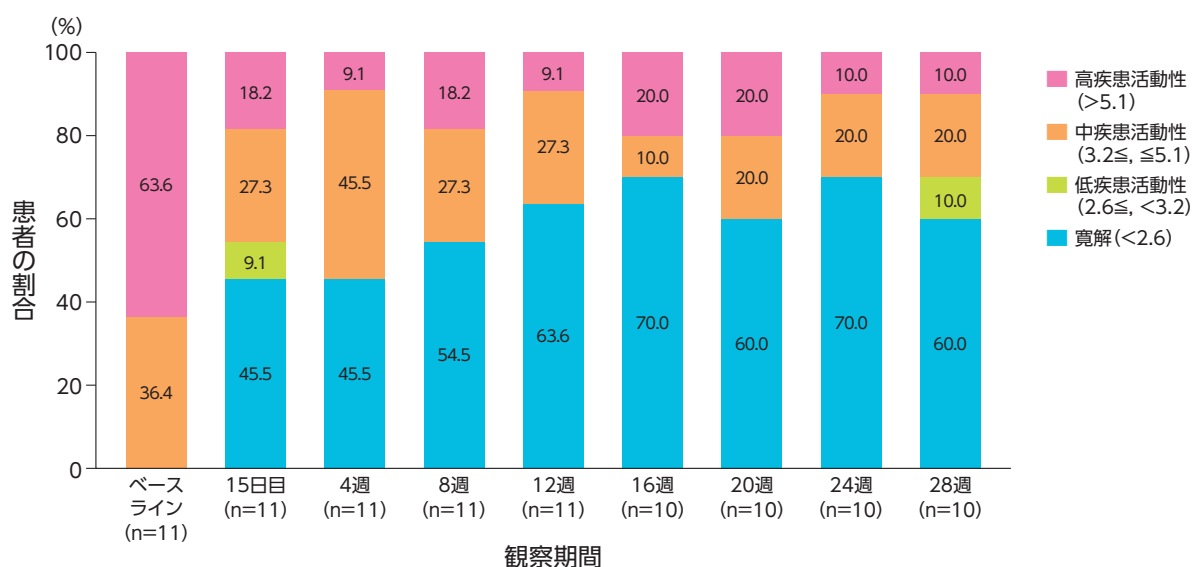
イラリス投与後15日目時点でのDAS28-CRPの ベースラインからの変化量(平均値)は、－2.726ポイントでした。

副次評価項目：15日目以降のDAS28-CRPのベースラインからの変化量の推移 (FAS-P)



イラリス投与後15日目時点で、 11例中5例(45.5%)がDAS28-CRP2.6未満(寛解)に達しました。

副次評価項目：15日目以降のDAS28-CRPによる疾患活動性の推移 (FAS-P)



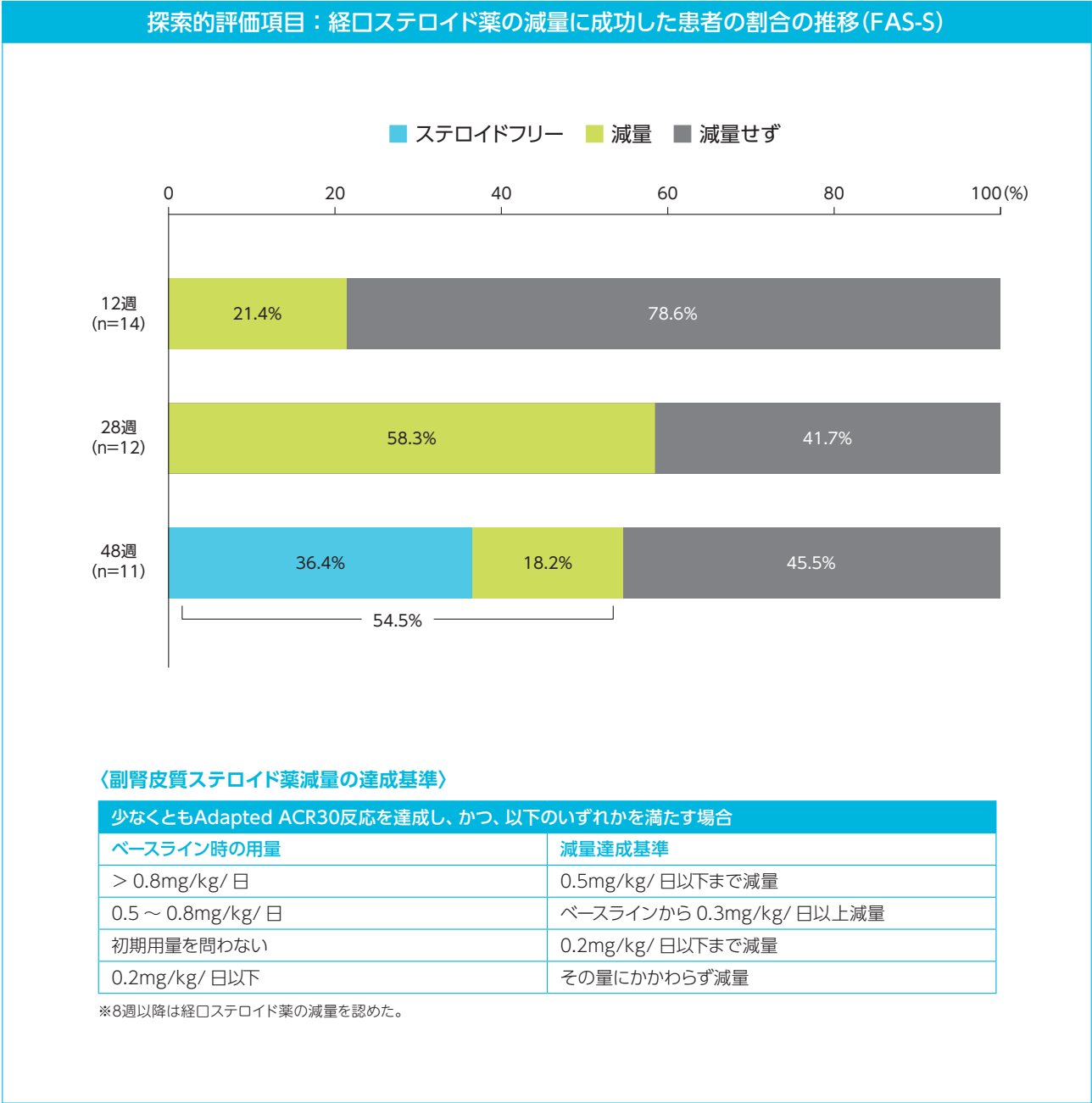
トシリズマブ使用歴の有無によるAdapted ACR基準を達成した患者数は下表のとおりでした。

副次評価項目のサブグループ解析：Adapted ACR基準を達成した患者の割合
(FAS-P/トシリズマブ使用歴の有無による層別)

		トシリズマブ使用歴	
		なし	あり
Adapted ACR 基準		達成した患者の割合	
15日目	ACR30	6/6	2/5
	ACR50	5/6	2/5
	ACR70	4/6	2/5
	ACR90	2/6	1/5
	ACR100	2/6	1/5
4週	ACR30	5/6	3/5
	ACR50	5/6	2/5
	ACR70	4/6	2/5
	ACR90	3/6	1/5
	ACR100	2/6	0/5
8週	ACR30	6/6	1/5
	ACR50	5/6	1/5
	ACR70	5/6	1/5
	ACR90	4/6	1/5
	ACR100	2/6	1/5
12週	ACR30	6/6	3/5
	ACR50	6/6	2/5
	ACR70	5/6	2/5
	ACR90	5/6	2/5
	ACR100	1/6	1/5
		トシリズマブ使用歴	
		なし	あり
Adapted ACR 基準		達成した患者の割合	
16週	ACR30	5/5	2/5
	ACR50	5/5	2/5
	ACR70	5/5	2/5
	ACR90	4/5	1/5
	ACR100	2/5	1/5
20週	ACR30	5/5	2/5
	ACR50	5/5	2/5
	ACR70	5/5	1/5
	ACR90	4/5	1/5
	ACR100	3/5	1/5
24週	ACR30	5/5	2/5
	ACR50	5/5	2/5
	ACR70	5/5	2/5
	ACR90	4/5	1/5
	ACR100	2/5	1/5
28週	ACR30	5/5	2/5
	ACR50	5/5	2/5
	ACR70	5/5	1/5
	ACR90	5/5	1/5
	ACR100	3/5	1/5

数値は患者数（達成した患者数/サブグループにおける患者数）を示す。

経口ステロイド薬の減量に成功した患者の割合は、イラリス投与後28週時点で12例中7例(58.3%)、48週時点で11例中6例(54.5%)でした。48週時点では11例中4例(36.4%)がステロイドフリーでした。



安全性(48週時点の中間解析)：副作用は14例中7例(50.0%)に認められ、2例以上発現した副作用は带状疱疹2例(14.3%)でした。

副作用は14例中7例(50.0%)に認められた。主な副作用(2例以上に発現)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)

国内臨床試験における副作用発現例数(G1302試験)

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)

副作用の種類	発現例数(%)
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)

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/O-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。

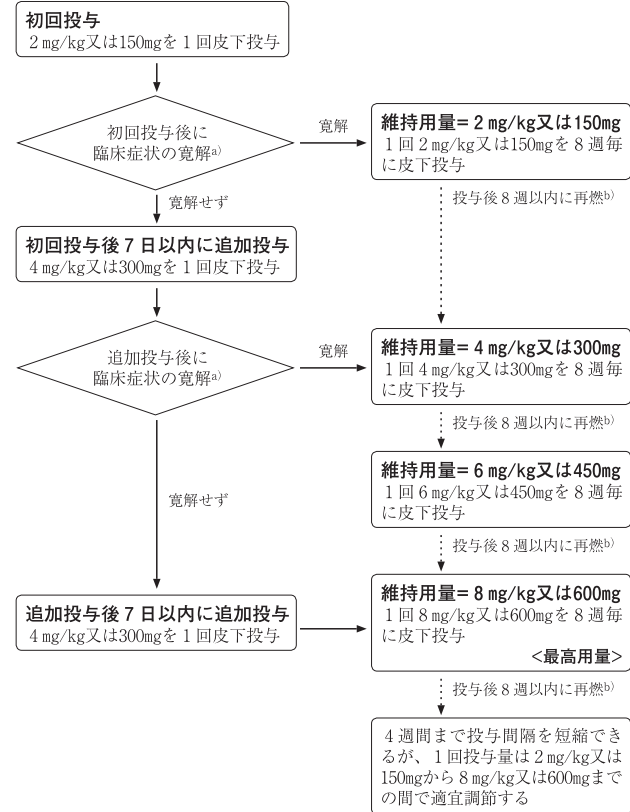
7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

＜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（＝1mg/dL）未満又はSAAが10mg/L（＝10μg/mL）未満

b) 国内臨床試験における再燃の基準（以下の1～2をすべて満たす場合）

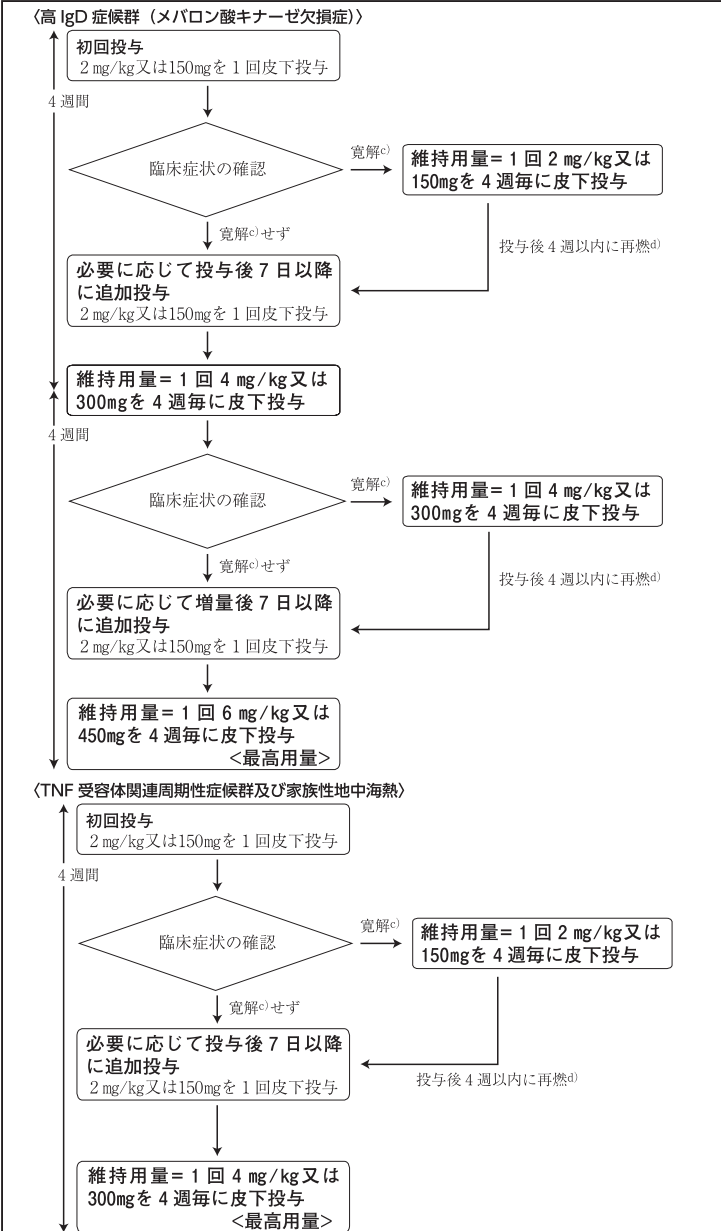
＜臨床的再燃＞

1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{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（＝3mg/dL）超又はSAAが30mg/L（＝30μg/mL）超

注2) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階



- c) 臨床試験における寛解の基準（以下の1～2をすべて満たす場合）
- <臨床的寛解>
 - 1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注3)}が軽微以下
 - <血清学的寛解>
 - 2. CRPが10mg/L以下又はベースラインと比べ70%以上の減少
- d) 臨床試験における再燃の基準（以下の1～2をすべて満たす場合）
- <臨床的再燃>
 - 1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注3)}が軽度以上
 - <血清学的再燃>
 - 2. CRPが30mg/L（＝3 mg/dL）以上

注3）評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

8. 重要な基本的注意

- 8.1 臨床試験において、上気道感染等の感染症が高頻度に報告されており、重篤な感染症も報告されているため、本剤投与中は感染症の発現、再発及び増悪に十分注意すること。[1.1.1.2、2.1、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤により感染に対する炎症反応が抑制される可能性があるため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。[1.1.1、1.2、2.1、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1 参照]
- 8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線（レントゲン）検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[2.2、9.1.2 参照]
- 8.4 本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、初回投与前、概ね投与1ヵ月後、及びその後本剤投与中は定期的に好中球数を測定すること。[11.1.2 参照]
- 8.5 臨床試験において、アナフィラキシー又はアナフィラキシーショックは報告されていないが、本剤の投与に対する過敏症反応が報告されているため、重篤な過敏症反応のリスクを除外することはできない。本剤を投与する際には過敏症反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.6 本剤を投与された患者において、悪性腫瘍が報告されている。本剤を含む抗IL-1製剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1 参照]
- 8.7 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。
- 8.8 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、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.5 参照]
- 8.9 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こと。

*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）

