

イラリス®

Web講演会記録集

Part I

温故知新から考える IL-1 β の重要性



座長

金子 祐子 先生

慶應義塾大学医学部 リウマチ・膠原病内科 教授



特別講演

古賀 智裕 先生

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
先進予防医学共同専攻 リウマチ・膠原病内科学分野 講師



IL-1 β 阻害療法が適する患者像
-crFMF・AOSD-

藤田 雄也 先生

大阪公立大学大学院医学研究科 膠原病内科学 病院講師

コルヒチン抵抗性家族性地中海熱(crFMF)や成人発症スチル病(AOSD)などの自己炎症性疾患では、その病態の成立と全身性炎症においてIL-1 β が重要な役割を果たしていると考えられている。今回のWeb講演会では、近年の研究によりその詳細が明らかとなってきた自己炎症性疾患のメカニズムについて、長崎大学大学院の古賀智裕先生に解説いただいた。また、大阪公立大学大学院の藤田雄也先生には、FMFとAOSDの病態を踏まえ、実臨床において、どのような症例に、いかなるタイミングでカナキヌマブの使用を考慮しうるかについて解説いただいた。

(2025年7月30日オンライン開催)

AOSD: adult-onset Still's disease crFMF: colchicine-resistant familial Mediterranean fever

温故知新から考えるIL-1 β の重要性

特別講演
古賀 智裕 先生

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 先進予防医学共同専攻 リウマチ・膠原病内科学分野 講師

自己炎症性疾患のメカニズム

自己炎症性疾患は、単球、マクロファージ、好中球、ナチュラルキラー(NK)細胞などの自然免疫系の細胞における機能異常を背景に、発熱、皮疹、関節痛などの多彩な臨床症状を示す疾患である。自己免疫疾患が獲得免疫の異常を背景とするのとは対照的に、自己炎症性疾患では自己抗体や自己応答性T細胞の存在を認めず、インフラマソームの異常な活性化に伴い、IL-1 β やIL-18などの炎症性サイトカインの過剰産生を生じる^{1,2}。近年、これら膠原病・リウマチ性疾患は、特定の遺伝子異常に起因する家族性地中海熱(familial Mediterranean fever: FMF)などの自己炎症性疾患から、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)などの自己免疫疾患までが連続的なスペクトラムとしてとらえられている³。両者の特徴を併せ持つ成人発症スチル病(adult-onset Still's disease: AOSD)は広義の自己炎症性疾患に位置づけられる。

自己炎症性疾患の病態の中心となるインフラマソームは、病原体関連分子パターン(pathogen-associated molecular patterns: PAMPs)、傷害関連分子パターン(damage-associated molecular patterns: DAMPs)など、様々な刺激によって活性化される。FMFの疾患感受性遺伝子であるMEFV遺伝子がコードするpyrinはNLRP3インフラマソームを抑制しているが、pyrinの機能不全はNLRP3インフラマソームの活性化をもたらし、IL-1 β やIL-18を含む炎症性サイトカインの過剰産生を生じる(図1)^{4,6}。また、インフラマソームの形成により活性化されたカスパーゼ1はガスダーミンD(gasdermin D: GSDMD)を切断し細胞死の一種であるパイロトーシス(pyroptosis)を誘導してIL-1 β やIL-18の血中への放出を促進する。

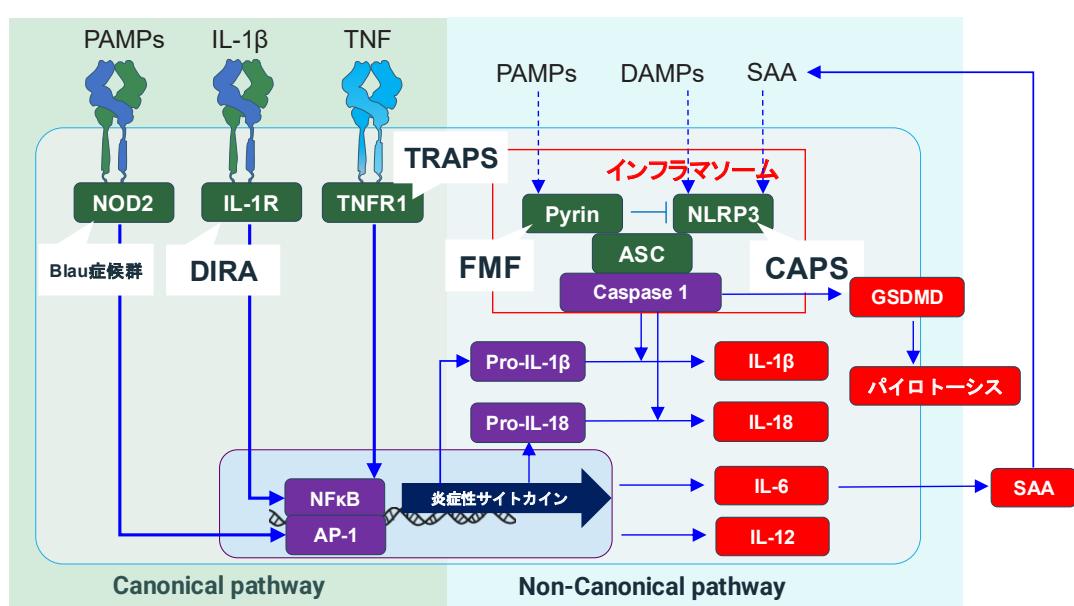


図1・自己炎症性疾患関連遺伝子とインフラマソームの活性化

IL-1R: IL-1 β receptor, DIRA: deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist, TNFR: tumor necrosis factor receptor, PAMPs: pathogen-associated molecular patterns, DAMPs: damage-associated molecular patterns, ASC: apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-recruitment domain, NLRP3: Nod-like receptor protein 3, GSDMD: gasdermin D, TRAPS: TNF receptor-associated periodic syndrome, CAPS: cryopyrin-associated periodic syndrome, SAA: serum amyloid A.

5. Koga T, Kawakami A. Immunol Med 2018; 41: 177-180. 6. Migita K, et al. Arthritis Res Ther 2012; 14: R119. 7. Migita K, et al. PLoS One 2014; 9: e96703.

IL-1 β は全身性炎症の「オーケストレーター」

IL-1 β は、炎症反応において中心的役割を果たすマスターサイトカインである。IL-1 β の産生は、①プライミング：Toll様受容体(Toll-like receptor: TLR)刺激によるIL-1 β 前駆体(pro-IL-1 β)の転写誘導、②プロセシング：カスパーゼ1によるpro-IL-1 β の切断と成熟IL-1 β の産生、③分泌：従来の小胞体-ゴルジ経路ではなく、パイロトーシスなどの非従来型分泌で細胞外へ分泌される、という機序で行われる⁷。IL-1 β は、発熱、急性期反応、血管透過性亢進と炎症性細胞の組織浸潤、疼痛増強など多彩な生物学的作用を有しており⁸、全身性炎症において、いわば「オーケストレーター(orchestrator)」の役割を果たしていると思われる(表1)。

IL-18は特にAOSDにおいて異常高値を示すことが知られ、バイオマーカーとしての有用性が検討されている。IL-18

は1995年にインターフェロン(IFN)- γ 誘導因子として同定されたIL-1ファミリーに属する炎症性サイトカインである。IL-18はIL-12との協調によるTh1細胞の分化促進、NK細胞活性化、IFN- γ 産生誘導、細胞傷害性Tリンパ球(cytotoxic T lymphocyte: CTL)やNK細胞の殺細胞能の向上など、炎症を增幅させる多様な生物学的作用を有し⁹、IL-1 β と同様、AOSDの全身性炎症に重要な役割を果たすと考えられている。

FMFに対する カナキヌマブの使用経験と位置づけ

FMFは多くの症例ではMEFV遺伝子の異常を背景に、また一部の症例では何らかの環境因子を背景としてインフラマソームが活性化され、パイロトーシスによるDAMPs、IL-1 β 及びIL-18の放出によりマクロファージ、好中球、Th1/Th17細胞などの活性化、血管透過性の亢進が惹起され、周期性発熱、漿膜炎、関節炎、皮疹などの炎症や、急性期反応蛋白である血清アミロイドA(SAA)、CRPの産生をもたらす¹⁰。

当施設では、2017年から2022年までの間にコルヒチン抵抗性又は不耐容のFMF患者30例(うち典型例18例、非典型例12例)に対しカナキヌマブを導入した。その結果、典型例では18例中10例(55.6%)、非典型例では12例中4例(33.3%)において発作頻度の50%以上の減少が認められた(表2)。また、典型例、

表1 ● IL-1 β は全身性炎症の「オーケストレーター」

IL-1 β = マスターサイトカイン；炎症反応の中心的役割を果たす司令塔	
産生メカニズム	1. プライミング:TLR刺激によるpro-IL-1 β (31kDa)の転写誘導 2. プロセシング:カスパーゼ1がpro-IL-1 β を切断し、成熟IL-1 β (17kDa)を産生 3. 分泌:従来の小胞体-ゴルジ経路ではなく、非従来型分泌で細胞外へ
生物学的作用	・ 発熱作用:視床下部に作用し、PGE ₂ 産生を介して発熱 ・ 急性期反応:肝臓でCRP、フィブリノーゲンなどの産生誘導 ・ 血管透過性亢進:炎症細胞の組織浸潤を促進 ・ 好中球動員:CXCL1、CXCL2などのケモカイン産生誘導 ・ 疼痛誘発:痛覚受容体の感受性を高める

TLR: Toll-like receptor (Toll様受容体)、PGE₂: prostaglandin E2(プロstagランジンE₂)、CRP: C-reactive protein (C反応性蛋白)

7. Dinarello CA. Cell 2010; 140: 935-950. 8. Dinarello CA. JEM 2005; 201: 1355-1359.

表2 ● 長崎大学病院におけるカナキヌマブ使用例の患者背景と転帰

	合計 (n=30)	FMF典型例 (n=18)	FMF非典型例 (n=12)	p 値
女性	20 (66.7%)	14 (83.3%)	5 (41.7%)	0.045
年齢(歳)	41.5 [29.5-54.3]	42 [29.5-55.5]	42 [29.3-53.5]	0.73
罹病期間(年)	14 [4.5-51]	9 [1-37.8]	25 [8-60.8]	0.16
発作頻度(/月)	1 [0.75-2.75]	2 [1.0-4.0]	0.4 [0.2-1.0]	<.001
コルヒチンの併用	25 (83.3%)	15 (83.3%)	10 (83.3%)	1
コルヒチン投与量 (mg/日)	1.0 [0.5-1.5]	1.0 [0.5-1.1]	1.0 [0.5-1.9]	0.41
コルヒチン抵抗性	8 (26.7%)	5 (27.8%)	3 (25.0%)	1
コルヒチン不耐容	16 (53.3%)	8 (44.4%)	8 (66.7%)	0.28
CRP (mg/dL)	0.075 [0.02-0.24]	0.08 [0.02-0.17]	0.09 [0.02-0.30]	0.98
SAA (μ g/mL)	8.1 [4.6-19.9]	7.8 [4.6-46.5]	8.1 [4.5-19.9]	0.94
カナキヌマブ投与期間(月)	16.5 [5.75-35.3]	12 [4.8-24]	32.5 [9.8-48.8]	0.11
発作頻度の50%以上の減少	14 (46.7%)	10 (55.6%)	4 (33.3%)	0.28
Exon 10 変異あり	2 (6.7%)	2 (11.1%)	0 (0%)	0.5

測定された変数には、人口統計学的データ、罹病期間、発作頻度、コルヒチンの使用と投与量、コルヒチンに対する抵抗性と不耐容、CRP及びSAA、カナキヌマブ投与期間、発作頻度の減少、及びexon 10 変異の有無が含まれる。データは、連続変数の場合は中央値 [四分位範囲] として、カテゴリ変数の場合は数値 (パーセンテージ) として表示した。p値はFMF典型例と非典型例の比較による。本研究では、Wilcoxon signed-rank test、Fisher's exact test及び患者内相関の混合効果モデルを用いた(有意水準0.05)。なお、カナキヌマブを增量した14例のうち、6例は効果不十分、1例は有害事象によりカナキヌマブの投与を中止した。

11. Tsuji Y, et al. Clin Exp Rheumatol 2024; 42: 2105-2106. 著者のうち3名はノバルティスから講演料を受領している。

非典型例とともに、平均発作頻度、CRP、SAAの減少が認められた。なお、本研究では、10例が効果不十分又は有害事象によりカナキヌマブの投与を中止した¹¹。(カナキヌマブの安全性については、P.11 N2301試験の安全性及び巻末のDI頁を参照)。当施設の経験からは、典型例・非典型例ともにカナキヌマブが有効であることが示唆された。なお、1回2mg/kg又は150mgの開始用量で十分な有効性がみられない場合でも、1回4mg/kg又は300mgまでの增量が有効な症例もあり、患者に応じて增量を検討することが必要である。

FMFの診療に関しては、国内では日本小児リウマチ学会編「自己炎症性疾患診療ガイドライン2017」が出版されており、FMFに対してはコルヒチンの処方と、コルヒチンの最大許容量を継続使用しても頻回の発作を認める場合の処方例としてカナキヌマブの使用が紹介されている¹²。なお、同ガイドラインについては、2025年度中の改訂が予定されている。

欧州リウマチ学会(EULAR)と小児リウマチ欧州協会(PReS)によるFMFのマネジメントに関するリコメンデーション(2024年版)¹³では、FMF診断後に一次治療としてコルヒチンを開始し、①過去6ヵ月間の3回を超える発作、②過去3ヵ月間の月1回を超える発作、③発作間欠期のCRP/赤沈値/SAAの上昇をコルヒチン抵抗性として、コルヒチンの增量を推奨している。それでも抵抗性がみられる場合や、下痢、肝酵素上昇、白血球減少などにより有効用量まで增量できない場合(コルヒチン不耐容)には、生物学的DMARDs(IL-1阻害薬が好ましいとされる)の追加を提案している。

カナキヌマブはAOSDの病態に根差した治療法として期待される

AOSDにおける、IL-1 β やIL-18などの炎症性サイトカインを中心とした自然免疫系の異常による全身性炎症は他の自己炎症性疾患と類似するが、その他にヒト白血球抗原(HLA)やその他の遺伝子異常の関連が指摘されており、Th1細胞やTh17細胞を介する獲得免疫系の異常が病態形成に関与することが示唆されている¹⁴。

AOSDに対するカナキヌマブの国内第Ⅲ相臨床試験(G1302試験)¹⁵は、経口副腎皮質ステロイド薬で効果不十分なAOSD患者を対象とした非盲検、非対照、多施設共同試験である。患者背景をみると、主解析(FAS-P)でのフェリチン値の平均値は4669.84 μ g/Lと高値であり、また、11例中5例(45.5%)にトリズマブの使用歴があった。主要評価項目である、8週時点での経口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11例中6例(54.5%、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、検証的解析結果)であった。28週時点での経口副腎皮質ステロイド薬の減量に成功した患者の割合は、11例中6例(54.5%)であった。8週以降の各評価時点での経口副腎皮質ステロイド薬投与量のベースラインからの変化量(mg/日)の平均値(S.D.)は、12週時点で-4.23(7.333)、28週時点で-10.95(10.439)であった(図2)。

また、15日目以降のDAS28-CRPIによる疾患活動性の推移

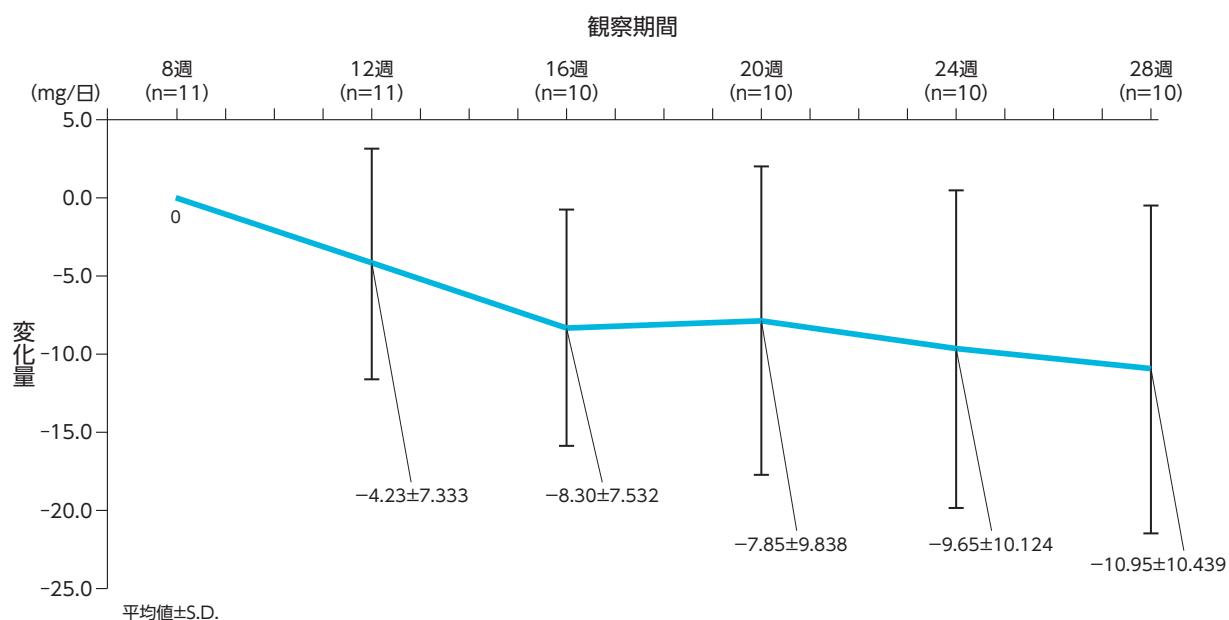


図2 ● G1302試験 副次評価項目：8週以降の各評価時点での経口副腎皮質ステロイド薬投与量のベースラインからの変化量の推移(FAS-P)

経口ステロイド薬の減量は8週以降に開始できることとされた。ベースライン及び8週時点の経口ステロイド薬投与量(プレドニゾロン換算)は20.00±6.325mg/日であった。

15. ノバルティスファーマ社内資料. 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試験の概要はP.8~9、患者背景及び安全性はP.10を参照)

をみると、DAS28-CRPにおける寛解(2.6未満)を示した患者の割合は、15日目及び4週時点では45.5%であり、28週時点では60.0%であった(図3)。安全性に関しては、48週時点の中間解析において、14例中7例(50.0%)に副作用が認められ、2例以上に発現した主な副作用は帯状疱疹2例(14.3%)であった。

日本では2017年に世界に先駆けて「成人スチル病診療ガイドライン2017年版」が発表され、2023年には改訂版が出版されている¹⁶。欧州では2024年に全身型若年性特発性関節炎(systemic juvenile idiopathic arthritis: sJIA)及びAOSDの診断とマネジメントに関するEULAR/PReSリコメンデーションが公表され、この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)」が重要であると述べられており、治療アルゴリズムにおいては、疾患活動性に応じてグルココルチコイド(GC)に加え、早期にIL-1阻害薬又はIL-6阻害薬を使用し、6ヵ月以内にGCを使用せずにclinically inactive disease(CID)を達成することが推奨されている¹⁷。カナキヌマブの臨床成績からは、疾患活動性の低下やGC減量が期待される。AOSDの病態に根差した分子標的治療として、今後さらにカナキヌマブの使用経験を蓄積していくことが望まれる。

文献

1. Lyn YT, et al. Autoimmun Rev 2011; 10: 482-489.
2. Shaw PJ, et al. Trends Mol Med 2011; 17: 57-64.
3. Szekanecz Z, et al. Nat Rev Rheumatol 2021; 17: 585-595.
4. Koga T, Kawakami A. Immunol Med 2018; 41: 177-180.
5. Migita K, et al. Arthritis Res Ther 2012; 14: R119.
6. Migita K, et al. PLoS One 2014; 9: e96703.
7. Dinarello CA. Cell 2010; 140: 935-950.
8. Dinarello CA. JEM 2005; 201: 1355-1359.
9. Ihim SA, et al. Front Immunol 2022; 13: 919973.
10. Koga T, Kawakami A. Front Immunol 2022; 13: 956795.
11. Tsuji Y, et al. Clin Exp Rheumatol 2024; 42: 2105-2106.
12. 日本小児リウマチ学会編.自己炎症性疾患診療ガイドライン2017. 診断と治療社(東京), 2017.
13. Ozan S, et al. Ann Rheum Dis 2025; 84: 899-909.
14. Ruscitti P, et al. Nat Rev Rheumatol 2024; 20: 116-132.
15. ノバルティスファーマ社内資料. 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).
16. 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].
17. Fautrel B, et al. Ann Rheum Dis 2024; 83: 1614-1627.

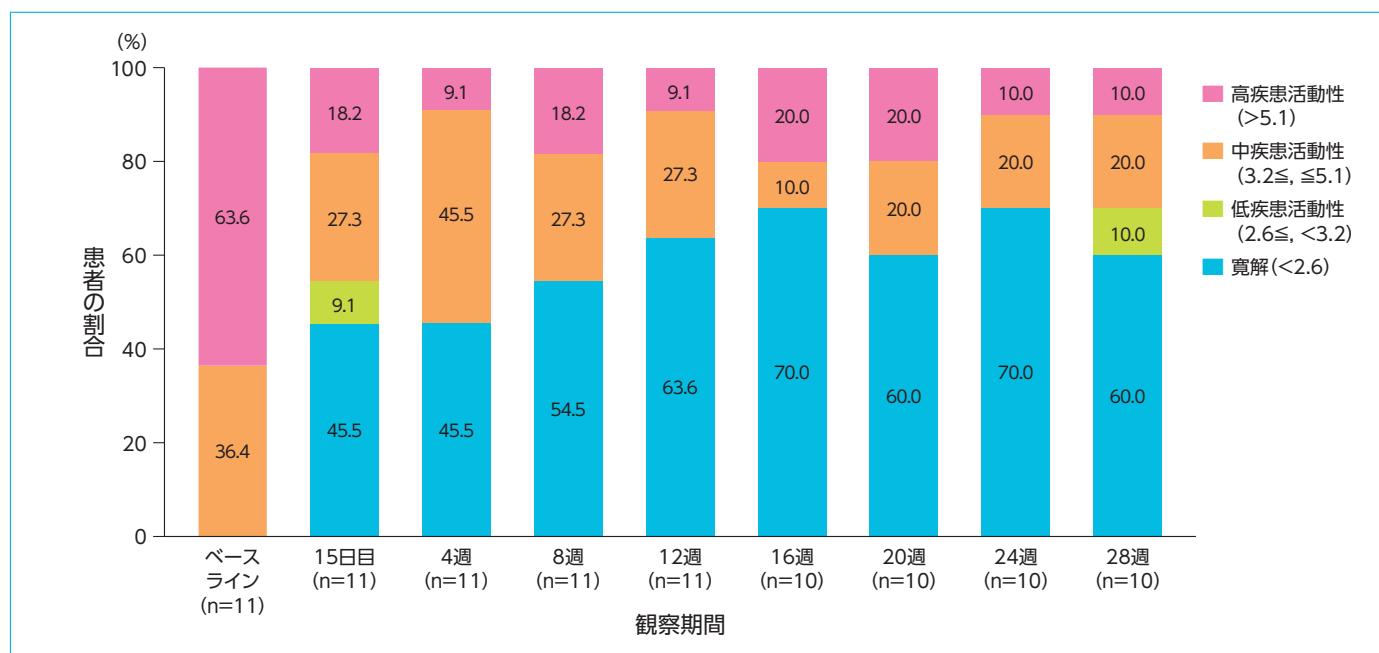


図3 ● G1302試験 副次評価項目：15日目以降のDAS28-CRPによる疾患活動性の推移(FAS-P)

15. ノバルティスファーマ社内資料. 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試験の概要はP.8~9、患者背景及び安全性はP.10を参照)

IL-1 β 阻害療法が適する患者像 -crFMF・AOSD-

藤田 雄也 先生

大阪公立大学大学院医学研究科 膜原病内科学 病院講師

実臨床におけるコルヒチン抵抗性FMF (crFMF)に対するカナキヌマブ使用経験

家族性地中海熱(familial Mediterranean fever: FMF)においては、有害事象によりコルヒチンの内服が困難な症例を除き、大多数の症例ではコルヒチン単独で発作のコントロールが可能であり、コルヒチンに抵抗性を示す患者の割合は5~10%程度であると考えられている¹。

コルヒチン抵抗性FMF(colchicine-resistant FMF: crFMF)などの周期性発熱症候群に対してカナキヌマブを投与した国際共同検証第Ⅲ相試験(N2301試験)では、主要評価項目である投与16週後の寛解率は、プラセボ群が2/32例(6.3%)であったのに対し、カナキヌマブ150mg群では19/31例(61.3%)であり、プラセボに対するカナキヌマブの優越性が検証された(Fisher's exact検定、有意水準片側0.025、 $p<0.0001$) (図1)^{2,3}。

実臨床でのFMFへの治療成績に関しては、福島県立医科大学において2012年4月から2023年6月までに治療を受けたFMF患者27例について後方視的に検討した結果が報告

されている⁴。この研究では、最大耐用量のコルヒチンを6ヶ月以上投与しても月1回以上の発作がみられ、発作間欠期のC反応性蛋白(CRP)又は血清アミロイドA(SAA)が基準値を超えている症例をcrFMFと定義した。その結果、27例中20例(74.1%)でコルヒチンによる発作のコントロールが可能であった。他の7例のうち、5例は最大耐用量のコルヒチンを投与しても発熱発作がみられ、2例は有害事象のためコルヒチンを增量できなかった。これら7例に対し、カナキヌマブを導入したところ、全例で発作回数の減少が認められた(図2)。本研究において、カナキヌマブによる有害事象は認められなかった(カナキヌマブの安全性については、P.11 N2301試験の安全性及び巻末のDI頁を参照)。

現在、FMFに保険適応を有している治療薬はコルヒチン及びカナキヌマブの2剤のみである。コルヒチンは大多数のFMF症例に対して有効であるものの、コルヒチンに抵抗性を示す患者では頻回の発作により日常生活に支障をきたすことが多く、このような症例ではカナキヌマブの投与を考慮すべきと考えられる。

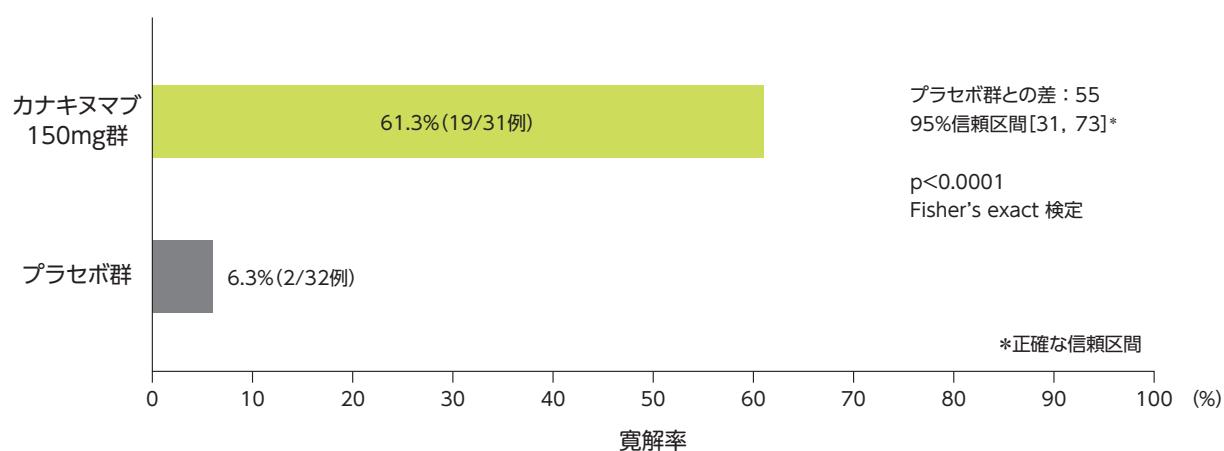


図1 ● crFMFコホートにおける投与16週後の寛解率(N2301試験主要評価項目・検証的解析結果)

2. ノバルティスファーマ社内資料. TRAPS/HIDS/crFMFにおける国際共同第Ⅲ相試験 (N2301) (承認時評価資料)

3. De Benedetti F, et al. New Engl J Med 2018; 378: 1908-1919.本論文の著者のうち3名はノバルティスの社員である。著者にノバルティスより顧問料や講演謝礼を受領している者が含まれる。本試験にノバルティスは資金の提供を行った。

(N2301試験の概要及び安全性についてはP.11参照)

カナキヌマブはどのようなAOSD患者への投与が望ましいのか

—主に全身性の炎症を示す症例への使用が想定される—

AOSDでは、遺伝学的素因を背景に感染症などによる病原体関連分子パターン(pathogen-associated molecular patterns: PAMPs)、や傷害関連分子パターン(damage-associated molecular patterns: DAMPs)などのトリガーフィンによってマクロファージが活性化し、NLRP3インフラマソームが形成され、IL-1 β やIL-18の産生をもたらすと考えられている⁵。我々はこれまでに、DAMPsの一種であるcold-inducible RNA-binding protein(CIRP)が尿酸を介してIL-1 β 産生を誘導すること⁶、補体成分C5aが単球におけるカスパーゼ1の活性化と成熟IL-1 β の産生を誘導すること⁷、AOSD患者においてCIRP⁸やカスパーゼ1⁹が高値を示すことを報告している。自然免疫刺激によるインフラマソームの活性化とIL-1 β 、IL-18の産生はAOSDの全身炎症につながるものと考えられる。活動期のAOSD患者では、血清IL-18が高値を示し、CRP値やフェリチン値と相関することが報告されている¹⁰。

AOSDの病型については、その疾患活動性の周期をもとに、单周期全身型(monocyclic systemic)、多周期全身型

(polycyclic systemic)、慢性関節炎型(chronic articular)の3つの病型に分類される¹¹。その後、全身型ではIL-1 β 、IL-18などのサイトカインが優位であり、発熱、肝炎、漿膜炎などの全身症状が生じるが、関節型ではIL-17、IL-23、TNF- α 、IL-6などのサイトカインが優位であり、全身症状には乏しく関節炎を示すとする、サイトカインプロファイルに基づく分類も試みられている¹²。ただし、臨床的には病型やサイトカインプロファイルによる生物学的製剤の使い分けは確立しておらず、全身型若年性特発性関節炎(systemic juvenile idiopathic arthritis: sJIA)及びAOSDの診断とマネジメントに関する欧州リウマチ学会(EULAR)と小児リウマチ欧州協会(PReS)によるリコメンデーション(2024)では、IL-1阻害薬とIL-6阻害薬は同等の位置づけがなされている¹³。

AOSDでは、CRP上昇よりもフェリチン高値が特徴的であることが他の自己炎症性疾患との比較において示されている¹⁴。IL-18はフェリチンの産生にも関与すると考えられており、IL-18やフェリチンはCRPではとらえることのできない自然免疫の活性化を反映している可能性もある¹⁵。これらの様々な知見からは、全身症状の強い症例や、関節型で全身性的炎症を伴う症例にはIL-1 β 阻害療法であるカナキヌマブが適しているのではないかと考えられる。また、IL-18やIL-1 β がある程度高い症例にもカナキヌマブが適すると考えられるが、現時点での保険診療での測定が可能なバイオマーカーではフェリチン高値、CRP高値の症例がこれらに相当する。既存治療によってフェリチンが十分に低下せず、再燃の兆候がみられる症例では、カナキヌマブの使用を考慮しうるものと考えられる。

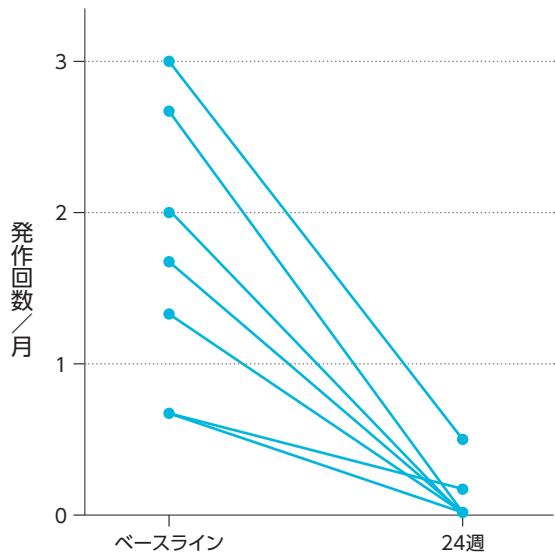


図2 ● カナキヌマブを導入した7例におけるベースラインと24週後の発作回数

研究の概要：福島県立医科大学において2012年4月から2023年6月までに治療を受けたFMF患者27例について行われた後方視的研究。27例中、コルヒチンが効果不十分又は增量ができなかった7例についてカナキヌマブが導入された。結果を解釈する上で重要な限界：本研究は少数例での検討であり、かつ観察期間が短い。

4. Yoshida S, et al. J Clin Med 2023; 12: 6272. CC BY 4.0.

著者にノバルティスから研究費の助成を受けている者が含まれる。

文献

- Hentgen V, et al. Front Immunol 2020; 11: 971.
- ノバルティスファーマ社内資料. TRAPS/HIDS/crMF/MFにおける国際共同第Ⅲ相試験(N2301)(承認時評価資料).
- De Benedetti F, et al. New Engl J Med 2018; 378: 1908-1919.
- Yoshida S, et al. J Clin Med 2023; 12: 6272.
- Feist E, et al. Nat Rev Rheumatol 2018; 14: 603-618.
- Fujita Y, et al. Arthritis Res Ther 2021; 23: 128.
- Fujita Y, et al. Immunol Med 2024; 47: 68-75.
- Fujita Y, et al. PLoS One 2021; 16: e0255493.
- Matsumoto H, et al. PLoS One 2024; 19: e0307908.
- Colafrancesco S, et al. Int J Inflamm 2012; 156890.
- Cush JJ, et al. Arthritis Rheum 1987; 30: 186-194.
- Jamilloux Y, et al. Ther Clin Risk Manag 2014; 11: 33-43.
- Fautrel B, et al. Ann Rheum Dis 2024; 83: 1614-1627.
- Girard-Guyonvarc'h C, et al. RMD Open 2025; 11: e005388.
- Slaats J, et al. PLoS Pathog 2016; 12: e1005973.

AOSDを対象としたカナキヌマブの国内第Ⅲ相臨床試験(G1302試験)の概要

試験概要

目的	経口副腎皮質ステロイド薬の增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、カナキヌマブ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週時点の経口副腎皮質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	経口副腎皮質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	<p>以下の条件を満たすAOSD患者：</p> <p>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°C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\geq10mg/L)、2週間を超える経口副腎皮質ステロイド薬投与(プレドニゾロン換算0.4mg/kg/日以上)で十分な効果が得られなかった患者</p> <p>目標症例数：21例（評価例数：14例）</p>
投与方法	<p>カナキヌマブ4mg/kgを4週間隔で皮下投与した。カナキヌマブの投与1回あたりの最高用量は300mgとした。なお、8週以降は経口副腎皮質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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0.1mg/kg/日を超える経口プレドニゾロン(又は等価量の副腎皮質ステロイド薬)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ロン(又は等価量の副腎皮質ステロイド薬)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ロン(又は等価量の副腎皮質ステロイド薬)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	<p>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行い、以下の仮説を検証した。</p> <p>H0: Adapted ACR30を達成した患者の割合\leq0.40 vs. HA: Adapted ACR30を達成した患者の割合$>$0.40</p> <p>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增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ダーとみなした。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。</p>
判定基準	<p>Adapted ACR反応基準</p> <p>Adapted ACR 30、50、70、90、100の判定で評価されるコンポーネント</p> <ol style="list-style-type: none"> 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(38°C以下) <p>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。</p>

判定基準	SFS
	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、1(所見あり)又は0(所見なし)にスコア化した。
	1(所見あり)の定義：
	<ul style="list-style-type: none"> ・発熱：37.5°C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 ・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脅が認められた場合 ・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(BL); 赤沈値\geq20mm/h、投与期；上昇又はBLからの低下幅が30%未満である場合 ・CRP：BL; CRP\geq10mg/L、投与期；上昇又はBLからの低下幅が30%未満である場合 ・白血球数：BL; 白血球数\geq12\times109/L、投与期及び追跡調査期；増加又はBLからの減少幅が20%未満である場合 ・ヘモグロビン(Hb)値：BL; Hb\leq11g/dL、投与期及び追跡調査期；低下又はBLからの上昇幅が20%未満である場合 ・血小板数：BL; 血小板数\geq400\times109/L、投与期及び追跡調査期；増加又はBLからの減少幅が20%未満である場合
DAS28-CRP	
$DAS28-CRP = 0.56 \times \sqrt{\text{圧痛関節数}} + 0.28 \times \sqrt{\text{腫脹関節数}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP}+1) + 0.014 \times \text{VAS} + 0.96$	
経口副腎皮質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(BL)時の用量がプレドニゾロン(PSL)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
- ・BL時の用量がPSL換算で0.5mg/kg/日以上0.8mg/kg/日以下であった患者では、BLから0.3mg/kg/日以上減量できた場合
- ・BL時の初期用量にかかわらず、PSL換算で0.2mg/kg/日以下まで減量できた場合
- ・BL時の用量がPSL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

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。

HAQ: Health Assessment Questionnaire、DAS: disease activity score(疾患活動性スコア)、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。

ノバルティスファーマ社内資料。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 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)	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	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)	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 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	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)
	(mg/kg/日)	平均値(S.D.)	0.37 (0.158)
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なモーニングザルと定義した。
CRP値は、0~10mg/Lの正常範囲に対応させ標準化した。

ノバルティスファーマ社内資料。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 安全性 (48週時点の中間解析)

副作用は14例中7例(50.0%)に認められた。主な副作用(2例以上に発現)は帯状疱疹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、骨髄炎、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、骨髄炎、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)

■ 副作用の一覧 (G1302試験)

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)
帯状疱疹	2 (14.3)
COVID-19	1 (7.1)
COVID-19肺炎	1 (7.1)
蜂巣炎	1 (7.1)
骨髄炎	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)

ノバルティスファーマ社内資料。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)。

周期性発熱症候群を対象としたカナキヌマブの国際共同検証第Ⅲ相試験(N2301試験)の概要

試験概要

目的	周期性発熱症候群(TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)、高IgD症候群(HIDS)、コルヒチン抵抗性家族性地中海熱(crFMF)の患者を対象に、カナキヌマブ150mgを4週間隔投与したときの有効性を、寛解率を指標として評価し、カナキヌマブのプラセボに対する優越性を検証する。
対象	TRAPS患者46例、HIDS患者72例、crFMF患者63例
投与方法	カナキヌマブ150mg(又は2mg/kg)又はプラセボのいずれかに1:1の比で割り付け、4週間隔で投与開始した。投与後、疾患活動性が持続する場合又は再燃が認められた場合の増量は以下のように行った。 7日後～28日目：カナキヌマブ150mg(又は2mg/kg)を盲検下で1回のみ追加投与可とし、29日目に增量した。 29日目以降：非盲検投与へ切替え、增量した。增量は、段階的(プラセボ→150mg→300mg)を行い、カナキヌマブ300mg(又は4mg/kg)、4週間隔投与を上限とした。カナキヌマブの用量は各投与時の体重で規定し、体重40kgを超える患者には150mg又は300mgを、体重40kg以下の患者には2mg/kg又は4mg/kgを皮下投与した。
主要評価項目	寛解率(検証的解析項目)
副次評価項目	投与16週における下記の項目:臨床的寛解(医師による全般評価が軽微以下)の患者の割合 など
解析計画	本試験では、コホート別*及び投与期間別に解析した。Fisher's exact検定を用いて、片側有意水準0.025とし、カナキヌマブ群の二重盲検期の寛解率をプラセボ群と比較した。寛解率、並びにオッズ比、リスク差、及びそれぞれの95%信頼区間を算出した。95%信頼区間には正確なClopper-Pearson法を用いた。主要評価項目が達成された場合、カナキヌマブ4週間隔投与のプラセボに対する優越性を評価するために、階層的な検定手順により二重盲検期のすべての副次評価項目を評価した。片側有意水準0.025で有意差が示される限り、以下の順で次の検定手順へ進んだ。 臨床的寛解(医師による全般評価が軽微以下)の患者の割合 血清学的寛解(CRP10mg/L以下)が得られた患者の割合 血清アミロイドAの正常化が認められた患者の割合 二重盲検期のすべての副次評価項目が達成された場合に、投与中断・投与頻度低減期の副次評価項目である投与40週の寛解率について検定を実施した。
判定基準	①寛解率：投与14日後にindex flare**の寛解が得られ、かつ16週間の投与中に再燃を認めなかった患者の割合とした。 ②index 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、14日後に以下の2つの条件を満たした場合、index flareの寛解とした。 ・臨床的寛解：医師による全般評価が軽微以下 ・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 ③再燃：再燃とは、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。14日後にindex flareの寛解を認めた患者は、14日後以降にこの定義を適応した。 ・臨床的再燃：医師による全般評価が軽度以上 ・血清学的再燃：CRP 30mg/L以上 ④医師による全般評価：治験担当医師が疾患活動性の全般評価を5段階(0.症状なし、1.軽度、2.軽度、3.中等度、4.重度)で評価した。

*TRAPS、HIDS、crFMFの疾患別 **index flare:ランダム化時に認められた最初の再燃であり、本試験の有効性評価の指標となる再燃

安全性

カナキヌマブ150mg群の有害事象は76.2%(16/21例)にみられ、主なものは鼻咽頭炎5件(23.8%)、注射部位反応4件(19.0%)、下痢、腹痛及び頭痛が各2件(9.5%)等であった。

プラセボ群の有害事象は80.0%(4/5例)にみられ、主なものはFMF及び四肢の疼痛が各2件(40.0%)、腹痛、発熱及びインフルエンザが各1件(20.0%)等であった。

カナキヌマブ150mgから300mgに增量した群の有害事象は90.0%(9/10例)にみられ、主なものはFMF及び扁桃腺炎が各2件(20.0%)、下痢、上腹部痛、食道炎及び注射部位反応が各1件(10.0%)等であった。

プラセボからカナキヌマブ150mgに変更した群の有害事象は77.3%(17/22例)にみられ、主なものはFMF 8件(36.4%)、注射部位反応及び頭痛が各3件(13.6%)、インフルエンザ様疾患、発熱、上気道感染症及び発疹が各2件(9.1%)等であった。

プラセボからカナキヌマブ150mgさらに300mgに增量した群の有害事象は100.0%(5/5例)にみられ、主なものは下痢及び腹痛が各3件(60.0%)、非心臓性胸痛及び口腔咽頭痛が各2件(40.0%)等であった。

カナキヌマブを投与した患者全体の有害事象は81.0%(47/58例)にみられ、主なものはFMF13件(22.4%)、注射部位反応8件(13.8%)、下痢7件(12.1%)、腹痛、鼻咽頭炎及び頭痛が各6件(10.3%)等であった。

重篤な副作用はカナキヌマブ150mg群1例(肉芽腫性肝疾患)、プラセボからカナキヌマブ150mgに変更した群で1例(咽頭扁桃炎)、プラセボ群1例(異型肺炎)が報告された。

ノバルティスファーマ社内資料。TRAPS/HIDS/crFMFにおける国際共同第Ⅲ相試験(N2301)(承認時評価資料)。

De Benedetti F, et al. New Engl J Med 2018; 378: 1908-1919.

本論文の著者のうち3名はノバルティスの社員である。著者にノバルティスより顧問料や講演謝礼を受領している者が含まれる。本試験にノバルティスは資金の提供を行った。

Drug Information

ヒト型抗ヒトIL-1 β 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°Cに保存
有効期間	36ヶ月
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

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。
〈クリオビリン関連周期性症候群、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

〈クリオビリン関連周期性症候群〉

初回投与
2mg/kg又は150mgを1回皮下投与

初回投与後に臨床症状の寛解^{a)}

維持用量=2mg/kg又は150mg
1回2mg/kg又は150mgを8週毎に皮下投与

投与後8週以内に再燃^{b)}

初回投与後7日以内に追加投与
4mg/kg又は300mgを1回皮下投与

維持用量=4mg/kg又は300mg
1回4mg/kg又は300mgを8週毎に皮下投与

投与後8週以内に再燃^{b)}

追加投与後に臨床症状の寛解^{a)}

維持用量=6mg/kg又は450mg
1回6mg/kg又は450mgを8週毎に皮下投与

投与後8週以内に再燃^{b)}

追加投与後7日以内に追加投与
4mg/kg又は300mgを1回皮下投与

維持用量=8mg/kg又は600mg
1回8mg/kg又は600mgを8週毎に皮下投与

<最高用量>

投与後8週以内に再燃^{b)}

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(=10 μ g/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

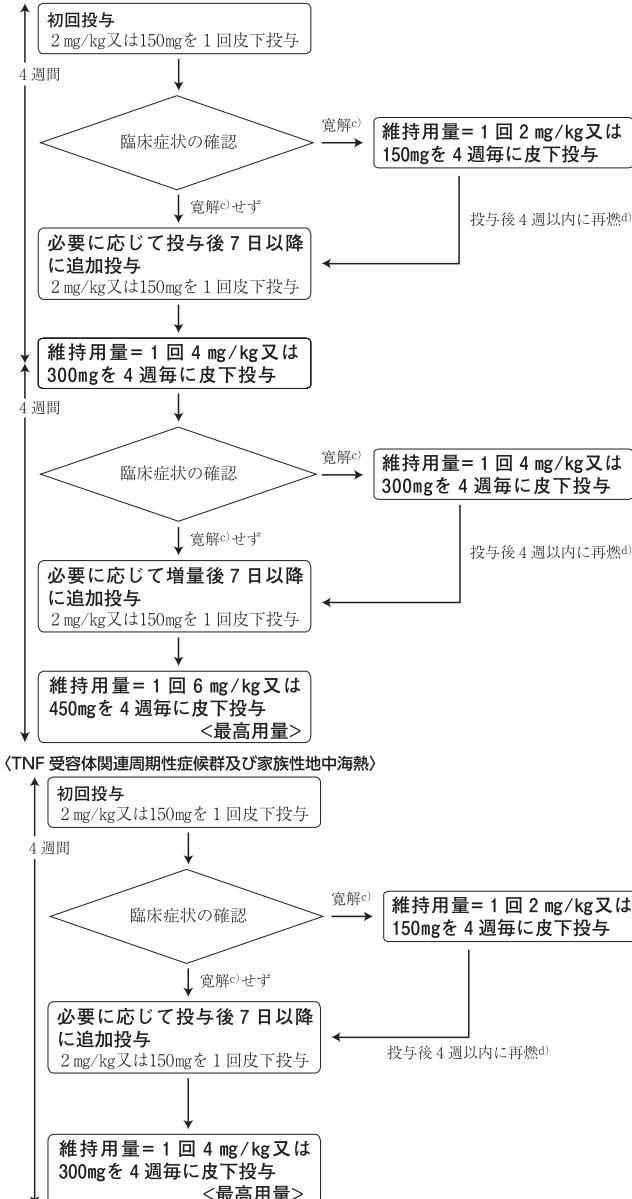
<血清学的再燃>

2. CRPが30mg/L(=3mg/dL)超又はSAAが30mg/L(=30 μ g/mL)超

[注2] 評価基準:なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

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

高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）



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, 1.2, 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な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、初回投与後、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なうこと。
- 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ニヌママブ（遺伝子組換）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徵候や症状の発現に注意すること。^[8.8 参照]

9.5 妊婦

妊娠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（マーモセット）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 β 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%）

敗血症や日見見感染症（アスペルギルス症、非定型抗酸菌症、帶状疱疹等）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、外陰部膿カンジダ症、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) 巻末の投与液量一覧表を参考に、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、上下を逆にしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 液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、トランスマニ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。

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下さい。

● 電子添文の改訂にご留意下さい。

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

成人発症スチル病の治療戦略のさらなる向上を

座長 金子 祐子 先生

慶應義塾大学医学部 リウマチ・膠原病内科 教授

成人発症スチル病の原因はいまだ不明であるが、遺伝学的素因を背景に、感染症やダメージを受けた細胞による内在性因子などがトリガーとなって炎症が惹起されるという病態成立機序が解明されつつある。近年の研究の進歩に伴い、病態の形成に中心的役割を果たす炎症性サイトカインを直接的に阻害する治療法が登場し、成人発症スチル病の治療戦略は大きな変革期を迎えた。他方、実臨床の観点では、成人発症スチル病は比較的まれな疾患であり、一施設あるいは一人のリウマチ専門医が経験する症例数は必ずしも多くはない。このため、各専門医の知識や経験を様々な場で共有し、個々の患者に応じた最適な治療を提供することが求められる。今後はより詳細な病態解明を進めつつ、治療戦略のさらなる向上を目指すことが重要である。