

スチル病の治療パラダイムにおける カナキヌマブの役割

The role of canakinumab in the Still's disease treatment paradigm



座長

Prof. Yuko Ka

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



演者

Lorenzo Dagna 先生

Professor, Vita-Salute San Raffaele University
IRCCS San Raffaele Scientific Institute Milan, Italy

成人発症スチル病(AOSD)及び全身型若年性特発性関節炎(sJIA)は、近年、その病態や臨床的特徴から、発症年齢の異なる同一の疾患であるとの議論がなされている。2025年9月に福岡で開催された第27回アジア太平洋リウマチ学会(APLAR)のモーニングシンポジウムでは、イタリア・ミラノのサン・ラファエル大学医学部 免疫・リウマチ・アレルギー・希少疾病部門教授を務めるLorenzo Dagna先生を演者に迎え、スチル病の治療戦略においてカナキヌマブが果たす役割とその位置づけについて、最近の知見をもとに解説いただいた。

(2025年9月6日 福岡国際会議場にて開催)

AOSD: adult-onset Still's disease

sJIA: systemic juvenile idiopathic arthritis

APLAR: Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress

イラリス®皮下注射液150mgの「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、巻末のDI頁をご参照ください。

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)は承認外の効能又は効果が含まれるデータですが、承認時評価資料として評価された成績のため紹介します。

スチル病の病態成立に 中心的な役割を果たすIL-1 β

スチル病は多彩な臨床症状と検査値異常を示す多因子性の自己炎症性疾患である。最も典型的な3つの徴候は関節炎ないし関節痛、スパイク熱及び皮疹であるが、その他に腹痛、肝脾腫、リンパ節腫大、心膜炎、胸膜炎などを示し、これらは全身型若年性特発性関節炎(systemic juvenile idiopathic arthritis: sJIA)及び成人発症スチル病(adult-onset Still's disease: AOSD)に共通して認められる徴候である。また、スチル病におけるCRP高値、フェリチン高値、白血球増多、肝酵素上昇、赤沈亢進などの検査所見は、本疾患が典型的な全身炎症性疾患であることを示している¹⁻⁴。

スチル病は単周期型、多周期型に加え、発熱などの全身性炎症を繰り返しながら関節炎が増悪する慢性関節炎型などの多様な経過を示すことが知られている^{2, 5-8}。疾患活動性のコントロールが不良である場合、慢性関節炎⁹⁻¹¹、間質性肺疾患¹²、さらにはマクロファージ活性化症候群(macrophage activating syndrome: MAS)^{10, 12, 13}などの重篤な合併症を発症しうる。また、スチル病によるQOLへの影響も軽視できない。多施設による横断的研究では、スチル病患者では健康人に比して身体機能が低く、疼痛や倦怠感が強いことが示されている¹⁴。

スチル病の原因はいまだ不明であるが、近年の研究の進展に伴ってその病態成立機序が明らかにされつつある。遺伝学的素因を背景に、病原体関連分子パターン(pathogen-associated molecular patterns: PAMPs)、ダメージ関連分子パターン(damage-associated molecular patterns: DAMPs)、終末糖化産物(advanced glycation end products: AGEs)によって好中球やマクロファージ、NK細胞が活性化され、NLRP3インフラマソームが活性化されて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、炎症が惹起される。さらに一部の患者では高度の炎症と免疫異常により血球貪食を生じてMASに移行すると考えられている¹⁵。このようなスチル病の病態成立の過程において最も重要な役割を果たすサイトカインがIL-1 β である。IL-1 β は自然免疫のみならず、 $\gamma\delta$ T細胞を活性化してIL-17の産生を促すなど、獲得免疫を増強するトリガーともなっており、スチル病の経過を通じて重要な役割を担っている。スチル病は発症早期には自然免疫系の異

常による発熱などの全身性炎症を中心とした病態を示すが、この段階でIL-1 β を介する炎症を抑制できなければ、獲得免疫系が関与する慢性関節炎を示す病態に徐々に移行していくものと考えられている¹⁶。

EULAR/PRerSリコメンデーションにおいて sJIAとAOSDを同一の疾患として 取り扱うことを提唱

2024年、欧州リウマチ学会(EULAR)ならびに小児リウマチ欧州協会(PReS)により、sJIA及びAOSDを含む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が公表された¹²。このリコメンデーションでは、包括的原則の冒頭に「sJIA及びAOSDは同一の疾患であり、スチル病(旧sJIA/AOSD)という1つの名称で呼ばれるべきである」と明記された。これは、システマティックレビューの結果、筋痛、咽頭痛、体重減少を除き2つの疾患の症状には差がみられなかったとの知見¹⁷に基づくものである。

また、その他の包括的原則として、治療目標及び治療戦略の共有意思決定(shared decision making)や、目標達成に向けた治療(treat-to-target: T2T)とドラッグフリー寛解、MASの早期検知と早期治療が記載された。

今回のリコメンデーションでは、スチル病の早期診断・早期治療を促すべく、発熱、皮疹及び関節痛の典型的な3つの徴候を具体的に定義した。発熱は定型的には39℃以上、7日間以上でスパイクを伴う。皮疹は一過性でしばしばスパイク熱と一致し、体幹に発現しやすい。定型的には紅斑性(サーモンピンク)であるが、他の皮疹(例:蕁麻疹様)も診断と合致することもある。筋骨格系の症状は通常、関節痛/筋痛として現れる。明らかな関節炎は診断を支持するが必須ではなく、後になって発現することもある。なお、高度の炎症は定型的には好中球性の白血球増多、血清CRP及びフェリチンの上昇により同定される。また、バイオマーカーに関して、IL-18及び/又はS100蛋白(例:カルプロテクチン)の著明な上昇は診断を強く支持するものであること、悪性腫瘍、感染症、他の免疫が介在する炎症性疾患や一遺伝子性自己炎症性疾患などの別の診断についても慎重に考慮すべきであることが明記された。

包括的原則としてT2Tの概念が導入されたことを受け、clinically inactive disease(CID)は「スチル病に関連する

症状がなく赤沈値及びCRPが正常である状態」、寛解は「CIDが6ヵ月以上の期間にわたって持続すること」と定義された。さらに、ドラッグフリー寛解を達成するため、以下の中間目標を達成することが推奨されている。中間目標は「7日目時点で、解熱及びCRPが50%超の減少」、「4週時点で、発熱なし、活動性(又は腫脹)関節数50%超の減少、CRP正常値、医師及び患者/親の全般評価が0-100のVASで20未満」、「3ヵ月時点で、グルコルチコイド(GC) 0.1又は0.2mg/kg/日未満でCID」、「6ヵ月時点で、GCなしでCID」の4つである。GCについては、主に安全性の観点から、関節リウマチなど他のリウマチ性疾患においてもその長期使用を避け、かつ投与量を可能なかぎり減らすことが推奨されている¹⁸。スチル病では全身の炎症を抑制するためにGCの投与が必要であるが、GCの長期使用を避け、疾患活動性のコントロールが得られた場合にはGCを減量するという基本的な考え方は、スチル病に関するEULAR/PreSリコメンデーションにおいても同様である。

治療目標の達成及び維持のための全身性GCの長期使用を避けるべく、生物学的製剤の優先的使用を推奨

今回のEULAR/PreSリコメンデーションでは、治療に関してもきわめて重要な提言がなされている。このリコメンデーション作成にあたり実施されたシステマティックレビューでは、IL-1阻害薬及びIL-6阻害薬の有効性ととも、IL-1阻害薬又はIL-6阻害薬の早期使用がCID達成率と関連することが示された¹⁹。これらの結果から、治療目標の達成及び維持のための全身性GCの長期使用を避けるため、IL-1阻害薬及びIL-6阻害薬を優先的に使用すること、また、スチル病の確定診断後できるだけ速やかにIL-1阻害薬又はIL-6阻害薬を開始することが推奨されている。治療アルゴリズムでは、前述のT2Tの原則を反映し、IL-1阻害薬又はIL-6阻害薬を使用すること、必要に応じて

GCを併用し、中間目標の達成の可否によりGCを漸減する方法が提示されている。

その他、今回のリコメンデーションでは、スチル病患者ではMASを念頭にモニタリングを行い、持続する発熱、高フェリチン血症、血球減少、肝機能異常、血管内凝固亢進、トリグリセリド上昇などの場合にMASを疑うことや、肺障害のスクリーニングなどが推奨されている。

AOSDに対するカナキマブの臨床試験

IL-1 β 阻害薬であるカナキマブは、2013年に欧州及び米国でsJIAに対する承認を取得している(日本での既存治療で効果不十分なsJIAに対するカナキマブの承認は2018年7月)。カナキマブのsJIAに対する承認を背景に、ドイツでは多施設による医師主導臨床試験として、カナキマブのAOSDに対する第II相ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験(GDE01T試験/CONSIDER試験)が実施された^{20, 21}(GDE01T試験の概要及び安全性はP.6参照)。主要評価項目である12週時点で Δ DAS28-ESR >1.2 を示した患者の割合は、カナキマブ群で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ず、優越性は検証されなかった($p=0.1202$ 、片側Fisher's exact test、有意水準0.025、検証の解析結果、**図1**)。副次評価項目であるDAS28-ESRは**図2**のように推移した。また、DAS28-ESRによる疾患活動性の分布をみると、カナキマブ群では12週時点で33.3%が寛解を達成していた(**図3**)。

欧州ではT2Tアプローチの一部として生物学的製剤を早期に開始し、疾患活動性を速やかに低下させ、寛解を導入してGCを減量する方法が実臨床でも普及しつつあり、最近報告された多施設による後方視的コホート研究では、AOSD患者に

イラリス[®]皮下注射液150mg電子添文より抜粋

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。

おける生物学的製剤の使用が長期的な寛解と関連することが示された²²。当施設では既に多数の症例に対してカナキマブ等の生物学的製剤が使用されており、具体的にはGCで効果不十分な場合にカナキマブを追加併用してGCを減量する、という方法が採られている。また、我々がスチル病治療に行ったシステマティックレビューでは、疾患活動性のコントロールが不十分であること、忍容性及び有害事象が生物学的製剤の変更の理由となることが示唆されたが²³、当施設においても、他の生物学的製剤で再燃が認められた場合にカナキマブへの変更が行われている。現在、カナキマブのスチル病に対する使用経験が蓄積されつつあり、今後、さらに多くのスチル病患者の治療に貢献することが期待される。

文献

1. De Matteis A, et al. Ann Rheum Dis 2024; 83: 1748-1761.
2. Gerfaud-Valentin M, et al. Autoimmun Rev 2014; 13: 708-722.
3. Kadavath S, et al. Ann Med 2015; 47: 6-14.
4. Barut K, et al. Int J Rheum Dis 2019; 22: 1661-1669.
5. Fantini F, et al. J Rheumatol 2003; 30: 579-584.
6. Singh-Grewal D, et al. Arthritis Rheumatol 2006; 54: 1595-1601.
7. Efthimiou P, et al. Semin Arthritis Rheum 2021; 51: 858-874.
8. Mellins ED, et al. Nat Rev Rheumatol 2011; 7: 416-426.
9. Woerner A, et al. RMD Open 2015; 1: e000036.
10. Quartier P. J Clin Med 2022; 11: 1357.
11. Hinze CH, et al. Pediatr Rheumatol Online J 2018; 16: 7.
12. Fautrel B, et al. Ann Rheum Dis 2024; 83: 1614-1627.
13. Lerkvaleekul B and Vilaiyuk S. Open Access Rheumatol 2018; 10: 117-128.
14. Ruscitti P, et al. Medicine (Baltimore) 2022; 101: e29540.
15. Ruscitti P, et al. Nat Rev Rheumatol 2024; 20: 116-132.
16. Kessel C, et al. Arthritis Rheumatol 2020; 72: 210-219.
17. De Matteis A, et al. Ann Rheum Dis 2024; 83: 1748-1761.
18. Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2023; 82: 3-18.
19. Bindoli S, et al. Ann Rheum Dis 2024; 83: 1731-1747.
20. 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海外第II相臨床試験(GDE01T) (承認時評価資料)。
21. Kedor C, et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 1090-1097.
22. Kernder A, et al. Lancet Rheumatol 2025; 7: e415-423.
23. Dagna L, et al. Semin Arthritis Rheum 2025; 74: 152789.

カナキマブ群 66.7% (12/18例)

プラセボ群 41.2% (7/17例)

オッズ比 : 2.86
95%信頼区間 [-9.43, 55.80]
p=0.1202
片側 Fisher's exact test
有意水準 0.025

ΔDAS28-ESR>1.2を示した患者の割合

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(ΔDAS28-ESR>1.2)を示した患者の割合(FAS-I) <検証的解析結果>
AOSDを対象とした海外臨床試験(第II相/GDE01T試験) <海外データ>

欠測の場合は、LOCF法で補完した。

20. 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海外第II相臨床試験(GDE01T) (承認時評価資料)。

21. Kedor C, et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 1090-1097. 本試験にノバルティスは資金提供を行った。本論文の著者らはノバルティスから講演料や指導料等を受領している。

(GDE01T試験の概要及び安全性はP.6を参照)

イラリス®皮下注射液150mg電子添文より抜粋

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>

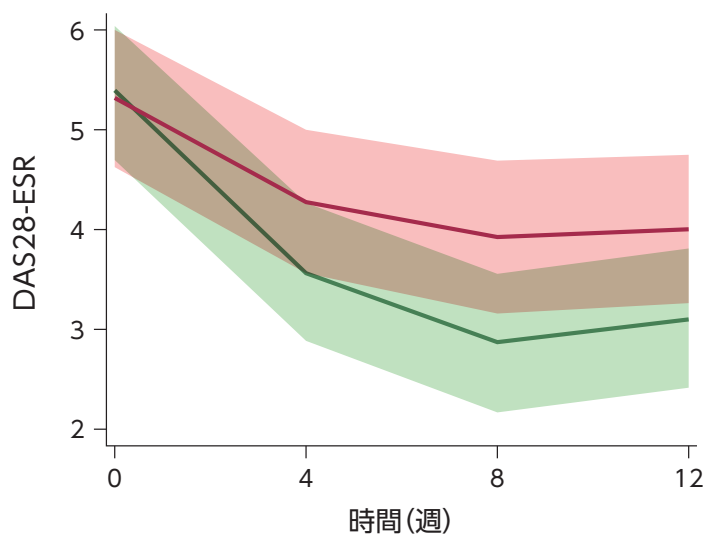
5.2 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

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。

図2

副次評価項目：
DAS28-ESRの推移 (FAS-I)
AOSDを対象とした海外臨床試験 (第II相/GDE01T試験) <海外データ>

緑の実線及び赤の実線はそれぞれカナキヌマブ群 (n=18) 及びプラセボ群 (n=17) の DAS28-ESRの最小二乗平均を表す。赤及び緑の帯の部分は線形混合モデルにより算出された各群の95%信頼区間を示す。



20. 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海外第II相臨床試験 (GDE01T) (承認時評価資料)。

21. Kedor C, et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 1090-1097. 本試験にノバルティスは資金提供を行った。本論文の著者らはノバルティスから講演料や指導料等を受領している。

(GDE01T試験の概要及び安全性はP.6を参照)

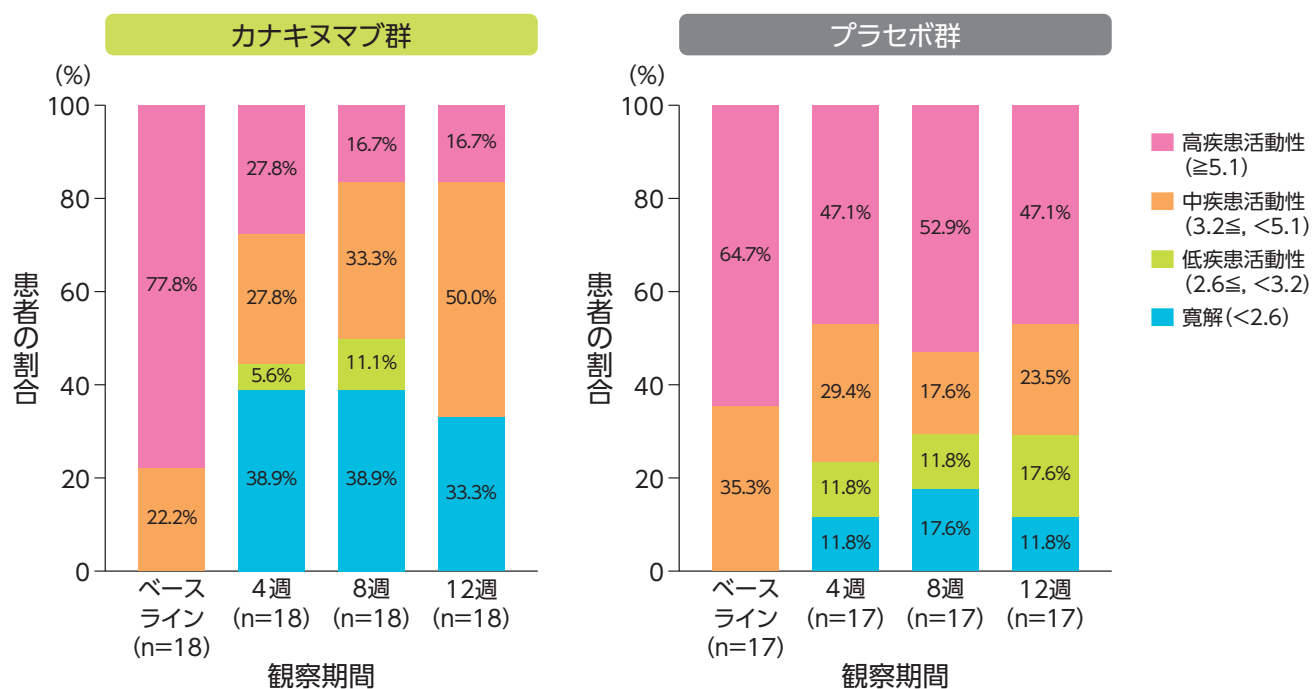


図3

副次評価項目：
DAS28-ESRによる疾患活動性 (FAS-I)
AOSDを対象とした海外臨床試験 (第II相/GDE01T試験) <海外データ>

欠測の場合は、LOCF法で補完した。

20. 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海外第II相臨床試験 (GDE01T) (承認時評価資料)。

21. Kedor C, et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 1090-1097. 本試験にノバルティスは資金提供を行った。本論文の著者らはノバルティスから講演料や指導料等を受領している。

(GDE01T試験の概要及び安全性はP.6を参照)

AOSD患者を対象とした海外第II相臨床試験 (GDE01T) の概要・安全性 (海外データ)

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カナキマブ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。
評価項目	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 (ESR、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
対象	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上75歳以下でYamaguchiらの基準に基づきAOSDと診断された成人男女患者 スクリーニング時のDAS28-ESRスコアが3.2以上で、かつスクリーニング時及びベースライン時に圧痛関節数及び腫脹関節数がそれぞれ4ヵ所以上の活動性関節炎を有する患者 NSAID、グルココルチコイド又はDMARDの治療を受けている患者は投与量が一定であること 目標ランダム化症例数: 68例 (カナキマブ群34例、プラセボ群34例)、評価例数: 35例 (カナキマブ群18例、プラセボ群17例)
投与方法	パート I では、カナキマブ4mg/kg又はプラセボを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 \leq 1.2の患者をノンレスポnderとした。パート II においては、カナキマブ群のレスポnderでは盲検下でさらに12週間カナキマブの投与を継続し、ノンレスポnderではカナキマブの投与を中止した。プラセボ群のノンレスポnderについては、カナキマブの投与に変更した。カナキマブの1回あたりの最高用量は300mgとした。パート II でレスポnderの場合は、24ヵ月間の長期継続投与への移行を可とした。
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 (カナキマブがプラセボに対し優越性がない) に対して、片側Fisher's exact test (有意水準片側0.025) を用いて、カナキマブ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カナキマブ群で67%、プラセボ群で25%と仮定した場合は検出力が90%、カナキマブ群で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反応の割合、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。

安全性

パート I

有害事象を発現した患者の割合は、カナキマブ群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、カナキマブ群ではスチル病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。重篤な有害事象はカナキマブ群の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。カナキマブ群の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、カナキマブ／カナキマブ群14例全例 (100%)、プラセボ／カナキマブ群7例中6例 (85.7%)、プラセボ／プラセボ群2例中2例であった。2例以上に発現した有害事象は、カナキマブ／カナキマブ群では上咽頭炎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／カナキマブ群では頭痛、そう痒症が各2例 (28.6%) であった。重篤な有害事象は、カナキマブ／カナキマブ群14例中1例 (7.1%) に深部静脈血栓症が、プラセボ／カナキマブ群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

有害事象はカナキマブを継続投与した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カナキマブ投与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)

FAS-Iの定義:ランダム化され、Core期のパートIで治験薬の投与を1回以上受け、かつ以下の選択基準を満たしているすべての患者 (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)

20. 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海外第II相臨床試験 (GDE01T) (承認時評価資料)。

21. Kedor C, et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 1090-1097. 本試験にノバルティスは資金提供を行った。本論文の著者らはノバルティスから講演料や指導料等を受領している。

イラリス®皮下注射液150mg電子添文より抜粋

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。

AOSD患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (G1302試験) の概要

目的	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SF5 (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	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週間を超える経口副腎皮質ステロイド薬投与 (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	カナキマブ4mg/kgを4週間隔で皮下投与した。カナキマブの投与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。 ・0.1mg/kg/日を超える経口プレドニゾン (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	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。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。
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℃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。 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
結果	FAS-P (11例) において、主要評価項目である、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) であった。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) であった。

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)

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)

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)

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。

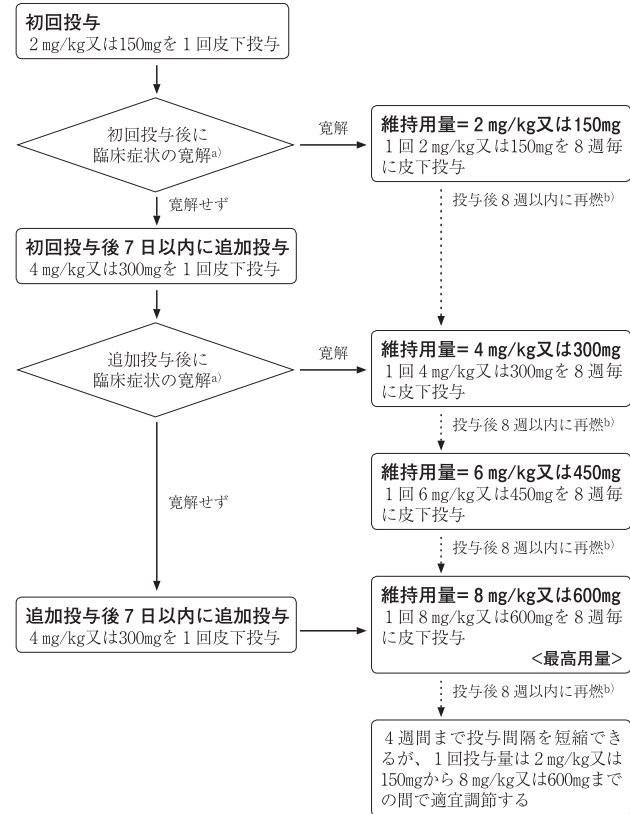
7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

＜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 （ $=1\text{mg/dL}$ ）未満又はSAAが 10mg/L （ $=10\mu\text{g/mL}$ ）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）

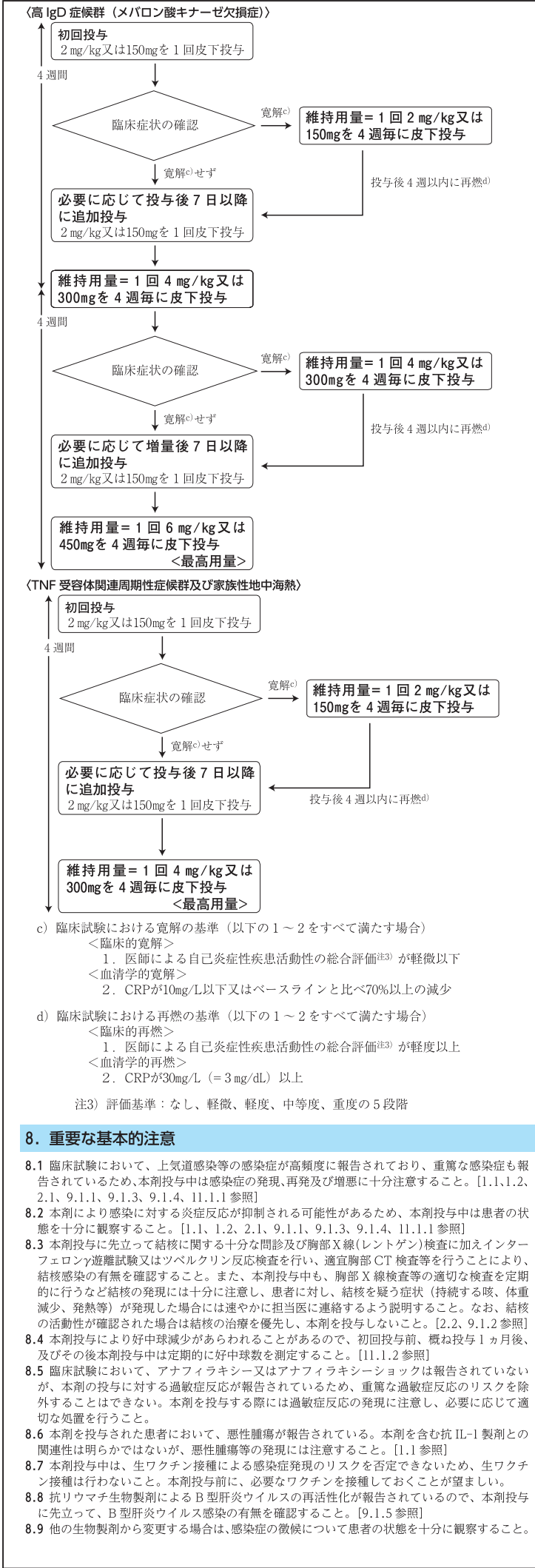
＜臨床的再燃＞

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 （ $=3\text{mg/dL}$ ）超又はSAAが 30mg/L （ $=30\mu\text{g/mL}$ ）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) 巻末の投与用量一覧表を参考に、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）

スチル病治療の新時代

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

成人発症スチル病は自然免疫の異常活性化により全身性炎症に至る病態成立機序が徐々に解明されつつある。臨床的にはグルココルチコイド(GC)に対する反応性が良好である一方で、GC減量に伴って再燃を繰り返す症例もみられ、その長期的マネジメントは長年の課題となってきた。近年、炎症性サイトカインを標的とする生物学的製剤が承認されたことで、成人発症スチル病の治療戦略には大きな変化がみられる。今回のセミナーで紹介されたように、早期から必要に応じ適切に生物学的製剤を使用して炎症を制御すること、また、目標達成に向けた治療(T2T)を行って長期にわたり寛解を得ることが重視されており、スチル病治療はパラダイムシフトを迎えている。今後、成人発症スチル病の病態がより詳細に解明され、さらに治療法が進歩していくことが望まれる。

