

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

ヒト型抗ヒト IL-1 $\beta$  モノクローナル抗体**イラリス<sup>®</sup>皮下注射液 150mg**  
**ILARIS<sup>®</sup> solution for s.c. injection 150mg**  
カナキヌマブ（遺伝子組換え）注射液

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1mL 中カナキヌマブ(遺伝子組換え)150.0mg を含有
一般名	和名：カナキヌマブ(遺伝子組換え) 洋名：Canakinumab(Genetical Recombination)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年2月9日 薬価基準収載年月日：2018年5月30日 販売開始年月日：2018年7月5日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： <b>ノバルティス ファーマ株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/">https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/</a>

®：登録商標

本 IF は 2021 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	(2) 包装	9
I-1. 開発の経緯	1	(3) 予備容量	9
I-2. 製品の治療学的特性	3	(4) 容器の材質	9
I-3. 製品の製剤学的特性	3	IV-11. 別途提供される資材類	9
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	4	IV-12. その他	9
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4		
(1) 承認条件	4	V. 治療に関する項目	10
(2) 流通・使用上の制限事項	4	V-1. 効能又は効果	10
I-6. RMPの概要	4	V-2. 効能又は効果に関連する注意	10
(1) 用法及び用量	11	V-3. 用法及び用量	11
(1) 用法及び用量の解説	11	(1) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(2) 用法及び用量に関連する注意	12	V-4. 用法及び用量に関連する注意	12
(2) 臨床成績	15	V-5. 臨床成績	15
(1) 臨床データパッケージ	15	(1) 臨床データパッケージ	15
(2) 臨床薬理試験	19	(2) 臨床薬理試験	19
(3) 用量反応探索試験	19	(3) 用量反応探索試験	19
(4) 検証的試験	20	(4) 検証的試験	20
(5) 患者・病態別試験	31	(5) 患者・病態別試験	31
(6) 治療的使用	31	(6) 治療的使用	31
(7) その他	31	(7) その他	31
(3) その他	31	VI. 薬効薬理に関する項目	32
VI. 薬効薬理に関する項目	32	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	32
VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	32	VI-2. 薬理作用	32
VI-2. 薬理作用	32	(1) 作用部位・作用機序	32
(1) 作用部位・作用機序	32	(2) 薬効を裏付ける試験成績	33
(2) 薬効を裏付ける試験成績	33	(3) 作用発現時間・持続時間	37
(3) 作用発現時間・持続時間	37	VII. 薬物動態に関する項目	38
VII. 薬物動態に関する項目	38	VII-1. 血中濃度の推移	38
VII-1. 血中濃度の推移	38	(1) 治療上有効な血中濃度	38
(1) 治療上有効な血中濃度	38	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	38
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	38	(3) 中毒域	40
(3) 中毒域	40	(4) 食事・併用薬の影響	40
(4) 食事・併用薬の影響	40	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	40
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	40	(1) 解析方法	40
(1) 解析方法	40	(2) 吸収速度定数	40
(2) 吸収速度定数	40	(3) 消失速度定数	40
(3) 消失速度定数	40	(4) クリアランス	40
(4) クリアランス	40	(5) 分布容積	40
(5) 分布容積	40	(6) その他	40
(6) その他	40	VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	40
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	40	(1) 解析方法	40
(1) 解析方法	40	(2) パラメータ変動要因	40
(2) パラメータ変動要因	40	VII-4. 吸収	40
VII-4. 吸収	40	VII-5. 分布	41
VII-5. 分布	41	(1) 血液—脳関門通過性	41
(1) 血液—脳関門通過性	41	(2) 血液—胎盤関門通過性	41
(2) 血液—胎盤関門通過性	41	(3) 乳汁への移行性	41
(3) 乳汁への移行性	41	(4) 髄液への移行性	41
(4) 髄液への移行性	41	(5) その他の組織への移行性	41
(5) その他の組織への移行性	41	(6) 血漿蛋白結合率	41
(6) 血漿蛋白結合率	41	VII-6. 代謝	41
VII-6. 代謝	41	(1) 代謝部位及び代謝経路	41
(1) 代謝部位及び代謝経路	41	(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	41
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	41	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	41
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	41		
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	9		

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	41	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	60
VII-7. 排泄.....	41	X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	60
(1) 排泄部位及び経路.....	41	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	60
(2) 排泄率.....	41	X-11. 再審査期間.....	60
(3) 排泄速度.....	41	X-12. 投薬期間制限に関する情報.....	60
VII-8. トランスポーターに関する情報.....	41	X-13. 各種コード.....	60
VII-9. 透析等による除去率.....	41	X-14. 保険給付上の注意.....	60
VII-10. 特定の背景を有する患者.....	42		
VII-11. その他.....	42		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....	43	XI. 文献.....	62
VIII-1. 警告内容とその理由.....	43	XI-1. 引用文献.....	62
VIII-2. 禁忌内容とその理由.....	43	XI-2. その他の参考文献.....	62
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	43		
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	43	XII. 参考資料.....	63
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由.....	44	XII-1. 主な外国での発売状況.....	63
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	46	XII-2. 海外における臨床支援情報.....	65
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	46		
(2) 腎機能障害患者.....	46	XIII. 備考.....	68
(3) 肝機能障害患者.....	46	XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	68
(4) 生殖能を有する者.....	46	(1) 粉碎.....	68
(5) 妊婦.....	46	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	68
(6) 授乳婦.....	47	XIII-2. その他の関連資料.....	68
(7) 小児等.....	47		
(8) 高齢者.....	47		
VIII-7. 相互作用.....	47		
(1) 併用禁忌とその理由.....	47		
(2) 併用注意とその理由.....	48		
VIII-8. 副作用.....	48		
(1) 重大な副作用と初期症状.....	48		
(2) その他の副作用.....	49		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	56		
VIII-10. 過量投与.....	56		
VIII-11. 適用上の注意.....	56		
VIII-12. その他の注意.....	56		
(1) 臨床使用に基づく情報.....	56		
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	57		
IX. 非臨床試験に関する項目.....	58		
IX-1. 薬理試験.....	58		
(1) 薬効薬理試験.....	58		
(2) 安全性薬理試験.....	58		
(3) その他の薬理試験.....	58		
IX-2. 毒性試験.....	58		
(1) 単回投与毒性試験.....	58		
(2) 反復投与毒性試験.....	58		
(3) 遺伝毒性試験.....	58		
(4) がん原性試験.....	58		
(5) 生殖発生毒性試験.....	58		
(6) 局所刺激性試験.....	59		
(7) その他の特殊毒性.....	59		
X. 管理的事項に関する項目.....	60		
X-1. 規制区分.....	60		
X-2. 有効期間.....	60		
X-3. 包装状態での貯法.....	60		
X-4. 取扱い上の注意.....	60		
X-5. 患者向け資材.....	60		
X-6. 同一成分・同効薬.....	60		
X-7. 国際誕生年月日.....	60		

## 略語表

略語	省略していない表現 (英)	略語内容
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
AOSD	Adult Onset Still's Disease	成人発症スチル病
ASC	apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD	—
CAPS	cryopyrin-associated periodic syndrome	クリオピリン関連周期性症候群
CARD	caspase-recruitment domain	—
CHAQ	Child Health Assessment Questionnaire	—
crFMF	colchicine resistant Familial Mediterranean Fever	コルヒチン抵抗性あるいは不耐容の家族性地中海熱
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CYP	cytochrome P450 enzyme :	チトクローム P450
DAMPs	damage-associated molecular patterns	—
ED <sub>50</sub>	50% effective dose	50%有効量
FCAS	familial cold autoinflammatory syndrome	家族性寒冷自己炎症症候群
FMF	Familial Mediterranean Fever	家族性地中海熱
HIDS	Hyper IgD Syndrome	高 IgD 症候群
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration :	50%阻害濃度
IgD	Immunoglobulin D	免疫グロブリン D
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
LRR	leucine-rich repeat	—
MAS	macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MDP	muramyl dipeptide	—
MKD	Mevalonate Kinase Deficiency	メバロン酸キナーゼ欠損症
mFAS	Modified full analysis set、Modified FAS	—
MWS	Muckle-Wells syndrome	マックル・ウェルズ症候群
NF- $\kappa$ B	nuclear factor- $\kappa$ B	—
NLRP	NOD, LRR and pyrin domain-containing protein	—
NOD	Nucleotide-binding oligomerization domain	—
NOMID	neonatal onset multisystem inflammatory disease	新生児期発症多臓器系炎症性疾患
PAMPs	pathogen-associated molecular patterns	—
PYD	pyrin death domain	—
SAA	serum amyloid A	血清アミロイド A 蛋白
SJIA	Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis	全身型若年性特発性関節炎
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
TRAPS	TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome	TNF 受容体関連周期性症候群
VAS	Visual Analogue Scale	—

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

イラリス®〔一般名：カナキヌマブ（遺伝子組換え）〕は、Novartis 社が創製したサイトカインの一種であるインターロイキン（Interleukin, IL）-1 $\beta$ に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、生体内で IL-1 $\beta$ に結合して IL-1 $\beta$ 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炎症症状を抑制する薬剤である。

国内では、2011年9月に凍結乾燥製剤（イラリス®皮下注用）が承認され、2018年2月に注射用水での調製が不要なバイアル入り液剤（イラリス®皮下注射液）が承認された。なお、2020年4月に凍結乾燥製剤（イラリス®皮下注用）は承認整理された。

### <クリオピリン関連周期性症候群>

クリオピリン関連周期性症候群（cryopyrin-associated periodic syndrome、CAPS）は、新生児期あるいは幼児期より発症し、生涯を通じて多様な炎症症状が繰り返し生じる慢性自己炎症疾患群の一つである。CAPSは、その臨床症状から家族性寒冷自己炎症症候群（familial cold autoinflammatory syndrome、FCAS）、マックル・ウェルズ症候群（Muckle-Wells syndrome、MWS）及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患（neonatal onset multisystem inflammatory disease、NOMID）の3つのフェノタイプに分類され、いずれのフェノタイプも IL-1 $\beta$ が過剰産生されることで慢性的な炎症反応や進行性の組織障害が引き起こされる。この IL-1 $\beta$ の過剰産生には、生体内で病原体や危険信号の細胞内センサーとして自然免疫防御機構に関与する蛋白質のクリオピリンをコードする、NALP3（文献により NLRP3、CIAS1 と称されることもある）遺伝子変異の関与が、明らかとなっている。

米国では2009年6月に CAPS（FCAS、MWS）を、スイスでは2009年7月に CAPS（FCAS、MWS、NOMID）を、さらに欧州では2009年10月に CAPS（FCAS、MWS、NOMID）を適応症として承認を取得している。

日本では2006年12月より日本人健康被験者を対象とした第I相臨床試験、2009年10月より CAPS患者を対象とした第III相臨床試験が実施され、2010年8月に希少疾病用医薬品に指定された〔指定番号：（22薬）第231号〕。国内での第I相、第III相臨床試験及び外国で実施された臨床試験成績に基づいて、2011年9月に CAPS治療薬として承認された。

### <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>

高 IgD 症候群（Hyper IgD Syndrome、HIDS）〔メバロン酸キナーゼ欠損症（Mevlonate Kinase Deficiency、MKD）〕、TNF 受容体関連周期性症候群（TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome、TRAPS）及び家族性地中海熱（Familial Mediterranean Fever、FMF）も CAPSと同様に多様な炎症症状が繰り返し生じる慢性自己炎症疾患群である。原因遺伝子はそれぞれ異なるものの、最終的に IL-1 $\beta$ が過剰に産生されることで、慢性的な炎症反応や進行性の組織障害が引き起こされる。

海外での本剤の HIDS（MKD）、TRAPS 及び FMF に対する臨床開発は2010年10月より開始された。米国では2016年3月に、これら3疾患を適応症として申請し、2016年9月に承認された。また、欧州においても2016年4月に HIDS（MKD）、TRAPS 及び FMF を適応症として申請し、2017年2月に承認された。

日本での HIDS（MKD）、TRAPS 及びコルヒチン抵抗性あるいは不耐容の FMF（以下 crFMF）に対する HIDS（MKD）、TRAPS 及び FMF（以下 crFMF）に対する臨床開発は2014年7月より開始された。2014年5月13日に、「メバロン酸キナーゼ欠損症」、「TNF 受容体関連周期性症候群」及び「家族性地中海熱」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている〔指定番号：（26薬）第334号、（26薬）第335号及び（26薬）第336号〕。日本人患者も含む国際共同治験として実施した N2301 試験成績に基づき、2016年4月に効能・効果の追加申請を行い、2016年12月に「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家族性地中海熱」が承認された。

<全身型若年性特発性関節炎>

全身型若年性特発性関節炎（Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis、SJIA）は、16歳未満の小児に発症する全身症状及び関節炎症状を伴う原因不明の慢性炎症性疾患である。SJIA の患者では、発熱、発疹、血中 IL-6 を介する急性期蛋白誘導性の血小板増加、末梢の好中球増加、貧血等の特徴的な臨床症状や徴候の発現に IL-1 $\beta$  が強く関与している。

米国及び欧州では、2013年にSJIAに対する治療薬として承認を取得した。さらに、欧州では2013年8月のSJIAの追加適応取得後、2016年に成人発症スチル病（Adult Onset Still's Disease、AOSD）及びSJIAを含むスチル病に対する治療薬として承認を取得した。

国内では、2013年に行われた医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬第III回第1期要望募集で、日本小児リウマチ学会からカナキマブのSJIAに対する開発について要望書が提出された。当該開発要請を踏まえ、SJIAを目標適応症とした臨床開発に着手し、2015年1月より日本人SJIA患者を対象とした国内第III相臨床試験（G1301試験）を開始した。2017年3月1日に「全身型若年性特発性関節炎」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている〔指定番号：（29薬）第397号〕。2017年10月に効能・効果の追加申請を行い、2018年7月「既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎」が承認された。



I-2. 製品の治療学的特性

1. CAPS、HIDS (MKD)、TRAPS、FMF 及び SJIA に効能又は効果を有するヒト IL-1 $\beta$  に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ヒト IL-1 $\beta$  に結合し、IL-1 $\beta$  が受容体に結合することを阻害することにより、その活性を中和し、抗炎症作用を示す。  
(「V. 治療に関する項目」及び「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
2. CAPS 患者を対象とした国内臨床試験 (D2308 試験) において、投与 24 週以内及び投与 48 週以内に寛解した患者の割合はそれぞれ 94.7% (18/19 例) 及び 100% (19/19 例)、寛解した患者のうち投与 24 週後及び投与 48 週後の時点で再燃がみられなかった患者の割合はそれぞれ 77.8% (14/18 例) 及び 84.2% (16/19 例) であった。また、初回投与後 14 日以内に炎症マーカーである CRP 及び血清アミロイド A 蛋白 (SAA) の低下がみられた。  
(「V. 治療に関する項目」参照)
3. HIDS (MKD) 患者、TRAPS 患者、crFMF 患者を対象とした国際共同試験 (N2301 試験) において、本剤投与群における 16 週後に寛解が得られた患者の割合は、いずれの疾患群でもプラセボ群に比べて有意に高かった。また、いずれの疾患群でも初回投与後 14 日以内に炎症マーカーである CRP 及び SAA の低下がみられた。  
(「V. 治療に関する項目」参照)
4. SJIA 患者を対象とした国内臨床試験 (G1301 試験) において、8 週後の Adapted ACR Pediatric 30 を達成した患者の割合は 100% (19/19 例) であった。また、28 週後に経口ステロイド薬の減量が達成できた患者の割合は 73.7% (14/19 例) であった。  
(「V. 治療に関する項目」参照)
5. CAPS 患者を対象とした国内臨床試験 (D2308 試験) において、19 例中 12 例 (63.2%) に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎 3 例 (15.8%)、口内炎 2 例 (10.5%) 等であった。  
(承認時までの集計)  
(「V. 治療に関する項目」の項参照)
6. HIDS (MKD) 患者、TRAPS 患者、crFMF 患者を対象とした国際共同試験 (N2301 試験) において、HIDS では、二重盲検期の副作用は本剤を投与された 68 例中 21 例 (30.9%) に認められた。主な副作用は注射部位反応 (4 例、5.9%)、下痢及び外陰部腔カンジダ症 (各 3 例、4.4%)、上腹部痛、発熱、中耳炎、頭痛 (各 2 例、2.9%) であった。TRAPS では、二重盲検期の副作用は本剤を投与された 43 例中 14 例 (32.6%) に認められた。主な副作用は注射部位反応 (4 例、9.3%)、鼻咽頭炎 (3 例、7.0%) であった。crFMF では、二重盲検期の副作用は本剤を投与された 58 例中 19 例 (32.8%) に認められた。主な副作用は注射部位反応 (6 例、10.3%)、上気道感染、頭痛 (各 3 例、5.2%) であった。  
(イラリス皮下注用 150mg : 効能又は効果の一変承認時までの集計)  
(イラリス皮下注射液 150mg : 承認時までの集計)  
(「V. 治療に関する項目」の項参照)
7. SJIA 患者を対象とした国内臨床試験 (G1301 試験) において、19 例中 13 例 (68.4%) に副作用が認められた。主な副作用は注射部位反応 3 例 (15.8%) 等であった。  
(効能又は効果の一変承認時までの集計)  
(「V. 治療に関する項目」の項参照)

I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	「I-6. RMP」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：イラリスの使用指針 (弊社医療関係者向けホームページ参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項について (平成 30 年 7 月 2 日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発 0702 第 1 号) (「X-14. 保険給付上の注意」の項参照)

なお本剤は、以下の通り希少疾病用医薬品に指定されている。

予定効能効果	指定年月	指定番号
2 歳以上の次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	2010 年 8 月	(22 薬)第 231 号
メバロン酸キナーゼ欠乏症	2014 年 5 月	(26 薬)第 334 号
TNF 受容体関連周期性症候群	2014 年 5 月	(26 薬)第 335 号
家族性地中海熱	2014 年 5 月	(26 薬)第 336 号
全身型若年性特発性関節炎	2017 年 3 月	(29 薬)第 397 号

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。  
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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I-6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要 (2021 年 5 月)

1.1 安全性検討項目		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・ 感染症 (日和見感染を含む) ・ 好中球減少	・ ショック、アナフィラキシー ・ 悪性腫瘍 ・ 肝機能障害 ・ マクロファージ活性化症候群 (既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎)	該当なし
1.2 有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下におけるクリオピリン関連周期性症候群での有効性</li> <li>使用実態下における既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群、高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) での有効性</li> </ul>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

<b>2.医薬品安全監視計画</b>
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ クリオピリン関連周期性症候群 使用成績調査 (D1401 試験)</li> <li>・ 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群、高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 使用成績調査 (N1401 試験)</li> <li>・ 既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎 特定使用成績調査 (G1401 試験)</li> </ul>
<b>3.有効性に関する調査・試験の計画</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ クリオピリン関連周期性症候群 使用成績調査 (D1401 試験)</li> <li>・ 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群、高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 使用成績調査 (N1401 試験)</li> </ul>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

<b>4.リスク最小化計画</b>
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材 (イラリスの使用指針) の作成と配布 (効能: クリオピリン関連周期性症候群) (効能: 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群、高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症)) (効能: 既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎)</li> <li>・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ul>

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

II-1.	販売名	
	(1) 和名	イラリス皮下注射液 150mg
	(2) 洋名	Ilaris solution for s.c. injection 150mg
	(3) 名称の由来	Ilaris はインターロイキンに関連したという意味の語句 IL-association の Ila から命名した。
II-2.	一般名	
	(1) 和名 (命名法)	カナキヌマブ (遺伝子組換え) (JAN)
	(2) 洋名 (命名法)	Canakinumab(Genetical Recombination) (JAN)
	(3) ステム (stem)	ヒト型モノクローナル抗体: -umab
II-3.	構造式又は示性式	448 個のアミノ酸残基からなる重鎖 (C <sub>2196</sub> H <sub>3387</sub> N <sub>587</sub> O <sub>669</sub> S <sub>16</sub> ; 分子量: 49,227.96) 2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 (C <sub>1030</sub> H <sub>1596</sub> N <sub>274</sub> O <sub>336</sub> S <sub>5</sub> ; 分子量: 23,353.65) 2 分子で構成される糖蛋白質
II-4.	分子式及び分子量	分子量: 約 148,000
II-5.	化学名 (命名法) 又は本質	本質: ヒト IL-1 $\beta$ に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、マウスハイブリドーマ細胞 Sp2/0-Ag14 により産生される 448 個のアミノ酸残基からなる重鎖 (C <sub>2196</sub> H <sub>3387</sub> N <sub>587</sub> O <sub>669</sub> S <sub>16</sub> ; 分子量: 49,227.96) 2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 (C <sub>1030</sub> H <sub>1596</sub> N <sub>274</sub> O <sub>336</sub> S <sub>5</sub> ; 分子量: 23,353.65) 2 分子で構成される糖蛋白質
II-6.	慣用名、別名、略号、記号番号	ACZ885

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 無色～微黄褐色の澄明又は混濁した液
- (2) 溶解性 該当資料なし
- (3) 吸湿性 該当資料なし
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数 該当資料なし
- (6) 分配係数 該当資料なし
- (7) その他の主な示性値 pH：6.2 ～ 6.8

#### Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-60℃以下	30mL プラスチックバック	36 ヶ月	36 ヶ月まで規格内
加速試験	5℃	30mL プラスチックバック	6 ヶ月	6 ヶ月まで規格内
苛酷試験	25℃/60%RH	30mL プラスチックバック	6 ヶ月	明確な品質の変化を認めず

#### Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法  
 定量法：紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

- (1) 剤形の区別 区別：注射剤  
規格：1mL 中にカナキヌマブ（遺伝子組換え） 150.0mg を含有する。
- (2) 製剤の外観及び性状 性状：無色～微黄褐色の澄明又は混濁した液
- (3) 識別コード 該当しない
- (4) 製剤の物性 pH：6.2～6.8  
浸透圧：350～450mOsm/kg
- (5) その他 該当しない

### IV-2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	イラリス皮下注射液 150mg	
有効成分	1mL 中カナキヌマブ（遺伝子組換え） 150.0mg	
添加剤	1mL 中	
	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（膵臓由来）を使用している。

- (2) 電解質等の濃度 該当しない
- (3) 熱量 該当しない

### IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### IV-4. 力価

該当しない

### IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体、断片体など

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件又は 照射量	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	2mL 容量 無色ガラスバイアル	36 ヶ月	規格内であった
加速試験	25℃/60%RH		6 ヶ月	規格外の結果が得られた
苛酷試験	30℃/75%RH		6 ヶ月	規格外の結果が得られた
	40℃/75%RH		6 ヶ月	規格外の結果が得られた
光安定性試験	120 万 lux・h ≥200W・h/m <sup>2</sup>	2mL 容量 無色ガラスバイアル	—	規格外の結果が得られた
		2mL 容量 無色ガラスバイアル+紙箱	—	規格内であった

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし（他の注射剤との混注は行わないこと。）

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

特記事項なし

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

	容器	ゴム栓	フリップキャップ
ガラスバイアル	ガラス	ゴム	プラ（PP）、金属（アルミ）

IV-11. 別途提供される資材類

該当しない

IV-12. その他

特記事項なし

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

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

#### (解説)

クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）は、新生児期あるいは幼児期より発症し、生涯を通じて多様な炎症症状が繰り返し生じる慢性自己炎症疾患群の一つである。

CAPS は、その臨床症状から家族性寒冷自己炎症症候群（familial cold autoinflammatory syndrome、FCAS）、マックル・ウェルズ症候群（Muckle-Wells syndrome、MWS）及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患（neonatal onset multi-system inflammatory disease、NOMID）の 3 つのフェノタイプに分類され、いずれのフェノタイプも IL-1 $\beta$  が過剰産生されることで慢性的な炎症反応や進行性の組織障害が引き起こされる。

高 IgD 症候群（Hyper IgD Syndrome、HIDS）[メバロン酸キナーゼ欠損症（Mevlonate Kinase Deficiency、MKD）]、TNF 受容体関連周期性症候群（TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome、TRAPS）又は家族性地中海熱（Familial Mediterranean Fever、FMF）は CAPS と同じく周期性発熱症候群に属し間欠的に発熱を繰り返す希少な遺伝性自己炎症疾患である。原因遺伝子はそれぞれ異なるものの、それらの遺伝子変異を通じて間接的にインフラマソームは活性化され、IL-1 $\beta$  の分泌が促進されると推察されている。

全身型若年性特発性関節炎（Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis、SJIA）は、16 歳未満の小児に発症する全身症状及び関節炎症状を伴う原因不明の慢性炎症性疾患である。SJIA の患者では、発熱、発疹、血中 IL-6 を介する急性期蛋白誘導性の血小板増加、末梢の好中球増加、貧血等の特徴的な臨床症状や徴候の発現に IL-1 $\beta$  が強く関与している。

本剤は、サイトカインの一種である IL-1 $\beta$  に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、生体内で IL-1 $\beta$  に結合して IL-1 $\beta$  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炎症症状を抑制する薬剤である。本剤が IL-1 $\beta$  の作用を抑制することで CAPS、FMF、TRAPS、HIDS（MKD）、SJIA 患者の様々な炎症症状を改善すると考えられている。

### V-2. 効能又は効果に関連する注意

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〉
- 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。



(解説)

〈家族性地中海熱〉

本剤の有効性及び安全性は、コルヒチン抵抗性あるいは不耐容の FMF (crFMF)、TRAPS 及び HIDS (MKD) の患者を対象に、日本人患者も含む国際共同治験として実施した N2301 試験で評価されている。本剤による FMF の治療は、コルヒチンによる適切な治療を行っても、効果不十分又は不耐容な場合に行うこと。

〈全身型若年性特発性関節炎〉

SJIA の治療は副腎皮質ステロイドが中心であり、副腎皮質ステロイドによる治療で効果不十分な場合に生物学的製剤の使用が推奨されている。本剤の有効性及び安全性は、副腎皮質ステロイドの治療歴がある被験者を組み入れた国内臨床試験 (G1301)、及び大部分の被験者で副腎皮質ステロイドの治療歴がある海外臨床試験 (A2203、G2305、G2301、及び G2301E1) で評価されている。

本剤による SJIA の治療は、副腎皮質ステロイドによる適切な治療を行っても、効果不十分又は不耐容な場合に行うこと。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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〉

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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈クリオピリン関連周期性症候群〉

日本人 CAPS 患者を対象に実施した第Ⅲ相試験 (D2308 試験) では、初期用量として体重が 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 の体重換算用量を、体重が 40kg を超える患者には 1 回 150mg の固定用量を投与し、寛解未達成例及び次回予定投与日前の再燃例に対しては用量調節基準に従い増量を可能と規定した。

この国内 D2308 試験でその有効性及び安全性が確認されたことからカナキヌマブ (遺伝子組換え) の国内における初期用量及び用量調節基準を設定した。

また、外国での第Ⅲ相試験 (D2306 試験) で投与 1 回あたりの最高用量 600mg (又は 8 mg/kg) の 8 週間隔投与で再燃した場合の投与間隔変更例として最も使用経験が多かった用法・用量が 600mg (又は 8mg/kg) の 4 週間隔投与であり、この用法・用量で有効性が認められ、安全性に特に問題を認めなかったことから、本剤 600mg (又は 8 mg/kg) の 4 週間隔投与を最高用法・用量と設定した。

本剤の用量は投与時の体重ごとに規定し、初回用量として体重 40kg を超える患者には 150mg を、体重 40kg 以下の患者には 2mg/kg を皮下投与する。この用量で効果が十分に得られればこの用量を 8 週ごとに投与する。一方、この用量で効果不十分又は 8 週以内に再燃が認められた場合には、300mg 又は 4mg/kg、450mg 又は 6mg/kg、600mg 又は 8mg/kg へと段階的に漸増し、用量を調整する。用量調節により維持用量

が決まれば、その用量を8週ごとに投与する。最高用量の600mg又は8mg/kgを投与しても再燃が認められた場合には、投与間隔を短縮し調整する。投与間隔は4週間まで短縮できる。

〈高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）〉

HIDS（MKD）、TRAPS、crFMF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（N2301試験）において、プラセボに対する本剤150mg4週間隔投与の優越性が検証されたこと、本剤150mgで十分な効果が認められなかった被験者において、本剤300mgの4週間隔投与への増量により寛解が得られたことから、本剤の初回用法・用量を150mgの4週間隔投与と設定し、本剤150mgで十分な臨床的効果が認められない場合には本剤300mgの4週間隔投与に増量可能と設定した。一方、HIDS（MKD）においては、300mgへ増量しても十分に症状をコントロールできない患者がTRAPS及びcrFMFより多く存在することが示唆されたため、HIDS（MKD）患者に本剤450mgが投与された海外D2402試験成績及び本剤6mg/kgが投与された日本人HIDS（MKD）患者1例に関する臨床研究の結果に基づき、1回用量の上限を450mgと設定した。

HIDS（MKD）患者には通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ（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。十分な臨床効果がみられない場合には、投与後7日以降に、体重40kg以下の患者には1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、必要に応じて追加投与し、4週毎の次回投与時より、1回投与量をそれぞれ4mg/kg、300mgに原則として増量する。増量後十分な臨床的効果がみられない場合には、増量後7日以降に、体重40kg以下の患者には1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを必要に応じて追加投与する。また、4週毎の次回投与時より、1回投与量をそれぞれ6mg/kg、450mgに原則として増量する。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を超えないこと。

〈TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱〉

TRAPS及びFMF患者には通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ（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、投与後7日以降に、体重40kg以下の患者には1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、必要に応じて追加投与し、4週毎の次回投与時より、1回投与量をそれぞれ4mg/kg、300mgに原則として増量する。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を超えないこと。

〈全身型若年性特発性関節炎〉

SJIAの用法・用量は、最終的に日本人SJIA患者を対象としたG1301試験で本剤の有効性及び安全性が確認されたことから設定した。

SJIAの患者は、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を超えないこと。

#### V-4. 用法及び用量に関連する注意

##### 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。

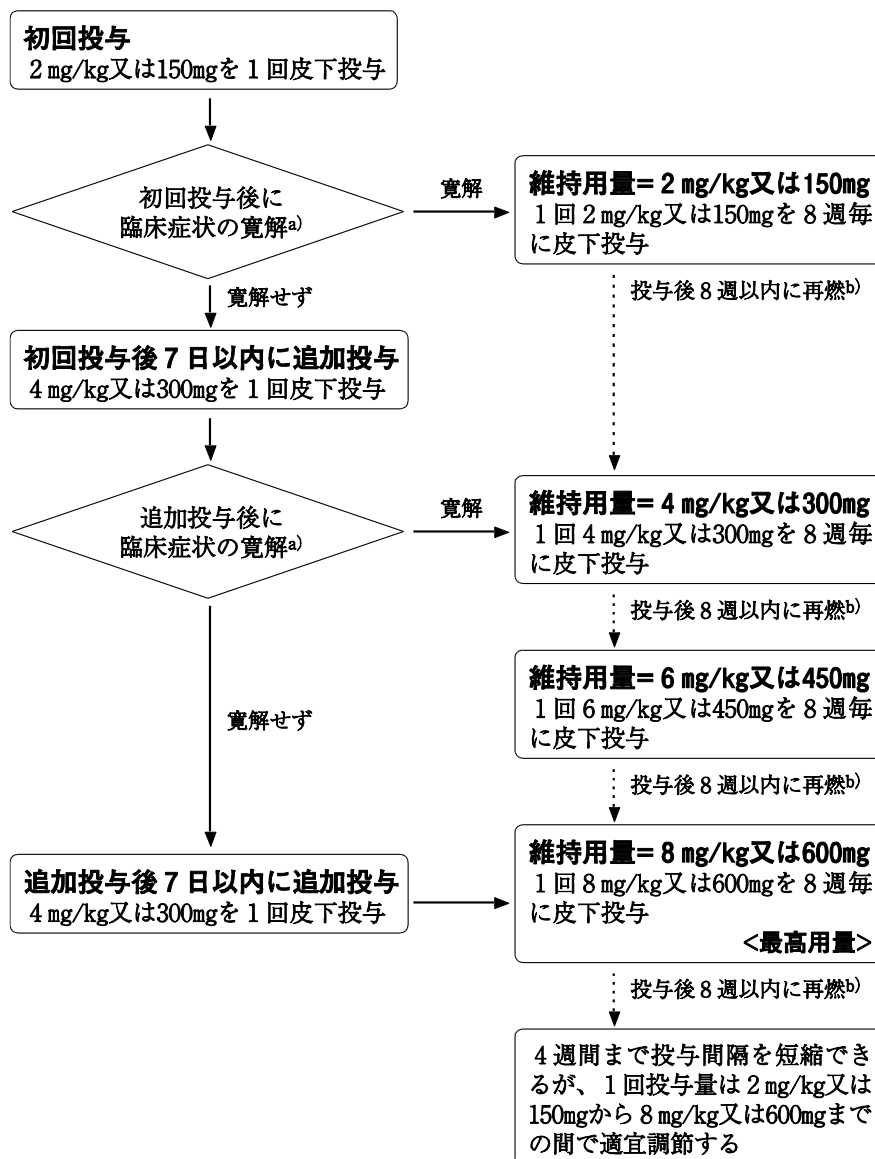
〈クリオピリン関連周期性症候群、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱〉

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]

（解説）

本剤の至適用量は患者の体重及び個々の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。CAPS、HIDS（MKD）、TRAPS、FMF、では、投与は低用量（1回2mg/kgまたは150mg）から開始し、増量は患者の症状を十分に観察の上、十分な効果がみられない若しくは再燃がみられた場合に限り慎重に行うこと。なお、効果不十分又は再燃時の増量方法をより分かりやすくする目的で、用量調節基準の概略図を、寛解の基準並びに再燃の基準も合わせて記載した。

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<sup>注)</sup>が軽微以下
2. 皮膚疾患の評価<sup>注)</sup>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>

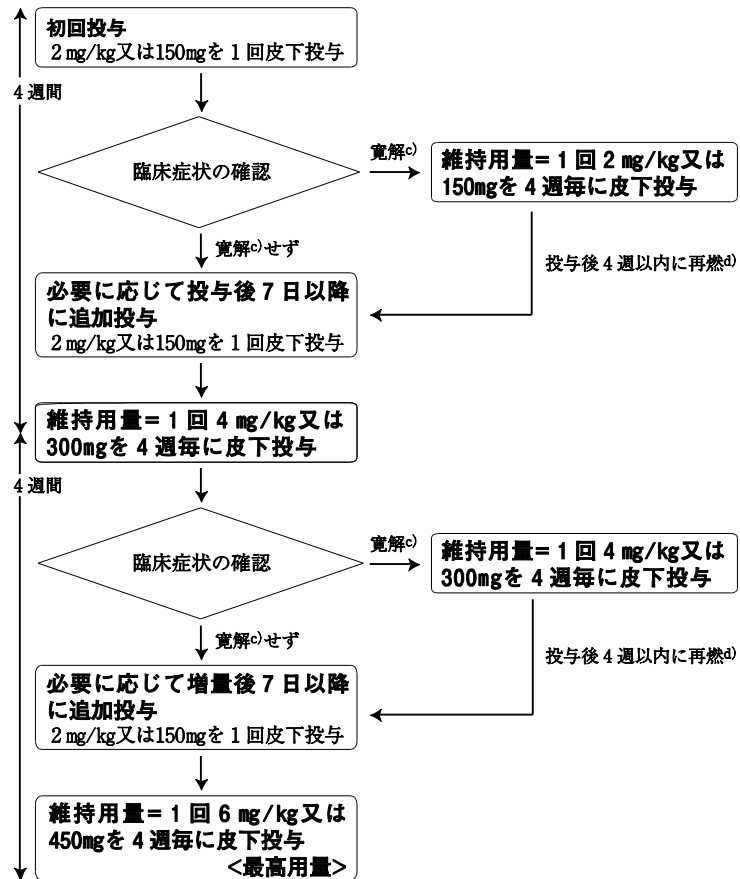
1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価<sup>注)</sup>が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価<sup>注)</sup>が軽微かつ皮膚疾患の評価<sup>注)</sup>が軽度以上

<血清学的再燃>

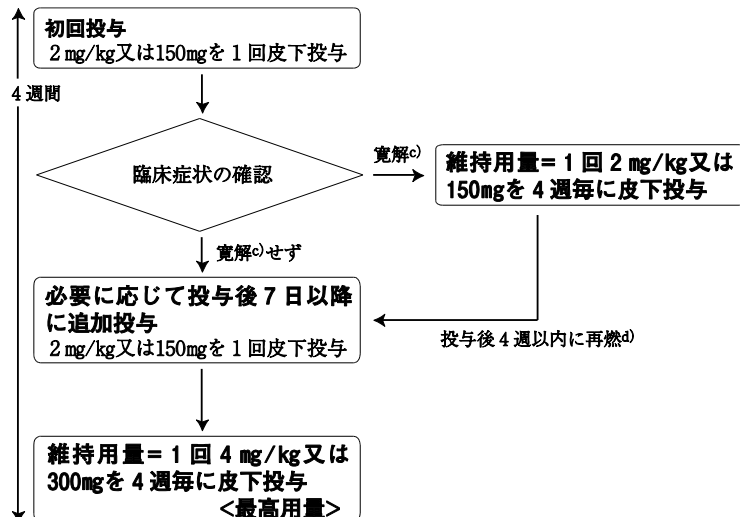
2. CRPが30mg/L (= 3mg/dL) 超又はSAAが30mg/L (=30µg/mL) 超

注) 評価基準: なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

〈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及び家族性地中海熱〉



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<sup>注)</sup>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<sup>注)</sup>が軽度以上

〈血清学的再燃〉

2. CRPが30mg/L (=3mg/dL)以上

注) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈クリオピリン関連周期性症候群〉

本承認申請での臨床データパッケージは、先行する外国の承認申請で臨床データパッケージとして用いた CAPS 及び他の疾患を対象とした外国臨床試験の有効性及び安全性に関するデータに加え、日本人健康被験者及び CAPS 患者を対象とした臨床試験データを加えて構成した。

評価資料として、日本人被験者を対象とした A1101 試験（健康被験者 48 例）、及び D2308 試験（CAPS 患者 19 例）のデータ、並びに外国 CAPS 患者のデータとして、米国及び欧州での承認申請に用いた 3 つの外国臨床試験（A2102、D2304、D2306 試験）のデータを用いた。安全性の参考資料としては、米国及び欧州の承認申請で使用した関節リウマチ、喘息、加齢黄斑変性症及び乾癬患者を対象とした臨床試験のデータのほか、健康被験者を対象にインフルエンザワクチン並びに髄膜炎ワクチンとの相互作用を検討した試験（A2106 試験）のデータを用いた。特に関節リウマチ患者を対象とした 4 試験を参考資料として用いることで、国内外 CAPS 患者を対象とした試験に含まれない高齢者の安全性データ、並びにプラセボを対照とした本剤の安全性データを補完した。

臨床データパッケージの概観

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与 (投与期間)	資料区分
国内 第 I 相	A1101	日本人健康成人：48 例	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、単施設	安全性、忍容性、PK/PD	1mg/kg、iv. 3mg/kg、iv. 600mg、iv. 150mg、sc. 300mg、sc. 600mg、iv.+300mg、sc. プラセボ、sc.又は iv. Day1 に単回投与 (16 週間)	◎
国内 第 III 相	D2308	日本人 CAPS 患者：19 例	非盲検、非対照、多施設共同	有効性、安全性、忍容性、PK/PD	体重 40kg 超：初回用量；150mg、漸増；300、450、600mg、sc. q8w 体重 40kg 以下： 初回用量；2 mg/kg、漸増；4、6、8mg/kg、sc. q8w (コア期：24 週、継続投与期：承認・販売又は試験中止するまで)	◎
外国 第 I / II a 相	A2102	外国人 CAPS 患者：34 例	非盲検、非対照、多施設共同	有効性、安全性、忍容性、PK/PD	パート 1 初回：10mg/kg、iv. 2 回目：1mg/kg、iv. 3 回目：150mg、sc. パート 2 16 歳超；150mg、sc. 4-16 歳；2 mg/kg いずれも再燃ごとに投与 (試験中止または他試験に移行するまで)	◎

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与 (投与期間)	資料区分
外国 第Ⅲ相	D2304	外国人CAPS患者：35例	パート1、3： 非盲検、非対照  パート2： ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、多施設共同	有効性、安全性、忍容性、PK/PD	パート1、3 体重40kg超：150mg、sc. q8w 体重15-40kg：2mg/kg、sc. q8w (パート1：8週、パート3：16週)  パート2 体重40kg超：150mg、sc. q8w 体重15-40kg：2mg/kg、sc. q8w プラセボ、sc. q8w (24週)	◎
外国 第Ⅲ相	D2306	外国人CAPS患者：166例	非盲検、非対照、長期投与、多施設共同	有効性、安全性、忍容性、PK/PD	体重40kg超：初回用量；150mg、漸増；300、600mg、sc. q8w 体重40kg以下： 初回用量；2mg/kg、漸増；4、8mg/kg、sc. q8w (6ヵ月～2年)	◎
外国 その他の臨床試験 第Ⅰ相	A2101	外国人関節リウマチ患者：53例	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同	安全性、忍容性、PK/PD	0.3mg/kg、iv. 1mg/kg、iv. 3mg/kg、iv. 10mg/kg、iv. プラセボ、iv. Day1、15に反復投与 漸増 (17週間)	○
外国 その他の臨床試験 第Ⅰ相	B2101	パート1：外国人健康成人：24例  パート2：喘息患者：20例  パート3：喘息患者：6例	パート1： ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間  パート2： ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、抗原誘発  パート3： 非盲検、非対照	安全性、忍容性、PK/PD	パート1 1mg/kg、iv. 3mg/kg、iv. 10mg/kg、iv. プラセボ、iv. 漸増  パート2 10mg/kg、iv. プラセボ、iv.  パート3 10mg/kg、iv.  いずれのパートも Day1、15に反復投与 (17週間)	○
外国 その他の臨床試験 第Ⅰ相	F2201	外国人加齢黄斑変性に伴う中心窩下脈絡膜新血管を有する患者：26例	ランダム化、実薬対照、二重盲検、多施設共同	安全性、忍容性、有効性	10mg/kg、iv. ラニビズマブ 0.3mg 硝子体内投与 Day1に単回投与 (二重盲検投与期：1～6ヵ月)	○
外国 その他の臨床試験 第Ⅰ相	A2106	外国人健康被験者：51例	ランダム化、無治療対照、非盲検、並行群間、単施設	忍容性、安全性、ワクチンへの免疫反応	300mg sc. Day1に単回投与 (最長10週間)	○
外国 その他の臨床試験 第Ⅱ相	A2201	外国人関節リウマチ患者：277例	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、多施設共同	有効性、安全性、忍容性、PK/PD	600mg、iv.+300mg、sc. q2w 300mg、sc. q2w 150mg、sc. q4w プラセボ、sc. q2w (12週間)	○

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与 (投与期間)	資料区分
外国 その他の臨床試験 第Ⅱ相	A2204	外国人関節リウマチ患者：78例	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、多施設共同	有効性、安全性、忍容性、PK/PD	600mg、iv. プラセボ、iv. Day1、Week2,6,10,14,18,22,26に反復投与 いずれも methotrexate 併用 (26週間)	○
外国 その他の臨床試験 第Ⅱ相	A2207	外国人関節リウマチ患者：60例、健康成人：20例	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同	有効性、安全性、忍容性、PK/PD	関節リウマチ患者 600mg、iv. プラセボ、iv. Day1、15、43に反復投与 (12週間)  健康被験者 600mg、iv. プラセボ、iv. Day1に単回投与 (2週間)	○
外国 その他の臨床試験 第Ⅱ相	A2202	外国人局面型皮疹を有する乾癬：23例	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、多施設共同	忍容性、安全性、PK/PD	150mg sc. Day1に単回投与 150mg sc. Day1、8、15、22に反復投与 プラセボ sc. (4週間)	○

〈周期性発熱症候群〉

外国人健康被験者を対象としてバイアル入り液剤と同一製剤処方注射液をシリンジに充填した製剤と、凍結乾燥製剤<sup>注)</sup>を単回投与した時の生物学的同等性を検証した第Ⅰ相試験 (A2104 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (N2301 試験、バイアル入り液剤を用いて実施)、4つのPoC試験並びにCAPSの臨床試験を臨床データパッケージに含めた。N2301試験は承認申請時点で実施中であったため、主要評価時点である16週をデータカットオフとした中間集計報告書 [各被験者の二重盲検期までの有効性データを含む] 及び最新の安全性集計 (データカットオフ：2015年8月25日)の結果を承認申請に用いた。その他に、国内でHIDS (MKD) (1例)を対象にカナキヌマブを投与する臨床研究が実施されており、その中間報告書を参考資料に含めた。

注) 国内では凍結乾燥製剤は承認整理している。

臨床データパッケージの概観

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与 (投与期間)	資料区分
外国 第Ⅰ相	A2104	健康成人：130例	多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間	生物学的同等性	150mg、プレフィルドシリンジ製剤又は凍結乾燥製剤を単回投与	◎
国際共同 第Ⅲ相	N2301	小児又は成人のTRAPS46例 (日本人6例)、HIDS72例 (日本人1例)、crFMF63例 (日本人1例)	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	有効性、安全性、PK/PD	二重盲検期 体重40kg超 (40kg以下)：150mg (2mg/kg)、q4w プラセボ  投与中断・投与頻度低減期 体重40kg超 (40kg以下)：150mg (2mg/kg)、q8w プラセボ  非盲検期 投与中断・投与頻度低減期の完了時に同じ  (最長124週)	◎
外国 PoC 第Ⅱ相	D2203	小児又は成人のTRAPS20例	多施設共同、非盲検、非対照	有効性、安全性、PK/PD	体重40kg超 (40kg以下)：150mg (2mg/kg)、q4w (最長34ヵ月)	○

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与 (投与期間)	資料区分
外国 PoC 第Ⅱ相	D2402	小児又は成人の HIDS9 例	多施設共同、 非盲検、非対照	有効性、 安全性、 PK/PD	体重 40kg 超 (40kg 以下) : 300mg (4mg/kg)、q6w 450mg (6mg/kg) q6w への増量可 (最長 37.5 ヶ月)	○
外国 PoC 第Ⅱ相	D2204	小児の crFMF7 例	多施設共同、 非盲検、非対照	安全性、 有効性、 PK/PD	体重 40kg 以上 (40kg 未満) : 150mg (2mg/kg)、q4w (最長約 7 ヶ月)	○
外国 PoC 第Ⅱ相	DTR01	小児又は成人の crFMF9 例	単施設、非盲 検、非対照	有効性、 安全性、 PK/PD	体重 40kg 以上 (40kg 未満) : 150mg (2mg/kg)、q4w (最長約 7 ヶ月)	○
外国 その他 の 臨床試 験 第Ⅱ相	A2102	小児又は成人の FCAS、MWS、 MWS/NOMID34 例	多施設共同、 非盲検、非対照	有効性、 安全性、 忍容性、 PK/PD	パート 1 初回：10mg/kg 2 回目：1mg/kg 3 回目：150mg パート 2 16 歳超；150mg 4-16 歳；2 mg/kg (試験中止または他試験に移行する まで)	○
国内そ の他の 臨床試 験 第Ⅲ相	D2308	小児又は成人の FCAS、MWS、 NOMID19 例	多施設共同、 非盲検、非対照	有効性、 安全性、 忍容性、 PK/PD	初回用量 体重 40kg 超 (40kg 以下) : 150mg (2mg/kg)、q8w 漸増 体重 40kg 超 (40kg 以下) : 300、 450、600mg (4、6、8mg/kg)、 q8w  (コア期：24 週、継続投与期：承 認・販売又は試験中止するまで)	○
外国 その他 の 臨床試 験 第Ⅲ相	D2304	小児又は成人の MWS35 例	パート 1、3 : 多施設共同、非 盲検、非対照  パート 2 : 多施設共同、ラン ダム化、二重 盲検、プラセボ 対照、並行群間	有効性、 安全性、 忍容性、 PK/PD	パート 1、3 体重 40kg 超 (40kg 以下) : 150mg (2mg/kg)、q8w  パート 2 体重 40kg 超 (15 ~ 40kg) : 150mg (2mg/kg)、q8w プラセボ、q8w (48 週)	○
外国 その他 の 臨床試 験 第Ⅲ相	D2306	小児又は成人の FCAS、MWS、 NOMID 166 例	多施設共同、非 盲検、非対照	有効性、 安全性、 忍容性、 PK/PD	初回用量 体重 40kg 超 (40kg 以下) : 150mg (2mg/kg)、q8w 漸増 体重 40kg 超 (40kg 以下) : 300、 600mg (4、8mg/kg) q8w (6 ヶ月～2 年)	○
外国 その他 の 臨床試 験 第Ⅲ相	D2201	小児又は成人の NOMID7 例	非盲検、非対照 ステージ 1 : 単施設  ステージ 2 : 多施設共同	有効性、 安全性、 忍容性、 PK/PD	初回用量 体重 40kg 超 (40kg 以下) : 300mg (4mg/kg)、q8w 漸増 体重 40kg 超 (40kg 以下) : 450、 600mg (6、8mg/kg) q8w (24 ヶ月)	○
国内 その他 の情報	臨床研 究	anakinra (※) で効果不十分な 重症 HIDS1 例	単施設、非盲 検、非対照	有効性、 安全性	2mg/kg q4w (8mg/kg q4w まで増量 可) (承認取得時まで)	○

※本邦未承認



＜全身型若年性特発性関節炎＞

SJIA を目標適応症とする臨床データパッケージは、外国と同一の用法及び用量を用いた国内 G1301 試験で日本人 SJIA 患者におけるカナキマブの有効性・安全性を確認し、かつ G1301 試験と外国第Ⅲ相臨床試験の成績に大きな違いがないことを確認の上、G1301 試験に外国臨床試験を加えて構築した。

G1301 試験は 2 回の中間解析 (Week 28 及び Week 48) を計画し、主要評価時点である 28 週をデータカットオフとした中間集計報告書 (28 週目の最終評価日: 2017 年 3 月 7 日) の結果を本承認申請に用い、審査期間中に Week 48 の試験総括報告書 (48 週目の最終評価日: 2017 年 7 月 26 日) を追加提出した。

臨床データパッケージの概観

試験区分	試験番号	対象: 例数	試験デザイン	目的	投与方法	資料区分
外国第Ⅱ相	A2203	外国人 SJIA 患者 23 例	多施設共同、非盲検、非対照	用量設定、安全性、有効性、PK/PD	パート 1 0.5mg/kg, sc. 1.5mg/kg, sc. 4.5mg/kg, sc. (各用量とも再燃時に再投与) パート 2 4mg/kg, sc. を再燃時に投与	◎
外国第Ⅲ相	G2305	外国人 SJIA 患者 84 例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与	有効性、安全性、PK/PD	4mg/kg, sc. プラセボ (単回投与)	◎
外国第Ⅲ相	G2301	外国人 SJIA 患者 パート 1: 177 例 パート 2: 100 例	パート 1: 多施設共同、非盲検、非対照 パート 2: 多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、randomized withdrawal	有効性、安全性、PK/PD	パート 1 4mg/kg, sc. q4w (最長 32 週間) パート 2 4mg/kg, sc. q4w プラセボ (最長 617 日)	◎
国内第Ⅲ相	G1301	日本人 SJIA 患者 19 例	多施設共同、非盲検、非対照	有効性、安全性、PK/PD	4mg/kg, sc. q4w (最短 48 週)	◎
外国第Ⅲ相	G2301E1	外国人 SJIA 患者 コホート 1: 147 例 コホート 2: 123 例	多施設共同、非盲検、非対照、長期投与	有効性、安全性	4mg/kg, sc. q4w 2mg/kg, sc. q4w への減量可 (コホート 1: 最長 27 週間、コホート 2: 最長 145 週間)	◎

(2) 臨床薬理試験

国内第Ⅰ相試験 (A1101 試験)<sup>1)</sup>

日本人健康成人男子 48 例を対象として本剤 1mg/kg、3mg/kg、600mg を静脈内投与、150mg、300mg を皮下投与、600mg 静脈内投与の直後に 300mg 皮下投与で単回投与し、安全性及び忍容性の検討を行ったところ、副作用は 48 例中 16 例 (33.3%) に報告された。投与群別の副作用発現例数は、1mg/kg 静脈内投与群で 1 例、3mg/kg 静脈内投与群で 0 例、600mg 静脈内投与群で 0 例、150mg 皮下投与群で 3 例、300mg 皮下投与群で 3 例、600mg 静脈内投与+300mg 皮下投与群で 2 例、プラセボ群で 7 例であり、本剤の投与量の増加に伴って副作用の発現率が高くなる傾向はみられなかった。C-反応性蛋白増加の発現率が最も高く、次いで、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数増加の順であった。本試験では、重度の有害事象の報告はなく、有害事象の発現のために治験を中止した被験者はいなかった。

注) 本剤のクリオピリン関連周期性症候群の用法及び用量は「通常、体重 40kg 以下の患者にはカナキマブ (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。」である。

注) 本試験は凍結乾燥製剤で実施した。国内では凍結乾燥製剤は承認整理している。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

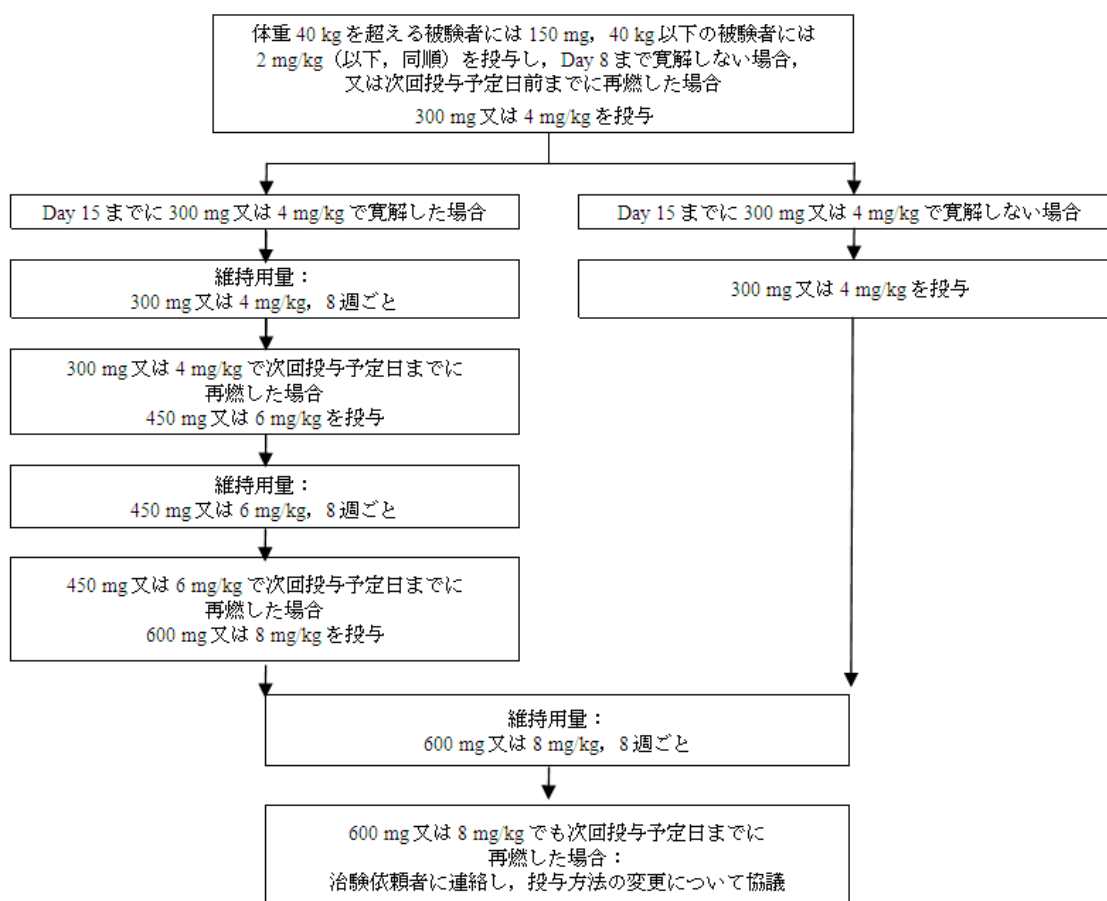
1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験 (D2308 試験) <sup>2)</sup>

試験名	家族性寒冷自己炎症症候群、マックル・ウェルズ症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患を含むクリオピリン関連周期性症候群を有する日本人患者を対象とした Canakinumab (抗インターロイキン 1βモノクローナル抗体) の 6 ヶ月 (24 週間) 投与、及びそれに続く継続投与 (本剤が国内承認・上市されるまで実施) の有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相オープンラベル試験
試験デザイン	非盲検・非対照試験
対象	クリオピリン関連周期性症候群 (マックル・ウェルズ症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患) 患者 19 例 (2~14 歳の患者 11 例を含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 年齢 2 歳以上の男女</li> <li>・ 薬物治療を要する家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS)、マックル・ウェルズ症候群 (MWS) 及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (NOMID) の患者</li> </ul> 以下の臨床症状・徴候の項目のうち、現在又は過去に 2 つ以上認められた患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ FCAS 患者：①蕁麻疹様皮疹、②発熱・悪寒、③結膜炎、④関節痛</li> <li>・ MWS 患者：①周期性熱、②頭痛・片頭痛、③関節痛、④蕁麻疹様皮疹、⑤結膜炎、⑥筋痛、⑦感音難聴</li> <li>・ NOMID 患者では、NOMID の臨床症状が生後 6 ヶ月以前に発症していることを確認する。</li> </ul> ①NOMID に典型的な蕁麻疹様皮疹、②頭蓋内圧上昇 (> 180 mmH <sub>2</sub> O)、視神経乳頭浮腫、脳脊髄液細胞増加 (白血球数 > 6 cells/mm <sup>3</sup> )、脳卒中、発作及び感音難聴などの CNS 合併症の徴候。③X 線像上の典型的な関節症性変化 (骨端又は膝蓋過成長)
目的	6 ヶ月 (24 週間) 投与及びそれに続く継続投与 (本剤が国内承認・上市されるまで実施) の有効性及び安全性を評価する。
試験方法	体重 40kg 以下の患者には本剤 1 回 2mg/kg、体重 40kg を超える患者には本剤 1 回 150mg を皮下投与し、寛解 <sup>注</sup> が得られない場合又は投与後 8 週以内に再燃 <sup>注</sup> がみられた場合は本剤 1 回 2mg/kg 又は 150mg ずつ増量して投与した。ただし、1 回最高用量は本剤 8mg/kg 又は 600mg とした。
評価項目	主要評価項目：24 週までに完全寛解した患者に対する、24 週時点で再燃していなかった患者の割合  副次評価項目： <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与 15 日又は投与 29 日時点で寛解した被験者の割合</li> <li>・ 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価の推移</li> <li>・ 炎症マーカーの推移</li> <li>・ NOMID 患者での CNS 再燃の被験者の割合</li> <li>・ 関節の変化</li> <li>・ ステロイド用量の変化</li> </ul> <b>【寛解の基準 (以下の①~③をすべて満たす場合)】</b> 臨床的寛解 <ul style="list-style-type: none"> <li>①医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価<sup>注)</sup> が軽微以下</li> <li>②皮膚疾患の評価<sup>注)</sup> が軽微以下</li> </ul> 血清学的寛解 <ul style="list-style-type: none"> <li>③CRP が 10mg/L (= 1mg/dL) 未満又は SAA が 10mg/L (= 10μg/mL) 未満</li> </ul> <b>【再燃の基準 (以下の①~②をすべて満たす場合)】</b> 臨床的再燃 <ul style="list-style-type: none"> <li>①医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価<sup>注)</sup> が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価<sup>注)</sup> が軽微かつ皮膚疾患の評価<sup>注)</sup> が軽度以上</li> </ul> 血清学的再燃 <ul style="list-style-type: none"> <li>②CRP が 30mg/L (= 3mg/dL) 超又は SAA が 30mg/L (= 30μg/mL) 超</li> </ul> 注) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の 5 段階  NOMID 患者を対象に CNS 症状に対する寛解及び再燃を探索的に評価した。CNS 寛解及び CNS 再燃は、CNS 症状のうち頭痛スコア、及び腰椎穿刺により脳脊髄液 (cerebrospinal fluid、CSF) を採取した場合は CSF 中の白血球数から判断した。CSF を採取するか否かは、治験責任医師又は治験分担医師が判断した。CSF を採取しなかった場合、頭痛スコアのみから CNS 寛解を判断した。頭痛スコアは、患者日誌に記載された 5 段階 (0 = なし、1 = 軽微、2 = 軽度、3 = 中等度、4 = 重度) を用いた。CNS 寛解及び CNS 再燃は、以下のとおり定義した。

	<p><b>【CNS 寛解の基準】</b> CNS 寛解は、以下の 2 項目を満たす場合とした。 ①患者日誌に記載された頭痛スコアが 1 週間平均で 0.5 未満 ②腰椎穿刺により CSF を採取した場合、髄液中の白血球数が正常値 (15 cells/mm<sup>3</sup> 以下)</p> <p><b>【CNS 再燃の基準】</b> CNS 寛解がみられた NOMID 患者で、患者日誌に記載された頭痛スコアが 1 週間平均で 0.8 以上</p>
結果	<p>投与 24 週以内及び投与 48 週以内に寛解した患者の割合はそれぞれ 94.7% (18/19 例) 及び 100% (19/19 例)、寛解<sup>#</sup>した患者のうち投与 24 週後及び投与 48 週後の時点で再燃<sup>##</sup>がみられなかった患者の割合はそれぞれ 77.8% (14/18 例) 及び 84.2% (16/19 例) であった。また、初回投与後 14 日以内に炎症マーカーである CRP 及び血清アミロイド A 蛋白 (SAA) の低下がみられた。副作用発現率は全体で 63.2% (12/19 例) であった。「感染症および寄生虫症」の発現率が 36.8% と最も高く、2 例以上に報告された事象は、鼻咽頭炎 (3 例、15.8%)、蕁麻疹及び口内炎 (各 2 例、10.5%) であった。 #、##: 「V-4. 効能又は効果 用法及び用量に関連する注意 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)」参照</p>

＜カナキヌマブ用法及び用量のフローチャート (D2308 試験)＞



国内 D2308 試験の有効性及び安全性評価並びに外国人 CAPS 患者併合データの安全性評価では、組み入れ時点で 16 歳未満の被験者を小児と定義した。一方、外国 CAPS 患者対象試験の有効性評価では、各試験の治験総括報告書記載に基づき、組み入れ時点で 18 歳未満の被験者を小児と定義した。

注) 本剤のクリオピリン関連周期性症候群の用法及び用量は「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。」である。

注) 本試験は凍結乾燥製剤で実施した。国内では凍結乾燥製剤は承認整理している。

国内第Ⅲ相試験（G1301 試験）<sup>3)</sup>

試験名	全身型若年性特発性関節炎（SJIA）の日本人患者を対象に 48 週間以上投与するカナキヌマブ（ACZ885）の有効性及び安全性を検討する非盲検、単群、実薬投与試験
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	全身型若年性特発性関節炎（Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis : SJIA）患者 19 例（16 歳以上の患者 2 例を含む）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2 歳以上、20 歳未満の男女</li> <li>・ 本試験組入れの 3 ヶ月以上前に国際リウマチ学会の以下の基準で SJIA と診断され、発症時の年齢が 16 歳未満の患者</li> <li>・ 本試験組入れ時に活動性関節炎（2 関節以上）、発熱（本剤投与 1 週間まで）、及び施設正常値上限の 3 倍超の CRP が確認された患者</li> </ul>
目的	SJIA 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する。
試験方法	本剤 1 回 4mg/kg を 4 週間隔で皮下投与した。ただし、本剤投与 1 回あたりの最高用量は 300mg とした。
評価項目	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 8 週時に Adapted ACR Pediatric 30 を達成した患者の割合</li> <li>・ 28 週時に経口ステロイドを減量できた患者の割合</li> </ul> <p>【Adapted ACR Pediatric 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"> <li>1. 医師による疾患活動性の全般的評価：0mm（=疾患活動性なし）～100mm（=極めて重度の疾患活動性）の 100mm VAS により評価</li> <li>2. 保護者又は患者（適切な年齢）による患者の健康状態の全般的評価：0mm（=非常に良い）～100mm（=非常に悪い）を CHAQ に含まれる 100mm VAS により評価</li> <li>3. CHAQ を用いた Disability score</li> <li>4. 活動性関節炎がみられる関節数（ACR の定義では、関節の腫脹がみられるもの、腫脹がない場合は変形が原因でない運動時の疼痛又は圧痛のいずれかを伴う動作制限がみられるものを活動性関節炎と定義）</li> <li>5. 動作制限がみられる関節数</li> <li>6. 炎症マーカーの臨床検査値：CRP（mg/L）</li> <li>7. 過去 1 週間に SJIA による発熱がない（体温 38°C 以下）</li> </ol> <p>Adapted ACR Pediatric 30、50、70、90、100 は、上記 1～6 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 週間に発熱がなく（上記 7）、上記 1～6 のうち 30%を超えて悪化した項目が 1 項目以下である場合をさす。</p>
解析方法	投与 8 週時の Adapted ACR Pediatric 30 反応基準を達成した被験者数及び割合を算出した。欠測値は欠測の理由にかかわらず非反応例として補完した。投与 28 週時に経口ステロイドを減量できた被験者数及び割合を算出した。投与 8 週以前に中止した被験者は、ステロイドを減量できなかった被験者とし、それ以外の欠測値は last observation carried forward（LOCF）法を適用して補完した。
結果	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 8 週時点で 19 例全例（100%）が Adapted ACR Pediatric 30 を達成した。</li> <li>・ 全例がベースラインに経口ステロイドを使用しており、28 週時点で経口ステロイドを減量（又は完全離脱）できた患者は 19 例中 14 例（73.7%）であった。</li> </ul> <p>安全性</p> <p>副作用発現率は、68.4%（13/19 例）であった。2 例以上に発現した副作用は注射部位反応（3 例、15.8%）、肝機能異常、咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 2 例、10.5%）であった。</p>

注）本剤の全身型若年性特発性関節炎の用法及び用量は「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。」である。

注）本試験は凍結乾燥製剤で実施した。国内では凍結乾燥製剤は承認整理している。

外国第Ⅲ相試験（G2305 試験）<sup>4)</sup>

試験名	A randomized, double-blind, placebo controlled, single-dose study to assess the initial efficacy of canakinumab (ACZ885) with respect to the adapted ACR Pediatric 30 criteria in patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and active systemic manifestations
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験
対象	全身型若年性特発性関節炎（Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis : SJIA）患者 84 例（16 歳以上の患者 10 例を含む）

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2歳以上、20歳未満の男女</li> <li>・本試験の組入れの2ヵ月以上前に国際リウマチ学会の基準でSJIAと診断され、発症時の年齢が16歳未満の患者</li> <li>・本試験の組入れ時に、以下の疾患活動性の基準をすべて満たす患者 活動性関節炎（2関節以上）がみられる、発熱（本剤投与1週間前まで）、及び施設正常値上限の3倍超のCRPが確認された患者</li> <li>・カナキマブの使用経験のない患者</li> <li>・anakinra、rilonacept、トシリズマブ、又は他の治験薬を中止する意思のある患者</li> </ul>
目的	SJIA患者を対象に、本剤の有効性及び安全性をプラセボを対照として検討する。
試験方法	本剤1回4mg/kg又はプラセボを単回皮下投与した。ただし、本剤の最大用量は300mgとした。
評価項目	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・15日時点でAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者の割合</li> </ul> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・15日時点でAdapted ACR Pediatric 50/70/90/100を達成した患者の割合</li> <li>・29日時点でAdapted ACR Pediatric 30/50/70/90/100を達成した患者の割合</li> </ul>
解析方法	Adapted ACR Pediatric 反応基準を達成した被験者の割合について、層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて投与群間を比較し、片側検定のp値、共通オッズ比及びその両側95%信頼区間を算出した。検定により群間比較を行った。検定の多重性を調整するために、試験全体の第1種の過誤率が $\alpha=0.025$ （片側）となるように、主要評価項目の検定における有意水準を0.697%（片側）、副次評価項目の検定における有意水準を1.612%（片側）とした。
結果	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・15日時点でAdapted ACR Pediatric 30を達成した患者の割合は、プラセボ群41例中4例（9.8%）と比較しカナキマブ群43例中36例（83.7%）であり、本剤群の割合はプラセボ群と比べて有意に高かった（Cochran-Mantel-Haenszel 検定、片側p値&lt;0.0001、有意水準は片側0.697%、O'Brien-Fleming法により検定の多重性を調整）。</li> <li>・オッズ比は62.29であり、投与群間で有意差が認められた（p&lt;0.0001、CMH検定）。</li> </ul> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・15日時点又は29日時点にAdapted ACR Pediatric 50/70/90/100を達成した被験者の割合は、いずれもプラセボ群と比較してカナキマブ群で有意に高かった（すべてオッズ比&gt;22、<math>p \leq 0.0001</math> : CMH検定）。</li> </ul> <p>安全性</p> <p>副作用発現率はカナキマブ群で11.6%（5/43例）、プラセボ群で2.4%（1/41例）であった。副作用の内訳は、カナキマブ群では気管支肺炎、斑状丘疹状皮疹、食食細胞性組織球症、肝炎、好中球減少症、白血球減少症、アレルギー性浮腫、頭痛、水痘、浮動性めまい、そう痒症（各1例、2.3%、いずれも同一患者）、プラセボ群では疲労、口渇（各1例）であった。</p>

注) 本剤の全身型若年性特発性関節炎の用法及び用量は「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。」である。

注) 本試験は凍結乾燥製剤で実施した。国内では凍結乾燥製剤は承認整理している。

#### 外国第Ⅲ相試験（G2301試験）<sup>4)</sup>

試験名	A randomized, double-blind, placebo controlled, withdrawal study of flare prevention of canakinumab(ACZ885) in patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and active systemic manifestations
試験デザイン	パートⅠ：多施設共同、非盲検、非対照試験 パートⅡ：多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、randomized withdrawal 試験
対象	全身型若年性特発性関節炎（Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis : SJIA）患者 パートⅠ：177例（16歳以上の患者17例を含む） パートⅡ：100例（16歳以上の患者11例を含む）（各群50例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2歳以上、20歳未満の男女</li> <li>・本試験の組入れの2ヵ月以上前に国際リウマチ学会の基準でSJIAと診断され、発症時の年齢が16歳未満の患者</li> <li>・本試験の組入れ時に、以下の疾患活動性の基準をすべて満たす患者 活動性関節炎（2関節以上）がみられる、発熱（本剤投与1週間前まで）、及び施設正常値上限の3倍超のCRPが確認された患者</li> <li>・anakinra、rilonacept、トシリズマブ、又は他の治験薬を中止する意思のある患者</li> </ul>
目的	パートⅠ（非盲検期）：カナキマブの投与により、25%以上の患者で治験実施計画書に従って経口ステロイドを減量できるかどうかを評価する。 パートⅡ（二重盲検期）：カナキマブの投与により、プラセボと比べ再燃までの期間を延長できるかどうかを評価する。

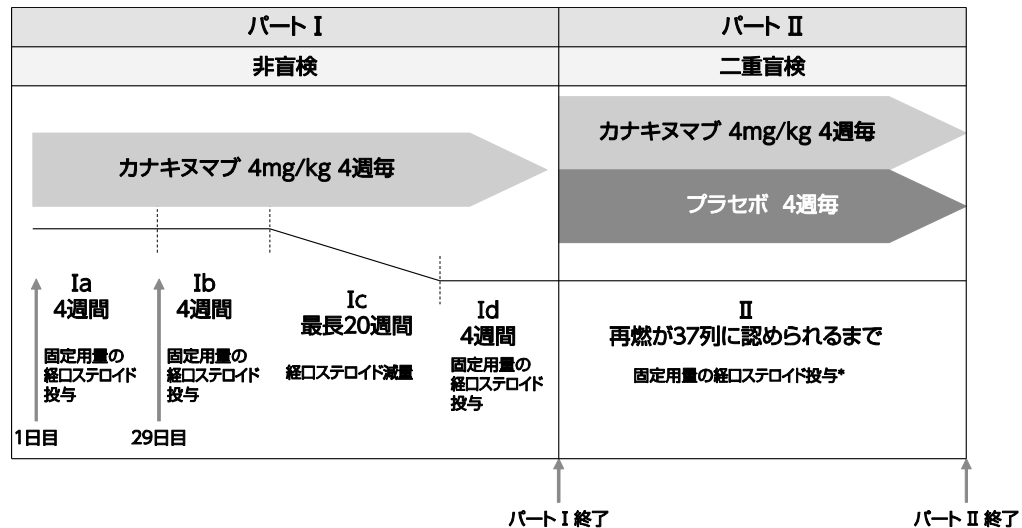
試験方法	<p>本試験は、非盲検期のパート I、二重盲検期のパート II (randomized withdrawal デザイン) を設定し、パート別に主要評価項目を設定した。</p> <p>パート I : 4つのサブパート (Ia、Ib、Ic、Id) から構成され、カナキマブ 1回 4mg/kg を 4週毎に皮下投与した。カナキマブの投与 1回あたりの最高用量は 300mg とした。パート Ia 及びパート Ib では、試験組入れ時に経口ステロイドを使用していた被験者で、試験組入れ時の経口ステロイドを維持し、Adapted ACR Pediatric 30 を維持できるかどうかを検討した。パート Ic では、試験組入れ時に経口ステロイドを使用していた被験者で、経口ステロイドの減量が可能かどうかを検討した。パート Id は、パート II 移行前に減量後の経口ステロイド用量で安定化させる期間として設定した。</p> <p>パート II : パート I で Adapted ACR Pediatric 30 以上を維持できた被験者を、カナキマブ 1回 4 mg/kg 群又はプラセボ群に 1 : 1 の比でランダム化し、割り付けられた治験薬をパート II の初回来院時に二重盲検下で皮下投与し、その後は 4 週間隔で投与した。カナキマブの投与 1回あたりの最高用量は 300mg とした。ランダム化では、パート I 終了時点の経口ステロイドの用量 (0.4 mg/kg/日以下又は 0.4mg/kg/日超)、パート Id 終了時の Adapted ACR Pediatric 反応基準 (50 以下又は 50 超) を層別因子とした。</p>																														
評価項目	<p>主要評価項目</p> <p>パート I : パート I の組入れ時に経口ステロイドを使用していた患者のうち、パート I 開始時からパート Ic 終了時 (197 日時点) までに治験実施計画書に従って経口ステロイドの減量を達成した患者の割合</p> <p>パート II : 再燃 (発熱、又は前回来院に比べて Adapted ACR Pediatric の基準 1~6 のうち 3 項目以上悪化かつ 30%以上改善した項目が 1 項目以下) までの期間</p>																														
解析方法	<p>主要評価項目</p> <p>パート I : 経口ステロイドの減量を達成した被験者の割合が 25%以上となることを二項検定を用いて片側有意水準 5%で検証した。</p> <p>パート II : 再燃までの期間について、層別 Log-rank 検定を用いて片側有意水準 2.5%で投与群間を比較し、ハザード比及びその 95%信頼区間を算出した。Kaplan-Meier 法を用いてパート II 開始時を起点に再燃した被験者の割合を推定し、Greenwood 法を用いて再燃までの期間の中央値を算出した。</p>																														
結果	<p>主要評価項目</p> <p>パート I : パート I 組入れ時に経口ステロイドを使用していた患者のうち、経口ステロイドを減量できた患者の割合は 44.5% (57/128 例) であり、パート I の主要目的は達成された (<math>p &lt; 0.0001</math> : 片側二項検定)。</p> <p>パート II : 再燃はカナキマブ群で 11 例、プラセボ群で 26 例に認められた。Kaplan-Meier 法で推定した再燃までの期間の中央値は、カナキマブ群では推定されず、プラセボ群では 236 日であり、プラセボ群に対する本剤群のハザード比と 95%信頼区間は 0.36 (0.17,0.75) であり、本剤群の再燃までの期間はプラセボ群と比べて有意に延長した (層別ログランク検定、片側 <math>p</math> 値=0.0032、有意水準は片側 2.5%)。</p> <div data-bbox="491 1384 1082 1859" style="text-align: center;"> <p>Kaplan-Meier法で推定した再燃しなかった被験者の割合</p> <table border="1" style="margin: 0 auto;"> <tr> <td>&lt;リスク数&gt;</td> <td>50</td> <td>39</td> <td>32</td> <td>21</td> <td>11</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>本剤群</td> <td>50</td> <td>38</td> <td>23</td> <td>11</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> </div> <p>安全性</p> <p>パート I : 副作用発現率は 16.9% (30/177 例) であった。器官別大分類 (SOC) 別で発現率が最も高かった副作用は「感染症および寄生虫症」 (4.5%) であり、次いで「胃腸障害」、「臨床検査」 (各 3.4%) であった。基本語 (PT) 別で 3 例以上にみられた副作用は、食食細胞性組織球症 2.3% (4 例)、頭痛 1.7% (3 例) であった。</p>	<リスク数>	50	39	32	21	11	8	3	2	1	本剤群	50	38	23	11	5	4	1			プラセボ群									
<リスク数>	50	39	32	21	11	8	3	2	1																						
本剤群	50	38	23	11	5	4	1																								
プラセボ群																															

	<p>パートII：副作用発現率は、カナキマブ群で 26.0%（13/50 例）、プラセボ群で 12.0%（6/50 例）であった。SOC 別で発現率が最も高かった副作用は、カナキマブ群では「感染症および寄生虫症」（カナキマブ群 14.0%、プラセボ群 4.0%、以下同順）、プラセボ群では「臨床検査」（4.0%、6.0%）であった。PT 別で 3 例以上にみられた副作用は、カナキマブ群の上気道感染（カナキマブ群 3 例、6.0%、プラセボ群 0 例）であった。</p>
--	---

注) 本剤の全身型若年性特発性関節炎の用法及び用量は「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。」である。

注) 本試験は凍結乾燥製剤で実施した。国内では凍結乾燥製剤は承認整理している。

＜試験デザイン（G2301 試験）＞



\*経口プレドニゾン（本邦未承認）（又は等価量のステロイド）の用量が0.2mg/kg超0.5mg/kg以下のパートIIに組み入れられた患者で、パートIIの開始後24週間以上再燃が認められなかった患者は経口ステロイド減量を可能とした。

外国第II相試験（A2102 試験）<sup>5) 6)</sup>

試験名	An open-label, phase II dose titration study of ACZ885 (human anti-IL-1β monoclonal antibody) to assess the clinical efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with NALP3 mutations
試験デザイン	非盲検 非対照試験
対象	NALP3（NLRP3）変異を有する患者 34 例（4～17 歳の患者 7 例を含む）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 年齢 4～75 歳の男女</li> <li>・ 遺伝子診断で NALP3 の変異が確認され、マックル・ウェルズ症候群（MWS）、家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）、新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）に特徴的な臨床像を有するクリオピリン関連周期性症候群（CAPS）患者</li> <li>・ 体重 12kg 以上 100kg 未満</li> </ul>
目的	NALP3（NLRP3）変異を有する患者に本剤を皮下投与したときの有効性を臨床症状の改善を指標に検討する。
試験方法	初回投与時及び再燃時に 16 歳未満の患者(5 例)には本剤 1 回 2mg/kg、16 歳以上の患者には本剤 1 回 150mg を皮下投与した。
評価項目	<p>主要評価項目：各投与から再燃までの期間</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 寛解の定義：以下の項目すべてを満たす場合             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が軽微以下（なし、軽微、軽度、中等度、重度の 5 段階評価）</li> <li>・ 皮膚疾患の評価が軽微以下（なし、軽微、軽度、中等度、重度の 5 段階評価）</li> <li>・ 炎症マーカーである CRP 又は SAA が 10mg/L 未満</li> </ul> </li> <li>・ 寛解した被験者における再燃の定義：同日の評価で、以下の項目すべてを満たす場合             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 炎症マーカーである CRP 又は SAA が 30mg/L 超又はベースラインの CRP 又は SAA が 30mg/L 未満の被験者では、30mg/L 未満であっても、再治療が必要な臨床像を有する場合（ただし、治験責任医師と治験依頼者の合意が必要）</li> <li>・ 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価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が軽微かつ皮膚疾患の評価が軽度以上</li> </ul> </li> </ul>
解析方法	寛解した被験者数及び割合を算出した。CRP 及び SAA の測定値の記述統計量を算出した。

結果	16歳未満の患者では初回投与後2～8日以内に5例全例、16歳以上の患者では初回投与後2～9日以内に96.6% (28/29例)の患者が寛解した。また、初回投与後1週間以内にCRP及びSAAの低下がみられた。 副作用発現率は38.2% (13/34例)であり、主な副作用は回転性めまい、多汗症、発疹(各2例、5.9%)であった。
----	--

注) 本剤のクリオピリン関連周期性症候群の用法及び用量は「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。」である。

注) 本試験は凍結乾燥製剤で実施した。国内では凍結乾燥製剤は承認整理している。

### 外国第Ⅲ相試験 (D2304 試験) <sup>7)</sup>

試験名	A three-part multi-center study, with a randomized, double-blind, placebo controlled, withdrawal design in Part II to assess efficacy, safety and tolerability of ACZ885 (anti-interleukin-18 monoclonal antibody) in patients with Muckle-Wells Syndrome
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験
対象	マックル・ウェルズ症候群 (Muckle-Wells syndrome : MWS) 患者 35 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 年齢 4～75 歳の男女</li> <li>・ 遺伝子診断で NALP3 の変異が確認され、MWS に合致した臨床像を有する者</li> <li>・ 体重 15kg 以上 100kg 未満</li> </ul>
目的	・MWS に対する本剤の有効性をパート 2 で再燃した被験者の割合を指標にプラセボと比較する (パート、再燃の定義は主要評価項目を参照)
試験方法	<p>本試験はパート1～3の3期で構成され、パート1、パート3は非盲検、パート2はプラセボを対照とする二重盲検で実施された。パート1では本剤の用量は体重ごとに規定し、体重15kg～40kgの患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを1回皮下投与した。</p> <p>パート1で寛解し、かつ再燃しなかった患者だけが8週後にパート2へ移行した。パート2では本剤群又はプラセボ群に1:1の比でランダム化し、8週ごとに最大3回又は再燃まで本剤又はプラセボを投与した。8週後以降の二重盲検期では体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg又はプラセボ、体重40kgを超える患者には本剤1回150mg又はプラセボを8週毎に再燃がみられるまで(二重盲検期:最大24週間)投与し、再燃後又は24週経過後は全例に体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを8週毎に投与した。パート2を再燃せず完了した患者、及びパート2で再燃した患者はその時点でパート3に移行し、パート3に移行したすべての患者に対し本剤を投与した。</p>
評価項目	<p>主要評価項目：パート2で再燃した患者の割合 副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ パート1で本剤投与により完全寛解した患者の割合</li> <li>・ パート1及び3で再燃しなかった被験者の割合</li> <li>・ 炎症マーカーの推移</li> <li>・ 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価</li> </ul> <p>寛解、パート1、3での再燃、パート2での再燃は、以下のとおり定義した。</p> <p><b>【寛解】</b> 以下の項目すべてを満たす場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が軽微以下(なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階評価)</li> <li>・ 皮膚疾患の評価が軽微以下(なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階評価)</li> <li>・ 炎症マーカーであるC反応性蛋白(C-reactive protein : CRP)又は血清アミロイドA (serum amyloid A : SAA)が10mg/L未満</li> </ul> <p><b>【パート1、3での再燃】</b> 同一日の評価で、以下の項目すべてを満たす場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 炎症マーカーであるCRP又はSAAが30mg/L超</li> <li>・ 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が軽微かつ皮膚疾患の評価が軽度以上</li> </ul> <p><b>【パート2での再燃】</b> 同一日の評価で、以下の①、②の基準を同時に満たす場合、又は③の基準に合致する場合</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>①炎症マーカーであるCRP又はSAAが30mg/L超</li> <li>②医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が軽微かつ皮膚疾患の評価が軽度以上</li> <li>③パート2を早期中止(中止理由は問わない)</li> </ol>



解析方法	パート1で寛解した被験者数及び割合を算出した。パート2で再燃した被験者数及び割合を投与群ごとに算出した。
結果	本剤初回投与後8週以内に97.1% (34/35例)の患者が寛解した。二重盲検期の24週以内に本剤投与群全例(15例)で再燃がみられなかったのに対し、プラセボ投与群では81.3% (13/16例)で再燃がみられた。プラセボ群で再燃した13例の内訳は、医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価、皮膚疾患の評価及び炎症マーカーによる判断が再燃であった患者が10例、効果不十分のためパート2期を早期中止が3例であった。24週後以降も投与を継続した31例中、再燃がみられたのは1例であった。また、初回投与後8日以内にCRP及びSAAの低下がみられた。パート1(0~8週)の副作用は35例中12例(34.3%)に認められた。主な副作用は体重増加3例(8.6%)、無力症、気管支炎(各2例、5.7%)であった。パート2(8~32週)の副作用は本剤群で15例中7例(46.7%)に認められた。主な副作用は鼻咽頭炎、尿路感染(各2例、13.3%)であった。パート3(32週以降)の副作用は31例中9例(29.0%)に認められた。主な副作用は下痢(2例、6.5%)であった。

注) 本剤のクリオピリン関連周期性症候群の用法及び用量は「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。」である。

注) 本試験は凍結乾燥製剤で実施した。国内では凍結乾燥製剤は承認整理している。

### 国際共同第Ⅲ相試験 (N2301 試験)<sup>8) 9)</sup>

試験名	A randomized, double-blind, placebo controlled study of canakinumab in patients with Hereditary Periodic Fevers (TRAPS, HIDS, or crFMF), with subsequent randomized withdrawal/ dosing frequency reduction and open-label long term treatment epochs
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
対象	小児又は成人の周期性発熱症候群患者 ランダム化群 TRAPS: 46例(日本人6例を含む)、HIDS/MKD: 72例(日本人1例を含む)、crFMF: 63例(日本人1例を含む) 非ランダム化群 HIDS: 2例、crFMF: 2例
主な登録基準	・スクリーニング時点で2歳以上の男女 ・国内外の標準的な診断方法に基づきTRAPS、HIDS又はcrFMFと診断された患者
目的	周期性発熱症候群(TRAPS、MKD)又は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週間隔投与した時の有効性を、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。
試験方法	二重盲検期(最大16週間) ランダム化群では、被験者をカナキヌマブ150mg(体重40kg以下の被験者には2mg/kg)、4週間隔、皮下投与(以下150mg q4w群)又はプラセボ群のいずれかに1:1の比で割り付けた。ベースラインに治験薬を初回投与した後、4週間隔で12週間投与した。疾患活動性が持続する場合又は再燃が認められた場合、本剤1回2mg/kg又は150mgずつ増量して投与した。ただし、1回最高用量は本剤4mg/kg又は300mgとした。 非ランダム化群(MEFV遺伝子のエクソン10以外に変異を有する日本人crFMF及び生後29日以上2歳未満の患者)では、非盲検下でカナキヌマブ150mgを4週間隔で投与した。7日後~28日目に被験者の状態が改善しない場合はカナキヌマブ150mgを1回に限り追加投与した。29日目以降以降も被験者の状態が改善しない場合は、カナキヌマブ300mgの4週間隔に増量した。  投与中断・投与頻度低減期 ランダム化群で、150mg q4w群でindex flareの寛解が得られ、再燃を認めることなく二重盲検期を終了した被験者を、1:1の比でカナキヌマブ150mg 8週間隔投与群(以下150mg q8w群)又はプラセボ群のいずれかに再割り付けし、二重盲検下で治験薬を投与した。再割り付け後に再燃を認めた被験者は、カナキヌマブ300mgの4週間隔投与を上限とする非盲検投与への切替え(増量)を可とした。 非ランダム化群では、非盲検下で、二重盲検期の用量を維持しながら8週間隔投与に変更した。再燃を認めた場合は、4週間隔投与への切替えを可とした。

<p>評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性</li> <li>主要評価項目 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 (臨床的に意義のある疾患活動性の低下) 被験者の割合]</li> <li>※定義 寛解 (主要評価項目) : 投与 14 日後に index flare の寛解を認め、かつ投与 16 週後までに新たな再燃を認めなかった場合とした。 index flare の寛解: ランダム化時に認められた最初の再燃を index flare とし、投与 14 日後に以下の 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 新たな再燃: 臨床的再燃と血清学的再燃が同時に認められた場合とした。投与 14 日後に index flare の寛解を認めた被験者は、投与 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</li> <li>副次評価項目 (16 週時の臨床的寛解、血清学的寛解、血清アミロイド A の正常化) <ul style="list-style-type: none"> <li>・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)</li> <li>・血清学的寛解 (CRP10 mg/L 以下) が得られた患者の割合</li> <li>・血清アミロイド A の正常化が認められた患者の割合</li> </ul> </li> <li>・安全性</li> <li>・薬物動態及び薬力学</li> <li>・免疫原性</li> </ul>																
<p>解析方法</p>	<p>Fisher's exact 検定を用いて、片側有意水準 2.5%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。</p>																
<p>有効性の結果 (二重盲検期)</p>	<p>主要評価項目 TRAPS 被験者の寛解率は、150mg q4w 群で 45.45% (10/22 例)、プラセボ群で 8.33% (2/24 例) であり、プラセボ群に比べ 150mg q4w 群で 37% (95%信頼区間: 8, 61, p=0.0050, Fisher's exact 検定) 高かった。オッズ比 (95%信頼区間) は 9.17 (1.51~94.61) であり、群間で有意な差が認められた (p=0.0050, Fisher's exact 検定)。 HIDS 被験者の寛解率は、150mg q4w 群で 35.14% (13/37 例)、プラセボ群で 5.71% (2/35 例) であり、プラセボ群に比べ 150mg q4w 群で 29% (95%信頼区間: 6, 50, p=0.0020, Fisher's exact 検定) 高かった。オッズ比 (95%信頼区間) は 8.94 (1.72~86.41) であり、群間で有意な差が認められた (p=0.0020, Fisher's exact 検定)。 crFMF 被験者の寛解率は、150mg q4w 群で 61.29% (19/31 例)、プラセボ群で 6.25% (2/32 例) であり、プラセボ群に比べ 150mg q4w 群で 55% (95%信頼区間: 31, 73, p&lt;0.0001, Fisher's exact 検定) 高かった。オッズ比 (95%信頼区間) は 23.75 (4.38~227.53) であり、群間で有意な差が認められた (p&lt;0.0001, Fisher's exact 検定)。 副次評価項目 (16 週時の臨床的寛解、血清学的寛解、血清アミロイド A の正常化) いずれの疾患群でも初回投与後 14 日以内に炎症マーカーである CRP 及び血清アミロイド A 蛋白 (SAA) の低下がみられた。</p> <table border="1" data-bbox="411 1420 1428 1675"> <thead> <tr> <th>疾患</th> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> <th>プラセボ群との差 [95%CI] #、p 値##</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIDS/MKD</td> <td>35 (13/37)</td> <td>6 (2/35)</td> <td>29 [6, 50] p=0.0020</td> </tr> <tr> <td>TRAPS</td> <td>45 (10/22)</td> <td>8 (2/24)</td> <td>37 [8, 61] p=0.0050</td> </tr> <tr> <td>crFMF</td> <td>61 (19/31)</td> <td>6 (2/32)</td> <td>55 [31, 73] p&lt;0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数) # 正確な信頼区間 ## Fisher's exact 検定</p> <p>TRAPS では、いずれの副次評価項目でもプラセボに対するカナキヌマブの優越性が示された。HIDS では、臨床的寛解及び血清学的寛解でプラセボに対するカナキヌマブの優越性が示された。血清アミロイド A の正常化ではプラセボに対するカナキヌマブの優越性が示されなかったものの、プラセボ群と比べカナキヌマブ群で被験者の割合が高かった。 crFMF では、臨床的寛解及び血清学的寛解でプラセボに対するカナキヌマブの優越性が示された。血清アミロイド A の正常化ではプラセボに対するカナキヌマブの優越性が示されなかったものの、プラセボ群と比べカナキヌマブ群で被験者の割合が高かった。</p>	疾患	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI] #、p 値##	HIDS/MKD	35 (13/37)	6 (2/35)	29 [6, 50] p=0.0020	TRAPS	45 (10/22)	8 (2/24)	37 [8, 61] p=0.0050	crFMF	61 (19/31)	6 (2/32)	55 [31, 73] p<0.0001
疾患	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%CI] #、p 値##														
HIDS/MKD	35 (13/37)	6 (2/35)	29 [6, 50] p=0.0020														
TRAPS	45 (10/22)	8 (2/24)	37 [8, 61] p=0.0050														
crFMF	61 (19/31)	6 (2/32)	55 [31, 73] p<0.0001														

<p>安全性の結果 (二重盲検期)</p>	<p>有害事象発現率は、カナキヌマブ投与（ランダム化時にプラセボに割り付けられ、再燃後にカナキヌマブの投与を受けた被験者を含む）で 83.4%（141/169 例）、プラセボ投与で 60.4%（55/91 例）であった。カナキヌマブ投与で、器官別大分類別で発現率が最も高かった有害事象は「感染症および寄生虫症」（59.2%、100 例）であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（40.8%、69 例）、「胃腸障害」（37.3%、63 例）であった。</p> <p>有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現率は、カナキヌマブ投与で 11.2%（19/169 例）、プラセボ投与で 11.0%（10/91 例）であった。カナキヌマブ投与で 2 例以上にみられた高度の有害事象は、家族性地中海熱（1.8%、3 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、口腔咽頭痛（1.2%、2 例）であり、その他の事象は 1 例のみの発現であった。</p> <p>死亡の報告はなかった。</p> <p>重篤な有害事象発現率は、カナキヌマブ投与で 10.7%（18/169 例）、プラセボ投与で 7.7%（7/91 例）であった。カナキヌマブ投与で、器官別大分類別で発現率が最も高かった重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症」（4.1%、7 例）であり、次いで「胃腸障害」（2.4%、4 例）、「先天性、家族性および遺伝性障害」（1.8%、3 例）であった。カナキヌマブ投与で、基本語別で 2 例以上にみられた重篤な有害事象は肺炎（1.8%、3 例）、家族性地中海熱及び膈ヘルニア（1.2%、2 例）であり、その他の事象は 1 例のみの発現であった。</p> <p>TRAPS 患者で投与中止に至った有害事象は好中球減少症であった。HIDS 患者で投与中止に至った有害事象は、心膜炎（150-300mg 増量の 1 例）、高 IgD 症候群（プラセボ-150-300mg 増量の 1 例）、好中球減少症（プラセボ継続の 1 例）であった。crFMF 患者では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。</p> <p>HIDS では、二重盲検期の副作用は本剤を投与された 68 例中 21 例（30.9%）に認められた。主な副作用は注射部位反応（4 例、5.9%）、下痢及び外陰部腔カンジダ症（各 3 例、4.4%）、上腹部痛、発熱、中耳炎、頭痛（各 2 例、2.9%）であった。</p> <p>TRAPS では、二重盲検期の副作用は本剤を投与された 43 例中 14 例（32.6%）に認められた。主な副作用は注射部位反応（4 例、9.3%）、鼻咽頭炎（3 例、7.0%）であった。</p> <p>crFMF では、二重盲検期の副作用は本剤を投与された 58 例中 19 例（32.8%）に認められた。主な副作用は注射部位反応（6 例、10.3%）、上気道感染、頭痛（各 3 例、5.2%）であった。</p>
---------------------------	--

注) 本剤の家族性地中海熱及び TNF 受容体関連周期性症候群の用法及び用量は「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。」である。

本剤の高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）の用法及び用量は「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。」である

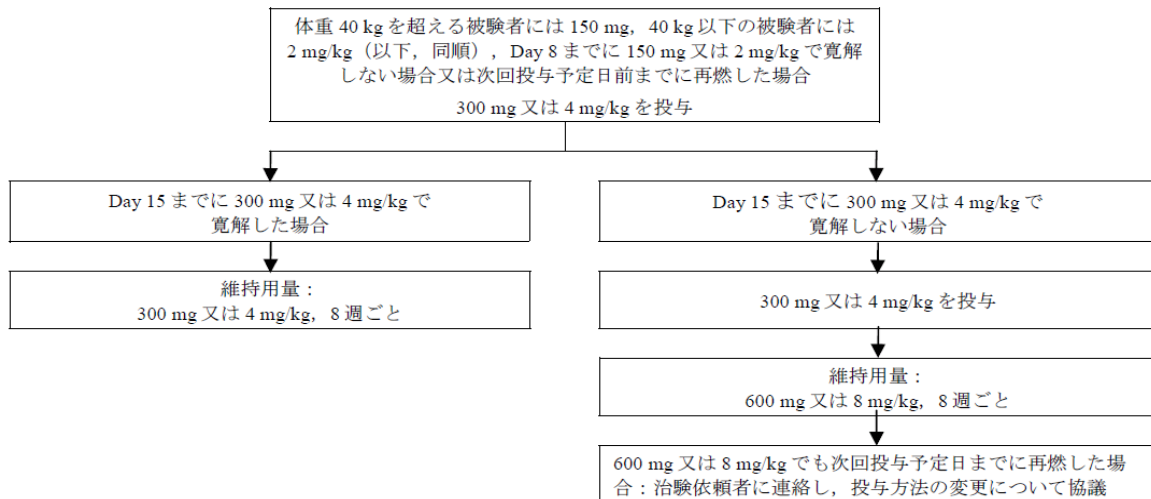
注) 本試験は凍結乾燥製剤で実施した。国内では凍結乾燥製剤は承認整理している。

2) 安全性試験

外国第Ⅲ相試験 (D2306 試験)<sup>10)</sup>

試験名	An open-label, long-term safety and efficacy study of ACZ885 (anti-interleukin-16 monoclonal antibody) administered for at least 6 months in patients with the following cryopyrin-associated periodic syndromes: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome, Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease
試験デザイン	非盲検、非対照の長期投与試験
対象	本剤による治療未経験のクリオピリン関連周期性症候群 (CAPS) 患者 109 例 (3~17 歳の患者 38 例を含む)、A2102 及び D2304 試験からの移行例 57 例 (5~17 歳の患者 9 例を含む) の計 166 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢 3 歳以上の男女</li> <li>・家族性寒冷自己炎症症候群 (FCAS)、マックル・ウェルズ症候群 (MWS)、新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (NOMID) と診断された患者、本剤未治療患者では組入れ時に薬物治療を要する症状を有する。</li> </ul>
目的	長期投与時の安全性及び忍容性を検討する。 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価、皮膚疾患の評価及び炎症マーカー (CRP、SAA) に基づき再燃なしと判断された患者数を指標として効果の持続を検討する。
試験方法	治療未経験例には初回用量として体重 40kg 以下の患者には本剤 1 回 2mg/kg、体重 40kg を超える患者には本剤 1 回 150mg を 8 週毎に皮下投与し、再燃がみられた場合には 1 回最高用量として本剤 8mg/kg 又は 600mg まで漸増し、6 ヶ月~最長 2 年間投与した。(用法及び用量のフローチャート参照)
主な評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・再燃しなかった患者の割合</li> <li>・再燃までの期間</li> <li>・増量及び投与間隔を変更した患者の割合</li> <li>・医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価</li> <li>・炎症マーカーの推移</li> </ul> <p>寛解、再燃及び部分寛解の定義は、以下のとおり定義した。</p> <p><b>【寛解】</b> 以下の項目すべてを満たす場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が軽微以下 (なし、軽微、軽度、中等度、重度の 5 段階評価)</li> <li>・皮膚疾患の評価が軽微以下 (なし、軽微、軽度、中等度、重度の 5 段階評価)</li> <li>・炎症マーカーである CRP 又は SAA が 10mg/L 未満</li> </ul> <p><b>【再燃】</b> 寛解した被験者において、同一日の評価で以下の項目すべてを満たす場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・炎症マーカーである CRP 又は SAA が 30mg/L 超</li> <li>・医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が軽微かつ皮膚疾患の評価が軽度以上</li> </ul> <p><b>【部分寛解】</b> 以下の項目すべてを満たす場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・CRP 及び/又は SAA がベースラインより 30%超減少したが、10mg/L 以上</li> <li>・医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価がベースラインより一段階以上改善</li> </ul>
結果	試験全体では投与終了時までには再燃が一度もみられなかった患者の割合は 76.5% (127/166 例) であった。治療未経験例では 78.0% (85/109 例) の患者が初回投与後 21 日以内に寛解した。本剤を最長 2 年間長期投与しても、炎症マーカーの低下、再燃発現頻度などの効果の減弱はみられず、増量を必要とする患者が増加する傾向もみられなかった。 副作用発現率は 31.3% (52/166 例) であった。症状別では、頭痛の発現率が 3.6% (6 例) と最も高く、次いで回転性めまい、口唇乾燥、妊娠時の薬物曝露、体重増加、皮膚乾燥の発現率が 1.8% (各 3 例) であった。

〈用法及び用量のフローチャート（D2306 試験）〉



注) 本剤のクリオピリン関連周期性症候群の用法及び用量は「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。」である。

注) 本試験は凍結乾燥製剤で実施した。国内では凍結乾燥製剤は承認整理している。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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長期使用時の安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施する。

- ・クリオピリン関連周期性症候群（cryopyrin-associated periodic syndrome、CAPS）患者を対象に、イラリス皮下注射液 150mg（以下、本剤）を使用実態下で投与したときの安全性及び有効性を検討する使用成績調査
- ・既存治療で効果不十分な家族性地中海熱（Familial Mediterranean Fever、FMF）、TNF 受容体関連周期性症候群（TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome、TRAPS）、高 IgD 症候群（Hyper IgD Syndrome、HIDS）[メバロン酸キナーゼ欠損症（Mevalonate Kinase Deficiency、MKD）]患者を対象に、本剤を使用実態下で投与したときの安全性及び有効性を検討する使用成績調査
- ・既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎（Systemic juvenile idiopathic arthritis、SJIA）患者を対象に、本剤を使用実態下で投与したときの安全性及び有効性を検討する特定使用成績調査

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗 IL-1 $\beta$  阻害剤： anakinra<sup>注)</sup>、 rilonacept<sup>注)</sup>  
注) 本邦未承認薬である

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

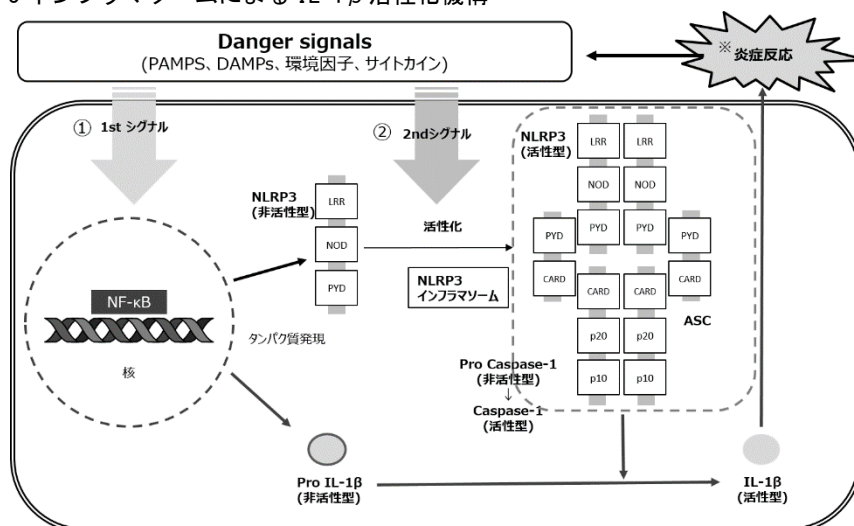
クリオピリン関連周期性症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome、CAPS) はインターロイキン (Interleukin、IL) -1 $\beta$  が過剰産生されることで慢性的な炎症反応や進行性の組織障害が引き起こされる疾患で、この IL-1 $\beta$  の過剰産生には、生体内で病原体や危険信号の細胞内センサーとして自然免疫防御機構に関与する蛋白質のクリオピリンをコードする NALP3 遺伝子変異の関与が明らかとなっている。

NALP3 遺伝子変異によるリガンド非依存性 NALP3 インフラマソームの活性化と、それに引き続く IL-1 $\beta$  の過剰産生により CAPS の多彩な臨床症状が発現していると考えられている。

家族性地中海熱 (Familial Mediterranean Fever、FMF)、TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome、TRAPS) 又は高 IgD 症候群 (Hyper IgD Syndrome、HIDS) [メバロン酸キナーゼ欠損症 (Mevalonate Kinase Deficiency、MKD)] は CAPS と同じく周期性発熱症候群に属し間欠的に発熱を繰り返す希少な遺伝性自己炎症疾患である。原因遺伝子はそれぞれ異なるものの、それらの遺伝子変異を通じてインフラマソームは活性化され、IL-1 $\beta$  の分泌を促進すると推察されている。

全身型若年性特発性関節炎 (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis、SJIA) は、2 週間以上続く発熱 (弛張熱) を必須症状とし、紅斑、全身性リンパ節膨張、肝腫大、脾腫、及び漿膜炎といった症状を 1 つ以上伴う関節炎である。SJIA の原因は不明であるが、IL-6、IL-1、IL-18 等の炎症性サイトカインが SJIA の慢性炎症化に深く寄与していることが示唆されている。特に、IL-1 $\beta$  は SJIA の病態に重要な役割を担っていると考えられており、SJIA のような全身性疾患を有する患者の血清中 IL-1 $\beta$  濃度は、活動性関節炎のみ有する患者よりも高いことが報告されている。

### NLRP3 インフラマソームによる IL-1 $\beta$ 活性化機構



①PAMPs、DAMPs 等の danger signal がパターン認識レセプター等に認識されることにより、第一のシグナルが入り、非活性型の NLRP3 および Pro IL-1 $\beta$  が発現する。

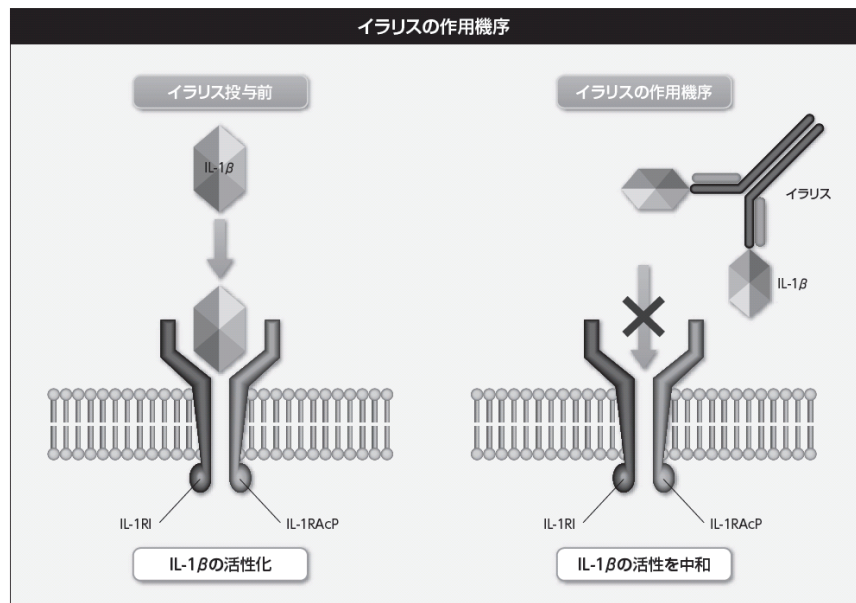
②第二のシグナルが入ると、NLRP3 インフラマソームが活性化され、活性型の Caspase-1 が切り出される。Caspase-1 は Pro IL-1 $\beta$  を切断し、活性型の IL-1 $\beta$  となる。

※原因遺伝子は疾患によって異なるものの、それらの遺伝子変異を通じてインフラマソームは活性化され、IL-1 $\beta$  の分泌を促進し、持続的な炎症を引き起こすと推察されている。

ASC : apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD、CARD : caspase-recruitment domain、DAMPs : damage-associated molecular patterns、LRR : leucine-rich repeat、MDP : muramyl dipeptide、NF- $\kappa$ B : nuclear factor- $\kappa$ B、NLRP : NOD, LRR and pyrin domain-containing protein、NOD : Nucleotide-binding oligomerization domain、PAMPs : pathogen-associated molecular patterns、PYD : pyrin death domain

11) Satoh T et al. :Immunotherapy. 2015;7(3):243-254 改変

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、ヒト IL-1 $\beta$  に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ヒト IL-1 $\beta$  に結合して IL-1 $\beta$  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 $\beta$  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する。



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

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1. IL-1 $\beta$ 阻害作用

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、ヒト IL-1 $\beta$  に結合（解離定数：約 40pM）し、ヒト IL-1 $\beta$  とヒト IL-1 受容体との結合を阻害した。

#### (1) ヒト IL-1 $\beta$ に対する結合親和性<sup>12)</sup>

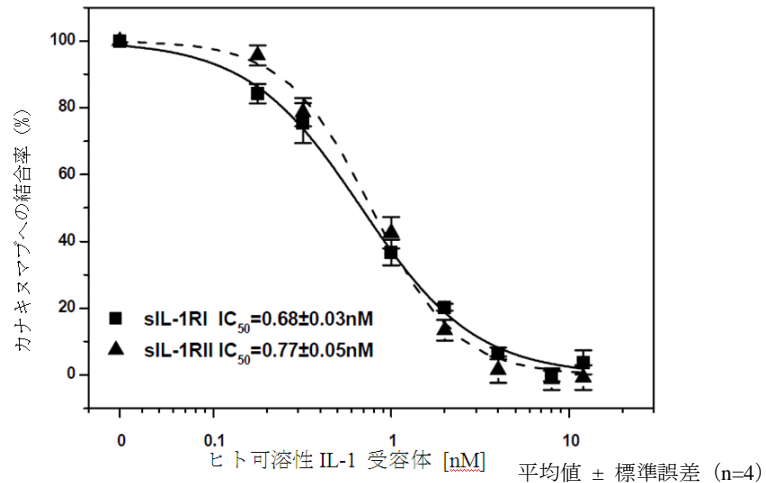
カナキヌマブのヒト IL-1 $\beta$  への結合を、BiaCore™装置を用いた表面プラズモン共鳴法で測定した。解離定数は  $K_d = \text{解離速度定数 (dissociation rate constant : } K_{off}) / \text{結合速度定数 (association rate constant : } K_{on})$  で算出したところ、カナキヌマブはヒト IL-1 $\beta$  に対して  $K_d$  値約 40pM の結合親和性を示した。



## (2) ヒト IL-1 $\beta$ の受容体との結合に対する阻害作用<sup>13)</sup>

IL-1 $\beta$  の受容体には I 型 IL-1 受容体 (IL-1RI) に加えて、デコイ受容体である II 型 IL-1 受容体 (IL-1RII) も存在している。IL-1RI、IL-1RII は、それぞれ血液中に可溶性タンパクである可溶性 I 型 IL-1 受容体 (sIL-1RI)、可溶性 II 型 IL-1 受容体 (sIL-1RII) としても存在しており、これらを用いて IL-1 $\beta$  と IL-1RI 又は IL-1RII との結合に対するカナキヌマブの阻害作用を検討した。センサーチップ上に固定したカナキヌマブに対するヒト IL-1 $\beta$  (1nM) の結合に対する組換えヒト可溶性 IL-1RI 又は組換えヒト可溶性 IL-1RII の阻害作用を BiaCore™装置を用いた表面プラズモン共鳴法で測定した。カナキヌマブは、IL-1 $\beta$  と IL-1RI で形成された複合体に結合せず、結合様式は競合的であることが示唆された。なお、同様にデコイ受容体である IL-1RII との間でも競合的阻害作用がみられた。

### ヒト IL-1 $\beta$ とカナキヌマブとの結合における I 型 IL-1 受容体又は II 型 IL-1 受容体との競合作用



## 2. *In vitro*における薬理活性

カナキヌマブ (遺伝子組換え) は、ヒト IL-1 $\beta$  によるヒト皮膚線維芽細胞からの IL-6 産生及びヒト黒色腫細胞における IL-8 のプロモーター活性を抑制した。

### (1) ヒト IL-1 $\beta$ によるヒト皮膚線維芽細胞からの IL-6 産生に対する抑制作用<sup>14)</sup>

IL-1 $\beta$  は、種々の細胞において多くのインターロイキン、サイトカイン、ケモカイン又は他の炎症性メディエーターの産生及び分泌を誘導する。IL-1 $\beta$  は炎症性サイトカインである IL-6 産生を誘導することから、カナキヌマブの IL-6 産生抑制作用を検討した。初代ヒト皮膚線維芽細胞を組換えヒト IL-1 $\beta$  (100pg/mL) 又はヒト IL-1 $\beta$  (50pg/mL) 含有の培養上清をカナキヌマブ存在下で刺激したところ、カナキヌマブはヒト IL-1 $\beta$  による IL-6 産生を抑制した。

### (2) ヒト IL-1 $\beta$ によるヒト黒色腫細胞の IL-8 プロモーター活性に対する抑制作用<sup>15)</sup>

IL-1 $\beta$  は炎症性サイトカインである IL-8 などの遺伝子発現を誘導することから、カナキヌマブの IL-1 $\beta$  に対する抑制作用を IL-8 のプロモーター活性を指標に検討した。IL-8 のプロモーターの下流に蛍光酵素であるルシフェラーゼをコードした遺伝子を導入したヒト黒色腫 G361 リポーター細胞を用い、カナキヌマブ又は組換え IL-1Ra の存在下において組換えヒト又はマーマセット IL-1 $\beta$  (300pg/mL) で刺激した。カナキヌマブは組換えヒト及びマーマセットの IL-1 $\beta$  により誘導される蛍光強度を抑制し、ヒト黒色腫細胞における IL-8 のプロモーター活性を抑制した。

## 3. *In vivo*における薬理活性

カナキヌマブ (遺伝子組換え) は、ヒト IL-1 $\beta$  誘発マウス関節炎の腫脹を単回腹腔内投与で抑制した。また、ヒト IL-1 $\beta$  で誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤を単回腹腔内投与で抑制した。更に、ヒト IL-1 $\beta$  により誘発されるラットの発熱を単回静脈内投与で抑制した。

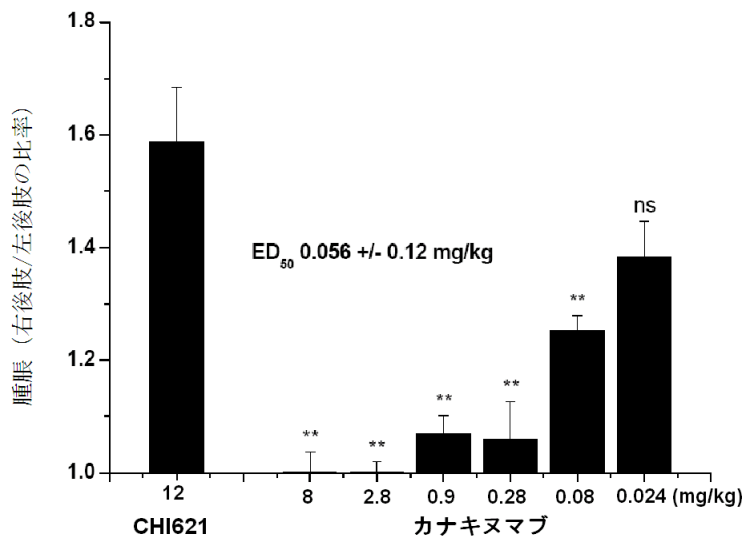


(1) ヒト IL-1 $\beta$ によるマウス膝関節の腫脹に対する抑制作用<sup>16)</sup>

カナキヌマブは、マウスの IL-1 $\beta$ とは結合しないものの、ヒト IL-1 $\beta$  はマウスに対して生物活性を示す。よって、ヒト-マウス・ハイブリッド動物モデルを作成し、カナキヌマブのヒト IL-1 $\beta$  に対する生物活性を実験動物で検討した。ヒト IL-1 $\beta$  を発現・分泌するマウス 3T3NIH 細胞をマウス膝関節に注射すると、注射した関節で炎症及び腫脹が進行し、投与約 2 週間には関節構造が完全に破壊される。関節におけるカナキヌマブの抗炎症作用を局所血流量増加及び組織腫脹を反映する <sup>99m</sup>Tc 取り込み法によって定量化した。炎症の重症度は、細胞を注射した右膝関節（炎症側）の左膝関節（無処置）に対する <sup>99m</sup>Tc 取込みの比として示した。

カナキヌマブの各用量又はアイソタイプ対照（CHI621、抗ヒト CD25、12mg/kg）をマウスに腹腔内投与した後、10,000 個の 3T3-ヒト IL-1 $\beta$  発現細胞を右後肢の膝関節に注射した。細胞注射 3 日後に腫脹を <sup>99m</sup>Tc 取り込みを指標に測定し、右の処置関節と左の無処置関節の比で表示したところ、カナキヌマブは単回投与でこのマウスモデルにおける関節腫脹を用量依存的に抑制し、ED<sub>50</sub> は 0.056mg/kg（腹腔内投与）であった。

マウスにおけるヒト IL-1 $\beta$  による膝関節腫脹に対するカナキヌマブの作用

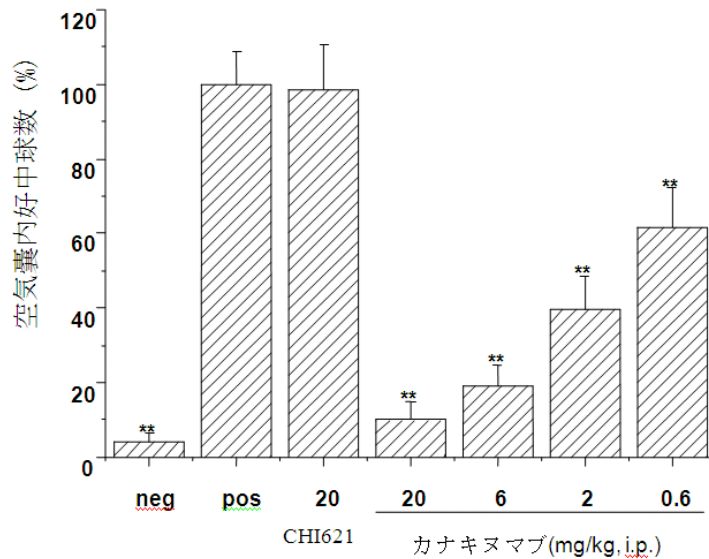


\*\*p<0.01 : ANOVA 次いで Dunnett 多重比較検定 NS = 有意差なし  
平均値 ± 標準誤差 (n=5) CHI621: アイソタイプ対照

(2) ヒト IL-1 $\beta$ によるマウス空気嚢への好中球浸潤に対する抑制作用<sup>17)</sup>

ヒト IL-1 $\beta$  はマウスに対して生物活性を示すことから、ヒト IL-1 $\beta$  で誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤に対するカナキヌマブの作用を検討した。マウス背部に空気嚢を作成し、カナキヌマブを腹腔内投与し、投与 24 時間後、マウス背部空気嚢にヒト IL-1 $\beta$  を産生するマウス 3T3 細胞を注入し、その 24 時間後における空気嚢中の好中球数を計測した。ヒト IL-1 $\beta$  を産生するマウス 3T3 細胞を注入したマウス (pos : 非投与群) では好中球浸潤が顕著であった。また、対照としてカナキヌマブと同じ IgG1 アイソタイプである CHI621 (20mg/kg 投与群) の投与では変化はなかったが、カナキヌマブの投与により好中球浸潤が用量依存的に阻害された (ED<sub>50</sub> : 0.99 mg/kg、腹腔内投与)。

ヒト IL-1 $\beta$  で誘発したマウスの空気嚢への好中球浸潤に対するカナキヌマブの抑制作用

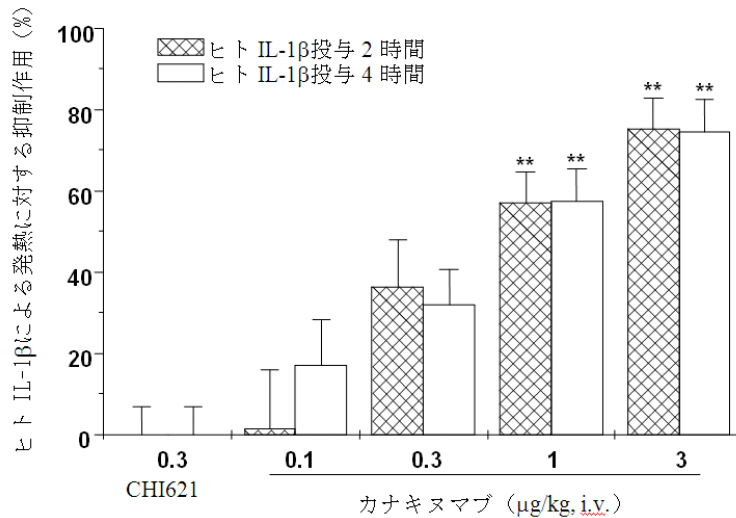


ANOVA 次いで Dunnett 多重比較検定でアイソタイプ対照群 (CHI621: 20mg/kg) との有意差 (\*\*,  $p < 0.01$ ) を示した。ED50 は 0.99mg/kg (腹腔内投与) (95% 下限信頼限界 < 0.6, 95% 上限信頼限界 = 1.93) neg: 細胞なし, pos: 細胞あり  
 平均値  $\pm$  標準誤差 n=20 (neg), n=18 (pos, CHI, カナキヌマブ 6 mg/kg, 2 mg/kg), n=12 (カナキヌマブ 20mg/kg), n=6 (カナキヌマブ 0.6mg/kg)

(3) ヒト IL-1 $\beta$  によるラット発熱に対する抑制作用<sup>18)</sup>

IL-1 $\beta$  は、ラットにおいて発熱反応を誘発する。本実験ではヒト IL-1 $\beta$  をラットに静脈内投与することで誘発される発熱反応に対するカナキヌマブの作用を検討した。発熱反応は、組換えヒト IL-1 $\beta$  (hu IL-1 $\beta$ , 0.5 $\mu$ g/kg、静脈内投与) で誘発し、カナキヌマブ又はアイソタイプ対照として CHI621 を投与した。カナキヌマブを静脈内投与した 30 分後に組換えヒト IL-1 $\beta$  を静脈内投与し、投与 2 時間及び 4 時間後に直腸温を測定したところ、カナキヌマブは IL-1 $\beta$  誘発の発熱を用量依存的に抑制し、対照との間に有意差が認められた。

ラットにおけるヒト IL-1 $\beta$  誘発性発熱に対するカナキヌマブの作用



斜線カラムは IL-1 $\beta$  投与 2 時間後の阻害、オープンカラムは IL-1 $\beta$  投与 4 時間後の阻害を示す。2 時間後における ED50 は 0.77 $\mu$ g/kg (静脈内投与) (95% 下限信頼限界 = 0.47, 95% 上限信頼限界 = 1.49) 4 時間後における ED50 は 0.71 $\mu$ g/kg (静脈内投与) (95% 下限信頼限界 < 0.42, 95% 上限信頼限界 = 1.36)。\*\* $p < 0.01$ : ANOVA 次いで Dunnett 多重比較検定。平均値  $\pm$  標準誤差 (n=6) CHI621: アイソタイプ対照

#### 4. その他の作用

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、*in vitro* でヒト混合リンパ球反応における T 細胞増殖を阻害しなかった。

##### (1) ヒト混合リンパ球反応に対する作用<sup>19)</sup>

IL-1 $\beta$  は 2 型ヘルパー T 細胞サブセットを増殖させるという *in vitro* の報告があり、カナキヌマブが T 細胞の増殖を抑制することが懸念された為、カナキヌマブが免疫抑制作用を示す可能性について検討した。

一般的な免疫抑制特性として、ヒト混合リンパ球反応（MLR）に対する作用を検討した。ヒト MLR は移植抗原に対する細胞免疫反応の一部を *in vitro* で再現する系であるが、T 細胞活性化における初期現象（T 細胞受容体の関与及びリンフォカイン遺伝子の転写活性化）を示す。細胞培養系において、異なる MHC アロタイプを有する 2 個体から得た末梢血単核球細胞を混合すると、異種抗原の提示あるいは非自己 MHC の存在によって、T 細胞が活性化されて IL-2 を分泌する。この IL-2 がパラクリン及びオートクリン刺激により T 細胞を増殖させる。この系において、カナキヌマブの T 細胞増殖に対する作用を検討したところ、IL-2 受容体に対する抗体であるバシリキシマブ（シムレクト<sup>®</sup>）は、増殖応答を阻害したが、カナキヌマブは IL-6 産生阻害作用における IC<sub>50</sub>（約 40pM）より 1,000 倍高い濃度においてもヒト MLR を抑制しなかった。この結果から *in vivo* で T 細胞機能に対する直接的免疫抑制の懸念は少ないと考えられた。

##### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

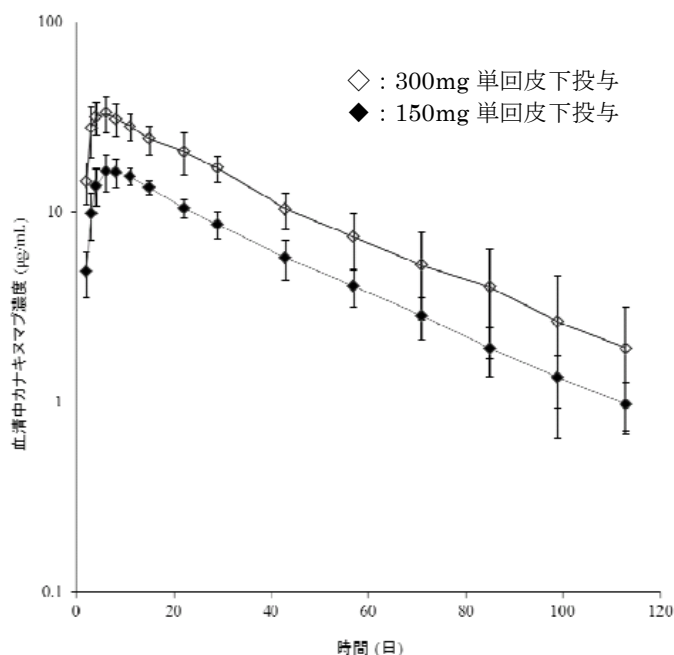
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

#### 1. 単回投与時の薬物動態 (A1101 試験、日本人健康成人男子) <sup>1)</sup>

日本人健康成人男子 6 例にカナキヌマブ (遺伝子組換え) 150mg 又は 300mg を皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後 5 日目に最高となり、消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) は約 26 日であった。

カナキヌマブ (遺伝子組換え) 150mg~300mg の皮下投与時又は 0.30~10.0mg/kg の静脈内投与時、AUC 及び  $C_{max}$  は用量に比例して増加した。(カナキヌマブ (遺伝子組換え) の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照)

血清中カナキヌマブ濃度推移 (平均値±標準偏差) (n=6)



日本人健康成人男子にカナキヌマブ (遺伝子組換え) 150mg 又は 300mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ (n=6)

	150mg	300mg
$C_{max}$ (µg/mL)	16.9 ± 2.62	34.1 ± 6.09
$T_{max}$ (day)	5 [5~10]	5 [2~5]
$AUC_{0-inf}$ (µg·day/mL)	663 ± 79.6	1,300 ± 275
$T_{1/2}$ (day)	26.3 ± 2.02	26.9 ± 8.23
CL/F (L/day)	0.229 ± 0.0319	0.238 ± 0.0421
$V_z/F$ (L)	8.70 ± 1.34	8.92 ± 1.64

平均値±標準偏差、 $T_{max}$  に関しては中央値 [最小~最大]

## 2. 単回投与時の薬物動態 (A2102 試験、外国人成人及び小児クリオピリン関連周期性症候群患者 (CAPS) 患者) <sup>5) 6)</sup>

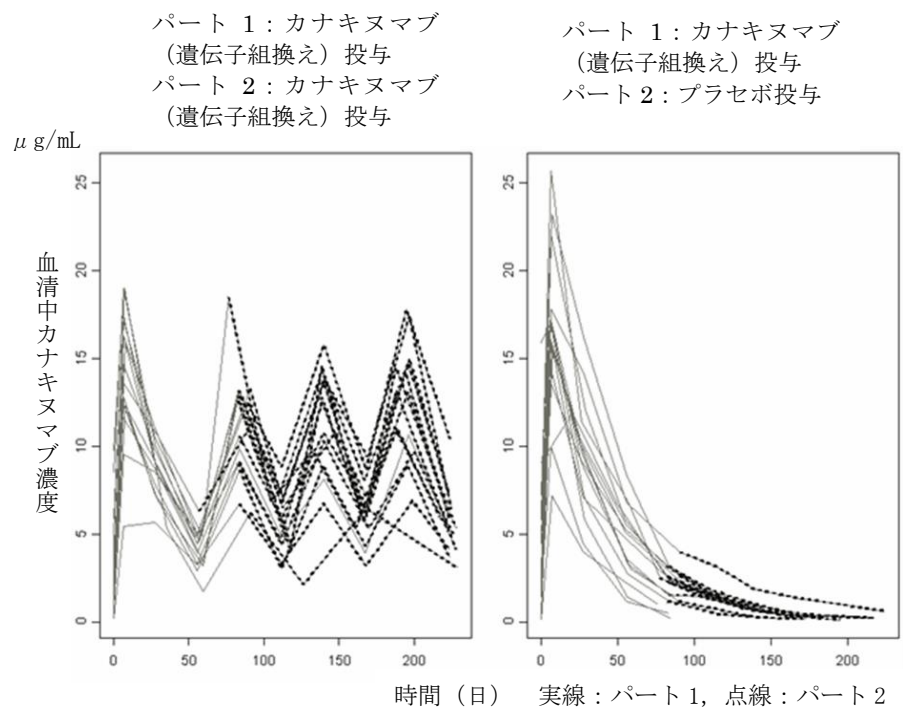
カナキヌマブ (遺伝子組換え) 150mg を外国人成人 CAPS 患者に皮下投与したとき、血清中濃度は投与後約 7 日で最高となり、C<sub>max</sub> の平均値は 15.9 µg/mL であった。皮下投与後の T<sub>1/2</sub> は約 26 日であり、見かけのクリアランス (CL/F) の平均値は 0.228 L/day であった。

カナキヌマブ (遺伝子組換え) 150mg 又は 2mg/kg を 4~17 歳の外国人 CAPS 患者に皮下投与したとき、血清中濃度は投与後 2~7 日でピークに達した。皮下投与後の T<sub>1/2</sub> は 22.9~25.7 日であり、18 歳以上の外国人で認められている値と同程度であった。

## 3. 反復投与時の薬物動態 (外国人 CAPS 患者)

外国人 CAPS 患者 (MWS) を対象とした D2304 試験において、パート 1 では 35 例にカナキヌマブ (遺伝子組換え) 150mg 又は 2mg/kg が 8 週間、皮下投与され、パート 2 ではパート 1 で寛解した 31 例の患者が移行し、15 例にカナキヌマブ (遺伝子組換え) 150mg 又は 2mg/kg、16 例にプラセボが 24 週間、皮下投与した。

カナキヌマブ (遺伝子組換え) 150mg 又は 2mg/kg を皮下投与したときの血清中カナキヌマブ濃度推移



## 4. CAPS 患者

母集団薬物動態-薬力学解析よりベイズ推定した D2308 試験の日本人 CAPS 患者 (平均体重 : 28.8kg) の CL 及び V<sub>ss</sub> の平均値±標準偏差は 0.0915±0.048L/day 及び 2.45±1.15L であった。

外国人成人 CAPS 患者にカナキヌマブ (遺伝子組換え) 150mg を皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後約 7 日目に最高となり、T<sub>1/2</sub> は約 26 日であった。また、皮下投与時のバイオアベイラビリティは約 67% であった。4~17 歳の外国人 CAPS 患者にカナキヌマブ (遺伝子組換え) 2mg/kg 又は 150mg を皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後 2~7 日目に最高となり、薬物動態パラメータの値は 18 歳以上の外国人で認められている値と同程度であった <sup>5)</sup>。

母集団薬物動態-薬力学解析の結果、カナキヌマブ (遺伝子組換え) のクリアランス (CL) 及び分布容積は体重に依存することが示された。

5. CAPS 患者、家族性地中海熱患者、TNF 受容体関連周期性症候群患者、高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 患者<sup>20)</sup>

日本人及び外国人の CAPS 患者、家族性地中海熱患者、TNF 受容体関連周期性症候群患者、高 IgD 症候群 (メバロン酸キナーゼ欠損症) 患者から得られた血清中カナキヌマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。カナキヌマブ (遺伝子組換え) の CL 及び分布容積は体重に依存することが示された。平均体重 (55kg) での CL 及び V<sub>ss</sub> の母集団平均値はそれぞれ 0.14L/day 及び 4.96L であった。日本人と外国人でカナキヌマブ (遺伝子組換え) の薬物動態は同様であった。<sup>5)</sup>

6. 全身型若年性特発性関節炎患者

日本人及び外国人の全身型若年性特発性関節炎患者から得られた血清中カナキヌマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。カナキヌマブ (遺伝子組換え) の CL 及び分布容積は体重に依存することが示された。母集団薬物動態解析よりベイズ推定した G1301 試験の日本人全身型若年性特発性関節炎患者の CL 及び V<sub>ss</sub> の母集団平均値は 0.079L/day 及び 2.95L であった。日本人と外国人でカナキヌマブ (遺伝子組換え) の薬物動態は同様であった。<sup>21)</sup>

(3) 中毒域 該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響 該当しない

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 該当資料なし

(2) 吸収速度定数 該当資料なし

(3) 消失速度定数 日本人健康成人男子にカナキヌマブ (遺伝子組換え) を静脈内又は皮下投与したときの消失速度定数は 0.0262~0.0312day<sup>-1</sup> であった。

(4) クリアランス 日本人健康成人男子にカナキヌマブ (遺伝子組換え) を単回静脈内 (1mg/kg~600mg) 又は皮下 (150mg 及び 300mg) 投与したとき、静脈内投与したときの CL は 0.160~0.174 L/day、皮下投与したときの CL/F は 0.229~0.238L/day であった。

(5) 分布容積 日本人健康成人男子にカナキヌマブ (遺伝子組換え) を静脈内投与したときの V<sub>ss</sub> は 5.44~5.77L であり、血液容積よりわずかに大きく末梢組織への移行は少ないと考えられる。

(6) その他

VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法 該当資料なし

(2) パラメータ変動要因 母集団薬物動態・薬力学解析の結果、カナキヌマブ (遺伝子組換え) の CL 及び分布容積は体重に依存することが示された。

VII-4. 吸収

本剤は皮下注射液製剤で、注射部位の皮下組織から循環血液に移行する。日本人健康成人男子にカナキヌマブ (遺伝子組換え) を皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは約 70% であった。外国人 CAPS 患者にカナキヌマブ (遺伝子組換え) 150mg を皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは約 67% であった。

VII-5.	分布	
(1)	血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2)	血液－胎盤関門通過性	該当資料なし  <参考：マーモセット> 妊娠 25 日から 109 日までのマーモセットにカナキヌマブ（遺伝子組換え）を週 2 回皮下投与したときの、胎児血清中のカナキヌマブ（遺伝子組換え）の濃度は、いずれの投与群でも母動物の平均血清中濃度の 7.0%～8.7%であり、胎児への移行が確認された。羊水中の平均濃度は、母動物の平均血清中濃度の 1.8%～2.0%であった。また、胎児血清及び羊水中のカナキヌマブ（遺伝子組換え）の濃度は概ね用量に比例していた。
(3)	乳汁への移行性	該当資料なし
(4)	髄液への移行性	該当資料なし
(5)	その他の組織への移行性	該当資料なし
(6)	血漿蛋白結合率	該当資料なし
VII-6.	代謝	
(1)	代謝部位及び代謝経路	IgG はエンドサイトーシスを伴う細胞内の異化作用により体内から消失すると報告されている。
(2)	代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率	本剤の代謝に CYP などの代謝酵素は関与しないと考えられる。
(3)	初回通過効果の有無及びその割合	該当しない（本剤は皮下投与であるため）
(4)	代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
VII-7.	排泄	IgG は腎糸球体でほとんどもろ過されず、尿中にほとんど排泄されない。また、IgG の消失に胆汁排泄は関与しておらず、消失の大半はエンドサイトーシスを伴う細胞内の異化作用を通じて行われると考えられている。
(1)	排泄部位及び経路	該当資料なし
(2)	排泄率	該当資料なし
(3)	排泄速度	該当資料なし
VII-8.	トランスポーターに関する情報	該当資料なし
VII-9.	透析等による除去率	カナキヌマブ（遺伝子組換え）は蛋白質であることから、透析で除去されないと考えられる。 腹膜透析：該当資料なし 血液透析：該当資料なし 直接血液灌流：該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

1. 高齢者における薬物動態

65歳を超える高齢者（範囲 68～74 歳）5 名（RA 患者 4 例、CAPS 患者 1 例）を含むデータをを用いた母集団薬物動態-薬力学解析の結果、年齢はカナキヌマブ（遺伝子組換え）の PK 及び PD に影響しないことが示唆された。

2. 腎機能障害患者の薬物動態

腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。  
外国人 CAPS 患者を対象とした A2102 試験に中等度から重度の腎機能障害を有する患者 4 名が含まれていたが、これらの患者の PK パラメータは腎機能が正常な他の患者の平均値と同程度であり、腎機能障害の影響は認められなかった。

3. 肝機能障害患者における薬物動態

肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。カナキヌマブ（遺伝子組換え）がヒト IgG であることから、肝機能障害は本剤の薬物動態に影響しないと予想される。

VII-11. その他

該当資料なし



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### VIII-1. 警告内容とその理由

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。

#### (解説)

- 1.1 本剤投与により、重篤な感染症等の副作用があらわれる可能性があること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分に説明し、理解が得られた場合、且つ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。また、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、患者に対しては投与後に副作用が発現した場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指示すること。
- 1.2 国内臨床試験において重篤な感染症が発現しており、また、海外市販後において感染症による死亡例が報告されている。本剤投与の際は十分な観察を行い、感染症の発現及び重篤化には特に注意すること。
- 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。

### VIII-2. 禁忌内容とその理由

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

#### (解説)

- 2.1 本剤が IL-1 $\beta$  の作用を抑制することで、細菌やその他の感染源に対する免疫反応に影響する可能性があり、感染症が悪化する恐れがある。臨床試験において重篤な感染症が発現しており、海外市販後において感染症による死亡例も報告されていることから、重篤な感染症の患者には本剤を投与しないこと。
- 2.2 重篤な感染症の患者と同様、活動性結核の患者に対して本剤を投与した場合に症状が悪化するおそれがあることから、活動性結核のある患者には本剤を投与しないこと。
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現するおそれがあることから、本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴が判明した場合には、投与を避けること。

### VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

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 $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。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 ヶ月後、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。

(解説)

- 8.1 本剤が IL-1 $\beta$  の作用を抑制することで、バクテリアやその他の感染源に対する免疫反応に影響する可能性があり、感染症が発現、再発又は増悪するおそれがある。臨床試験の結果から、本剤投与による感染症発現のリスクが示唆されており、また、重篤な感染症も報告されていることから、本剤投与中は感染症の発現、再発又は増悪に十分注意すること。（「Ⅷ-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.2 本剤が IL-1 $\beta$  の作用を抑制することで、感染に対する CRP 増加や発熱等の炎症反応が抑制され、感染症の発見が遅れる可能性がある。本剤投与による感染症の発現を早期に発見するため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。
- 8.3 本剤が IL-1 $\beta$  の作用を抑制することで、結核感染及び結核再活性化のおそれがある。本剤投与前に、結核に関する十分な問診と胸部 X 線（レントゲン）検査に加え、インターフェロン $\gamma$  応答測定（クオンティフェロン）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。結核が疑われる患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で本剤を投与すること。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症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、活動性結核の患者は禁忌であるため、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。
- 8.4 海外において、痛風関節炎の追加適応取得のため実施していた臨床試験の解析結果、イラリス投与群で好中球数減少のリスクがあることが確認された。好中球数減少がイラリスで既に知られている重篤な感染症のリスクファクターとなることから、本剤投与の際には、投与開始前、投与開始 1 か月後、その後は定期的に好中球を測定すること。
- 8.5 記載どおり。
- 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、潜在的なリスクを考慮し、悪性腫瘍等の発現には注意すること。
- 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。可能な限り、本剤投与開始前に必要なワクチンを接種すること。
- 8.8 本剤の国内外の臨床試験及び市販後の安全性情報で、本剤投与による B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）の再活性化に関する報告はないが、抗リウマチ生物製剤を投与された HBV 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）で HBV の再活性化が報告されている。本剤投与前に、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者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。
- 8.9 本剤と他の生物製剤の併用、並びに他の生物学的製剤から本剤へ変更した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は行っていない。本剤と他の生物製剤の併用した場合の安全性及び有効性は確立していないので、併用は行わないこと。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。これらヒト血液由来成分のうち、ヒト血清アルブミンの原血漿に対して C 型肝炎ウイルス（HCV）に対する核酸増幅検査を実施している。原血漿を対象としたその他の核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びカナキスマブ（遺伝子組換え）の製造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしており、最終製品への B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）混入の可能性は極めて低いと考えられる。ヒト血清アルブミンの製造にオランダで採血され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と考えられる。しかしながら、危険性を完全に排除することはできないため、本剤の投与に際しては、上記の旨を患者又はその保護者へ説明することを考慮すること。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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
- ・インターフェロノン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]

(解説)

9.1.1～9.1.5

本剤がIL-1βの作用を抑制することで、細菌やその他の感染源に対する免疫反応に影響する可能性があり、感染症が発現、再発又は増悪するおそれがあることから、感染症のある患者又は感染症が疑われる患者、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、再発性感染症の既往歴のある患者、易感染性の状態にある患者に本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。（VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.2、8.3、8.8 参照）

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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（マーモセット）で胎児への移行が認められている。

(解説)

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないこと、及び動物実験（マーモセット）で本剤の胎児への移行が認められていることから、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。  
妊娠に対する影響を検討するための臨床試験は実施しておらず、カナキヌマブ（遺伝子組換え）の妊産婦及び胎児、新生児に対する安全性（成長への影響を含む）については十分な検討はされていない。

<参考>

カナキヌマブ（遺伝子組換え）投与後に妊娠した事例として 8 例 9 件（うち 2 例 3 件は男性パートナーがカナキヌマブ（遺伝子組換え）の投与を受けた事例）が報告されているが、本剤との関連が疑われる異常妊娠又は胎児・新生児の先天異常に関する報告はない。また、妊娠中に継続してカナキヌマブ（遺伝子組換え）を投与された事例は報告されていない。

(6) 授乳婦

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-1 $\beta$  抗体を母動物に授乳期まで投与した際、マウス新生児に同抗体が移行したとの報告がある。

(解説)

カナキヌマブ（遺伝子組換え）がヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明であるが、動物実験（マウス）でマウス抗マウス IL-1 $\beta$  抗体を母動物に投与した際、マウス新生児に同抗体が移行したとの報告がある。

(7) 小児等

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。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児等に対する使用経験はなく、安全性が確立していない。

(8) 高齢者

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。

(解説)

高齢者では、一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下していることが多いので、本剤を投与する場合には患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。  
カナキヌマブ（遺伝子組換え）の高齢者への使用経験として 67～91 歳の外国人 CAPS 患者 8 例のデータが蓄積されている（D2306 試験）。本剤との関連性を否定できない有害事象として軽度又は中等度の憩室炎、回転性めまいが各 1 例で報告されたが、投与中止に至るものではなかった。試験全体集団の有害事象プロファイルとの違いはみられなかった。

VIII-7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。

(解説)

共に免疫抑制作用を有し、重篤な感染症発現のリスクが増大するおそれがあること、及び他の抗 IL-1 製剤と抗 TNF 製剤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ことから、本剤との併用は行わないことが望ましい。

VIII-8. 副作用

<b>11. 副作用</b> 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。
--

(1) 重大な副作用と初期症状

<b>11.1 重大な副作用</b> <b>11.1.1 重篤な感染症 (10.2%)</b> 敗血症や日和見感染症 (アスペルギルス症、非定型抗酸菌症、带状疱疹等) 等の重篤な感染症が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] <b>11.1.2 好中球減少 (頻度不明)</b> [8.4 参照]
---

(解説)

11.1.1 国内及び海外臨床試験において重篤な感染症が報告されており、また、本剤の企業中核データシート (Company Core Data Sheet, CCDS) \*に記載されているため、記載した。本剤が IL-1 $\beta$  の作用を抑制することで、細菌やその他の感染源に対する免疫反応に影響する可能性があり、感染症が発現、再発又は増悪するおそれがあるため、本剤投与中は感染症の発現、再発又は増悪に十分注意すること。異常が認められた場合には感染症に対する治療を行い、本剤の投与は継続しないこと。

11.1.2 本剤の CCDS\*に基づき記載した。(VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.4 参照) 発現頻度は、CAPS 患者を対象とした国内臨床試験における発現頻度及び HIDS (MKD) 患者、TRAPS 患者、FMF 患者を対象とした N2301 試験における日本人患者での発現頻度 (16 週間までのデータ) に基づき記載し、これらの患者において認められていない副作用については頻度不明とした。

\*CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)  
各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤の CCDS はスイス ノバルティス ファーマ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

(2) その他の副作用

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、外陰部膺カンジダ症、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

(解説)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の頻度については、CAPS 患者の国内臨床試験、HIDS (MKD) 患者、TRAPS 患者、FMF 患者の国際共同試験における日本人患者及び SJIA の国内臨床試験の結果をあわせて算出した。なお、これらの臨床試験以外から報告された副作用は頻度不明とした。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした国内臨床試験（D2308 試験）における副作用（承認時まで）

副作用評価対象例数	19
副作用発現例数	12
副作用発現症例率	63.2%
副作用発現件数	23

<クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした国内臨床試験（D2308 試験）の副作用発現一覧>

副作用の種類	発現例数(%)
胃腸障害	2 (10.5)
口内炎	2 (10.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.5)
歩行障害	1 (5.3)
注射部位反応	1 (5.3)
感染症および寄生虫症	7 (36.8)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (5.3)
胃腸炎	1 (5.3)
ムンプス性髄膜炎	1 (5.3)
鼻咽頭炎	3 (15.8)
パルボウイルス感染	1 (5.3)
肺炎	1 (5.3)
副鼻腔炎	1 (5.3)
上気道感染	1 (5.3)
臨床検査	1 (5.3)
心電図 T 波振幅減少	1 (5.3)
神経系障害	1 (5.3)
浮動性めまい	1 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.5)
アレルギー性咳嗽	1 (5.3)
肺水腫	1 (5.3)
アレルギー性鼻炎	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (10.5)
ざ瘡	1 (5.3)
蕁麻疹	2 (10.5)
血管障害	1 (5.3)
高血圧	1 (5.3)



〈クリオピリン関連周期性症候群を対象とした海外臨床試験の副作用発現一覧〉  
海外臨床試験 A2102 試験、D2304 試験、D2306 試験の併合解析

副作用評価対象例数	169
副作用発現例数	68
副作用発現症例率	40.2%

副作用の種類	発現例数 (%)
心臓障害	3 (1.8)
動悸	2 (1.2)
頻脈	1 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6)
マックル・ウェルズ症候群	1 (0.6)
耳および迷路障害	8 (4.7)
感音性難聴	1 (0.6)
耳鳴	1 (0.6)
回転性めまい	6 (3.6)
胃腸障害	12 (7.1)
アフタ性口内炎	2 (1.2)
下痢	4 (2.4)
消化不良	1 (0.6)
おくび	1 (0.6)
口唇乾燥	3 (1.8)
悪心	3 (1.8)
全身障害および投与局所様態	9 (5.3)
無力症	2 (1.2)
悪寒	1 (0.6)
溢血	1 (0.6)
疲労	1 (0.6)
注射部位血腫	1 (0.6)
注射部位疼痛	1 (0.6)
発熱	2 (1.2)
免疫系障害	3 (1.8)
食物アレルギー	1 (0.6)
過敏症	1 (0.6)
血清病様反応	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	29 (17.2)
腹部腫瘍	1 (0.6)
気管支炎	5 (3.0)
膀胱炎	1 (0.6)
憩室炎	1 (0.6)
丹毒	1 (0.6)
帯状疱疹	1 (0.6)
迷路炎	1 (0.6)
咽頭炎	1 (0.6)
下気道感染	2 (1.2)
乳腺炎	1 (0.6)
鼻咽頭炎	3 (1.8)
口腔ヘルペス	3 (1.8)
中耳炎	1 (0.6)
膿疱性皮疹	1 (0.6)
鼻炎	3 (1.8)
敗血症	1 (0.6)
扁桃炎	1 (0.6)
歯膿瘍	1 (0.6)
上気道感染	2 (1.2)
尿路感染	4 (2.4)
外陰膺真菌感染	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.4)
妊娠時の薬物曝露	3 (1.8)
処置後合併症	1 (0.6)

副作用の種類	発現例数 (%)
臨床検査	9 (5.3)
血中コレステロール増加	1 (0.6)
C-反応性蛋白増加	1 (0.6)
血沈亢進	1 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6)
体重増加	7 (4.1)
代謝および栄養障害	4 (2.4)
食欲減退	1 (0.6)
脂質異常症	1 (0.6)
食欲亢進	2 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)
筋痙縮	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.6)
皮膚乳頭腫	1 (0.6)
神経系障害	16 (9.5)
平衡障害	2 (1.2)
脱髄	1 (0.6)
浮動性めまい	2 (1.2)
頭痛	7 (4.1)
感覚鈍麻	1 (0.6)
筋緊張低下	1 (0.6)
記憶障害	1 (0.6)
片頭痛	2 (1.2)
多発性硬化症再発	1 (0.6)
錯感覚	1 (0.6)
末梢性ニューロパシー	1 (0.6)
精神運動亢進	1 (0.6)
振戦	1 (0.6)
精神障害	5 (3.0)
異常な夢	1 (0.6)
不眠症	2 (1.2)
落ち着きのなさ	1 (0.6)
睡眠障害	2 (1.2)
腎および尿路障害	1 (0.6)
遺尿	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	2 (1.2)
亀頭炎	1 (0.6)
乳頭腫脹	1 (0.6)
呼吸器および縦隔障害	1 (0.6)
咽頭浮腫	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	12 (7.1)
ざ瘡	2 (1.2)
融合性細網状乳頭腫症	1 (0.6)
皮膚乾燥	3 (1.8)
湿疹	1 (0.6)
多汗症	3 (1.8)
寝汗	2 (1.2)
そう痒症	1 (0.6)
発疹	2 (1.2)
そう痒性皮疹	1 (0.6)
蕁麻疹	1 (0.6)
社会環境	1 (0.6)
パートナーの自然流産	1 (0.6)
血管障害	2 (1.2)
ほてり	1 (0.6)
高血圧	1 (0.6)

〈高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症患者）、TNF 受容体関連周期性症候群患者、家族性地中海熱患者を対象とした国際共同試験（N2301 試験）の副作用発現一覧〉

副作用評価対象例数	169
副作用発現例数	47
副作用発現症例率	27.80%

副作用の種類	発現例数 (%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)
好中球減少症	1 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6)
家族性地中海熱	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (0.6)
回転性めまい	1 (0.6)
眼障害	1 (0.6)
眼瞼炎	1 (0.6)
胃腸障害	9 (5.3)
腹痛	3 (1.8)
上腹部痛	1 (0.6)
便秘	1 (0.6)
下痢	3 (1.8)
口腔内潰瘍形成	1 (0.6)
悪心	1 (0.6)
嘔吐	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (9.5)
胸部不快感	1 (0.6)
インフルエンザ様疾患	1 (0.6)
注射部位紅斑	1 (0.6)
注射部位疼痛	1 (0.6)
注射部位そう痒感	1 (0.6)
注射部位反応	13 (7.7)
注射部位腫脹	1 (0.6)
発熱	2 (1.2)
肝胆道系障害	1 (0.6)
肉芽腫性肝疾患	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	20 (11.8)
気管支炎	2 (1.2)
ウイルス性気管支炎	1 (0.6)
せつ	1 (0.6)
インフルエンザ	1 (0.6)
下気道感染	1 (0.6)
鼻咽頭炎	4 (2.4)
口腔ヘルペス	2 (1.2)

副作用の種類	発現例数 (%)
中耳炎	3 (1.8)
急性中耳炎	1 (0.6)
咽頭扁桃炎	1 (0.6)
猩紅熱	1 (0.6)
扁桃炎	1 (0.6)
上気道感染	4 (2.4)
外陰部腭カンジダ症	3 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)
処置後合併症	1 (0.6)
臨床検査	2 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)
体重増加	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.8)
関節痛	1 (0.6)
筋力低下	1 (0.6)
筋肉痛	1 (0.6)
四肢痛	1 (0.6)
神経系障害	6 (3.6)
頭痛	5 (3.0)
嗅覚錯誤	1 (0.6)
精神障害	1 (0.6)
睡眠障害	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	1 (0.6)
不規則月経	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.2)
口腔咽頭痛	1 (0.6)
鼻漏	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	5 (3.0)
汗腺炎	1 (0.6)
寝汗	1 (0.6)
全身性そう痒症	1 (0.6)
乾癬	1 (0.6)
発疹	2 (1.2)
血管障害	1 (0.6)
高血圧	1 (0.6)

全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした国内臨床試験（G1301 試験）における副作用

副作用評価対象例数	19
副作用発現例数	13
副作用発現症例率	68.4%

<全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした国内臨床試験（G1301 試験）の副作用発現一覧>

副作用の種類	発現例数(%)
血液およびリンパ系障害	3 (15.8)
貪食細胞性組織球症	1 (5.3)
白血球減少症	1 (5.3)
リンパ節症	1 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (21.1)
注射部位反応	3 (15.8)
発熱	1 (5.3)
肝胆道系障害	2 (10.5)
肝機能異常	2 (10.5)
感染症および寄生虫症	5 (26.3)
咽頭炎	2 (10.5)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (5.3)
胃腸炎	1 (5.3)
帯状疱疹	1 (5.3)
インフルエンザ	1 (5.3)
ウイルス性上気道感染	1 (5.3)
臨床検査	5 (26.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.5)
アミラーゼ増加	1 (5.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.3)
血中クレアチニン増加	1 (5.3)
代謝および栄養障害	1 (5.3)
高尿酸血症	1 (5.3)
神経系障害	2 (10.5)
頭痛	1 (5.3)
振戦	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)
蕁麻疹	1 (5.3)

全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした海外臨床試験における副作用（承認時まで）

＜全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした海外臨床試験の副作用発現一覧＞  
A2203 試験、G2305 試験、G2301 試験、G2301E1 試験の併合解析（1）

副作用評価対象例数	324
副作用発現例数	128
副作用発現症例率	39.5%

副作用の種類	発現例数 (%)
血液およびリンパ系障害	26 (8.0)
食食細胞性組織球症	13 (4.0)
白血球減少症	8 (2.5)
好中球減少症	7 (2.2)
リンパ節症	3 (0.9)
腹部リンパ節腫脹	1 (0.3)
貧血	1 (0.3)
凝血異常	1 (0.3)
リンパ節炎	1 (0.3)
リンパ球減少症	1 (0.3)
汎血球減少症	1 (0.3)
脾腫	1 (0.3)
心臓障害	2 (0.6)
心停止	1 (0.3)
心室性期外収縮	1 (0.3)
移動性ペースメーカー	1 (0.3)
耳および迷路障害	7 (2.2)
耳痛	3 (0.9)
回転性めまい	3 (0.9)
難聴	1 (0.3)
耳管障害	1 (0.3)
眼障害	1 (0.3)
眼の炎症	1 (0.3)
胃腸障害	26 (8.0)
腹痛	10 (3.1)
下痢	6 (1.9)
悪心	5 (1.5)
嘔吐	4 (1.2)
上腹部痛	3 (0.9)
大腸炎	1 (0.3)
潰瘍性大腸炎	1 (0.3)
便秘	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.3)
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)
膵脂肪変性	1 (0.3)
口内炎	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (5.9)
発熱	9 (2.8)
インフルエンザ様疾患	3 (0.9)
注射部位紅斑	3 (0.9)
薬効欠如	1 (0.3)
疲労	1 (0.3)
注射部位不快感	1 (0.3)
注射部位疼痛	1 (0.3)
注射部位発疹	1 (0.3)
注射部位反応	1 (0.3)
注射部位腫脹	1 (0.3)
注射部位蕁麻疹	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
漿膜炎	1 (0.3)
口渇	1 (0.3)
肝胆道系障害	7 (2.2)
肝炎	3 (0.9)
自己免疫性肝炎	1 (0.3)
中毒性肝炎	1 (0.3)
肝細胞損傷	1 (0.3)
肝腫大	1 (0.3)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)
免疫系障害	3 (0.9)
アレルギー性浮腫	1 (0.3)
低補体血症	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	70 (21.6)
鼻咽頭炎	14 (4.3)
上気道感染	12 (3.7)
鼻炎	8 (2.5)
胃腸炎	7 (2.2)
口腔カンジダ症	6 (1.9)
中耳炎	5 (1.5)
扁桃炎	5 (1.5)
結膜炎	4 (1.2)
肺炎	4 (1.2)
尿路感染	4 (1.2)
膀胱炎	3 (0.9)
せつ	3 (0.9)
带状疱疹	3 (0.9)
下気道感染	3 (0.9)
伝染性軟属腫	3 (0.9)
口腔ヘルペス	3 (0.9)
気道感染	3 (0.9)
皮下組織膿瘍	3 (0.9)
足部白癬	3 (0.9)
皮膚真菌感染	2 (0.6)
膿痂疹	2 (0.6)
咬傷感染	2 (0.6)
リンパ節膿瘍	2 (0.6)
外耳炎	2 (0.6)
副鼻腔炎	2 (0.6)
皮膚感染	2 (0.6)
水痘	2 (0.6)
外陰腔真菌感染	2 (0.6)
頸部膿瘍	1 (0.3)
真菌性肛門感染	1 (0.3)
蜂巣炎	1 (0.3)
コクサッキーウイルス感染	1 (0.3)
サイトメガロウイルス肝炎	1 (0.3)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3)
耳感染	1 (0.3)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.3)
毛包炎	1 (0.3)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.3)
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.3)

〈全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした海外臨床試験の副作用発現一覧〉  
A2203 試験、G2305 試験、G2301 試験、G2301E1 試験の併合解析 (2)

副作用の種類	発現例数 (%)
ジアルジア症	1 (0.3)
歯肉炎	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (0.3)
鉤虫感染	1 (0.3)
感染	1 (0.3)
注射部位感染	1 (0.3)
細菌性下気道感染	1 (0.3)
リンパ管炎	1 (0.3)
マイコプラズマ感染	1 (0.3)
食道カンジダ症	1 (0.3)
爪真菌症	1 (0.3)
パルボウイルス感染	1 (0.3)
細菌性肺炎	1 (0.3)
膿疱性皮疹	1 (0.3)
敗血症	1 (0.3)
敗血症性ショック	1 (0.3)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.3)
ウイルス感染	1 (0.3)
皮膚ウイルス感染	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.5)
動静脈瘻部位合併症	1 (0.3)
転倒	1 (0.3)
注射に伴う反応	1 (0.3)
関節損傷	1 (0.3)
過量投与	1 (0.3)
処置による疼痛	1 (0.3)
皮膚擦過傷	1 (0.3)
創部分泌	1 (0.3)
臨床検査	28 (8.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.5)
肝酵素上昇	4 (1.2)
C-反応性蛋白増加	3 (0.9)
トランスアミンナーゼ上昇	3 (0.9)
血中トリグリセリド増加	2 (0.6)
好中球数減少	2 (0.6)
血清フェリチン増加	2 (0.6)
体重増加	2 (0.6)
白血球数減少	2 (0.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.3)
アマラーゼ増加	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)
血中トリグリセリド異常	1 (0.3)
凝固検査異常	1 (0.3)
好酸球数増加	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
ハプトグロビン減少	1 (0.3)
リパーゼ増加	1 (0.3)
肝機能検査値上昇	1 (0.3)
血小板数減少	1 (0.3)
血小板数増加	1 (0.3)
洞調律	1 (0.3)
白血球数増加	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
代謝および栄養障害	2 (0.6)
高トリグリセリド血症	2 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	16 (4.9)
若年性特発性関節炎	7 (2.2)
関節痛	4 (1.2)
関節炎	1 (0.3)
内骨腫	1 (0.3)
筋痙縮	1 (0.3)
筋骨格硬直	1 (0.3)
肋間筋肉痛	1 (0.3)
滑膜炎	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4 (1.2)
皮膚乳頭腫	3 (0.9)
未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型	1 (0.3)
神経系障害	22 (6.8)
頭痛	12 (3.7)
浮動性めまい	3 (0.9)
傾眠	2 (0.6)
注意力障害	1 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.3)
痙攣発作	1 (0.3)
上矢状洞血栓症	1 (0.3)
失神	1 (0.3)
振戦	1 (0.3)
精神障害	5 (1.5)
不安	2 (0.6)
錯乱状態	1 (0.3)
失見当識	1 (0.3)
易刺激性	1 (0.3)
睡眠障害	1 (0.3)
睡眠時驚愕	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (0.6)
排尿困難	1 (0.3)
血尿	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (5.9)
咳嗽	12 (3.7)
口腔咽頭痛	10 (3.1)
鼻閉	2 (0.6)
発声障害	1 (0.3)
鼻出血	1 (0.3)
間質性肺疾患	1 (0.3)
肺塞栓症	1 (0.3)
肺高血圧症	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	23 (7.1)
湿疹	5 (1.5)
発疹	5 (1.5)
蕁麻疹	5 (1.5)
そう痒症	2 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.6)
ざ瘡	1 (0.3)
皮膚炎	1 (0.3)
接触皮膚炎	1 (0.3)

〈全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした海外臨床試験の副作用発現一覧〉  
A2203 試験、G2305 試験、G2301 試験、G2301E1 試験の併合解析 (3)

副作用の種類	発現例数 (%)
皮膚乾燥	1 (0.3)
紅斑	1 (0.3)
全身性そう痒症	1 (0.3)
紅斑性皮疹	1 (0.3)
斑状皮疹	1 (0.3)
丘疹性皮疹	1 (0.3)
血管障害	3 (0.9)
血腫	1 (0.3)
ほてり	1 (0.3)
高血圧	1 (0.3)

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

VIII-11. 適用上の注意

<p><b>14. 適用上の注意</b></p> <p><b>14.1 薬剤調整時の注意</b></p> <p><b>14.1.1 投与前の準備</b></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p><b>14.2 薬剤投与時の注意</b></p> <p><b>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。</b></p> <p><b>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。</b></p> <p><b>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。</b></p> <p><b>14.2.4 採取後、27ゲージの注射針を用いて皮下投与する。</b></p> <p><b>14.2.5 瘢痕組織への投与を避けること。</b></p> <p><b>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。</b></p> <p><b>14.2.7 1バイアルは1回のみを使用とし、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。</b></p>
--

(解説)

「XIII. 備考」の「調製法と投与方法」参照

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

<p><b>15. その他の注意</b></p> <p><b>15.1 臨床使用に基づく情報</b></p> <p><b>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。</b></p> <p><b>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。</b></p>
---

(解説)

15.1.1 CAPS の国内臨床試験において、継続投与期 (48 週) 最終評価時の白血球数、好中球数、血小板数の平均値は、いずれもベースラインより減少した [白血球数 (ベースライン  $14205.3/\text{mm}^3$ 、最終評価時  $9357.9/\text{mm}^3$ 、変化量  $-4847.4/\text{mm}^3$ 、いずれも平均値、以下同様)、好中球 (68.01%、64.35%、 $-3.66\%$ )、血小板数 ( $41.29 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、 $33.67 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、 $-7.62 \times 10^4/\text{mm}^3$ )]。また、CAPS の海外臨床試験においても、最終評価時の白血球数、好中球数、血小板数の平均値は、いずれもベースラインより減少した [白血球数 (ベースライン  $10049/\text{mm}^3$ 、最終評価時  $7274/\text{mm}^3$ 、変化量  $-2775/\text{mm}^3$ )、好中球数 ( $7295/\text{mm}^3$ 、 $4778/\text{mm}^3$ 、 $-2517/\text{mm}^3$ )、血小板数 ( $31.95 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、 $26.32 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、 $-5.62 \times 10^4/\text{mm}^3$ )]。これは炎症反応が低下したことによるものである可能性が考えられている。

好中球数の減少については「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」の項を参照。

15.1.2 CAPS の海外臨床試験において、本剤を投与された患者 169 例中 10 例 (6.0%) に総ビリルビン高値 ( $>ULN$ ) が認められましたが、総ビリルビンが  $\geq 1.5 \times ULN$  となった被験者はいなかった。CAPS の国内臨床試験において総ビリルビン高値 ( $>ULN$ ) は認められなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

マーモセットを用いた 13 週間及び 26 週間反復投与毒性試験において、血圧、心電図、心拍数及び一般状態への影響を評価した結果、カナキヌマブ（遺伝子組換え）投与に関連した変化はみられなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

### IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施していない。  
試験 1 日及び 43 日目にカナキヌマブ（遺伝子組換え）を 150mg/kg までの用量で 1 日 1 回、計 2 回、雌マーモセットに皮下投与した結果、投与に関連した変化はみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験

マーモセットにカナキヌマブ（遺伝子組換え）を皮下投与又は静脈内投与した結果、投与に関連した死亡はみられず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査において、投与に関連した変化はみられなかった。

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
マーモセット	皮下	試験 1 日及び 43 日	5、50、150	150
	皮下	13 週間 週 2 回	15、50、150	150
	静脈内	28 日間 週 2 回	10、30、100	100
	静脈内	26 週間 週 2 回	10、30、100	100

(3) 遺伝毒性試験

実施していない。

(4) がん原性試験

実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

カナキヌマブ（遺伝子組換え）を用いたマーモセットの胚・胎児発生に関する毒性試験において、変化はみられなかった。受胎能に関する追加試験（雄マーモセットの 13 週間及び 26 週間反復投与毒性試験で実施し、テストステロン測定を含む）で、カナキヌマブ（遺伝子組換え）投与による影響はみられなかった。  
01BSUR<sup>®</sup>を用いたマウスの生殖発生毒性試験（胚・胎児の発生、受胎能及び着床までの初期胚発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験）を実施した結果、生殖発生毒性を示唆する変化は認められなかった。



試験の種類	動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	マウス	皮下、週1回	雄：交配4週間前～剖検まで 雌：交配2週間前～妊娠3日又は4日まで	01BSUR <sup>**</sup> 15、50、150
胚・胎児発生に関する試験	マーモセット	皮下、週2回	妊娠25日～109日	カナキヌマブ 15、50、150
	マウス	皮下	妊娠6日、11日及び17日	01BSUR <sup>**</sup> 15、50、150
出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験	マウス	皮下	妊娠6日及び13日、分娩後2日、9日及び16日	01BSUR <sup>**</sup> 15、50、150

(6) 局所刺激性試験

雌のマーモセットにカナキヌマブ（遺伝子組換え）10mg/kg を右膝関節に単回投与し、局所刺激性を検討した結果、局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1. 交差反応性試験（*In vitro*）

マーモセット及びヒトの正常組織を用いてカナキヌマブ（遺伝子組換え）の交差反応性について検討した結果、ヒトの正常組織への非特異的な交差反応性を示さなかった。

2. 免疫毒性試験

マウスを用いて01BSUR 10、50及び150mg/kgを28日間皮下投与した結果、一般状態観察、体重、摂餌量、免疫表現型検査、細胞依存性抗体産生、剖検、器官重量及び病理組織学的検査に影響はみられなかった。また、カナキヌマブ（遺伝子組換え）をマーモセットに26週間反復静脈内投与しても免疫表現型に影響はみられなかった。

3. 幼若マウスを用いた皮下投与毒性試験

幼若マウスに01BSUR 15、50及び150mg/kgを生後7日から週1回、計9回皮下投与した結果、投与部位における軽微な炎症の発現率の増加のみがみられたが、これらの変化は軽微であり4週間の休薬により回復した。

4. 抗原性試験

カナキヌマブ（遺伝子組換え）の免疫原性をマーモセットを用いた毒性試験で検討した結果、いずれの試験においても抗カナキヌマブ抗体は認められなかった。01BSURの免疫原性をマウスを用いた毒性試験で検討した結果、幼弱マウスを用いた試験において、50mg/kg群の妊娠13日で1例にのみ弱い陽性反応が検出されたが、01BSURを投与した他の幼弱マウスでは01BSURに対する免疫原性は認められなかった。

※マーモセットを用いた生殖発生毒性試験は、マウスと比較してマーモセットの背景データが少なく、観察も困難であることから、マウスを用いた試験の実施を検討した。カナキヌマブ（遺伝子組換え）はマウスIL-1βと交差反応しないため、マウスIL-1βに対して親和性を有する（解離定数：302pM）マウス抗マウスIL-1β相同抗体（01BSUR）を作成して実験を行った。

## X. 管理的事項に関する項目

X-1.	規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品										
X-2.	有効期間	有効期間：36 ヶ月										
X-3.	包装状態での貯法	2～8℃に保存										
X-4.	取扱い上の注意	<table border="1"> <tr> <td> <b>20. 取扱い上の注意</b>            外箱開封後は遮光して保存すること。         </td> </tr> </table>	<b>20. 取扱い上の注意</b> 外箱開封後は遮光して保存すること。									
<b>20. 取扱い上の注意</b> 外箱開封後は遮光して保存すること。												
X-5.	患者向け資材	患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り										
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分：該当する薬剤はない 同効薬：トシリズマブ（遺伝子組換え）										
X-7.	国際誕生年月日	2009年6月（米国）										
X-8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年2月9日 承認番号：23000AMX00191000 薬価基準収載年月日：2018年5月30日 販売開始年月日：2018年7月5日										
X-9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF受容体関連周期性症候群、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）（2016年12月19日） 既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎（2018年7月2日）										
X-10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない										
X-11.	再審査期間	クリオピリン関連周期性症候群 10年（2011年9月26日～2021年9月25日）  既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF受容体関連周期性症候群、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） 10年（2016年12月19日～2026年12月18日）  既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎 10年（2018年7月2日～2028年7月1日）										
X-12.	投薬期間制限に関する情報	該当しない										
X-13.	各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</th> <th>個別医薬品コード（YJコード）</th> <th>HOT（13桁）番号</th> <th>レセプト電算処理コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イラリス皮下注射液150mg</td> <td>3999434A1026</td> <td>3999434A1026</td> <td>1263947010101</td> <td>622639401</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理コード	イラリス皮下注射液150mg	3999434A1026	3999434A1026	1263947010101	622639401
販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理コード								
イラリス皮下注射液150mg	3999434A1026	3999434A1026	1263947010101	622639401								
X-14.	保険給付上の注意	<p>保険適用上の取扱いに係る留意事項</p> <p>医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項について（平成30年7月2日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0702第1号）抜粋</p> <p>(1) 本製剤の全身型若年性特発性関節炎への使用に当たっては、原則として他の生物製剤で効果不十分な場合に本製剤の使用を検討すること。</p>										

- (2) 本製剤の全身型若年性特発性関節炎への投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
- ① 他の生物製剤として使用していた薬剤の品名及び使用期間
  - ② 本製剤の投与が必要と判断した理由

## XI. 文献

### XI-1. 引用文献

- 1) 社内資料：日本人健康成人男子を対象とした単回投与試験 (A1101) (2011年9月26日承認、CTD2.7.6.2.1.1) [20114619]
- 2) Imagawa,T.et al. : Clin.Exp.Rheumatol. 2013; 31(2):302-309 (PMID: 23380020) [20131638]
- 3) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (G1301試験) (2018年7月2日承認、CTD2.7.6.4.2.4) [20180272]
- 4) Ruperto, N. et al. : New Engl.J.Med. 2012; 367 (25):2396 (PMID: 23252526) [20180289]
- 5) 社内資料：外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第Ⅱ相試験 (A2102) (2011年9月26日承認、CTD2.7.6.4.2.2) [20114620]
- 6) Kuemmerle-Deschner JB et al.:Arthritis Res Ther. 2011; 13(1):R34 (PMID: 21356079) [20180227]
- 7) Lachmann,H.J. et al. : N. Engl. J. Med. 2009; 360(23):2416-2425 (PMID: 19494217) [20114320]
- 8) 社内資料：周期性発熱症候群患者を対象とした国際共同試験 (N2301、二重盲検期) (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.4.1.1) [20160944]
- 9) De Benedetti F et al.:N. Engl. J. Med. 2018; 378(20):1908-1919 (PMID: 29768139) [20180288]
- 10) Kuemmerle-Deschner,J.B.et al. : Ann.Rheum.Dis. 2011; 70(12):2095-2102 (PMID: 21859692) [20114240]
- 11) Satoh T et al.:Immunotherapy. 2015; 7(3):243-254 (PMID: 25804477) [20180560]
- 12) 社内資料：ヒト IL-18 に対する結合親和性 (2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.1.1) [20114621]
- 13) 社内資料：ヒト IL-18 の受容体との結合に対する阻害作用 (2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.1.4) [20114622]
- 14) 社内資料：ヒト IL-18 によるヒト皮膚線維芽細胞からの IL-6 産生に対する抑制作用 (2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.2.1) [20114623]
- 15) 社内資料：ヒト IL-18 によるヒト黒色腫細胞の IL-8 プロモーター活性に対する抑制作用 (2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.2.3) [20114624]
- 16) 社内資料：ヒト IL-18 によるマウス膝関節の腫脹に対する抑制作用 (2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.3.1) [20114625]
- 17) 社内資料：ヒト IL-18 によるマウス空気嚢への好中球浸潤に対する抑制作用 (2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.3.2) [20114626]
- 18) 社内資料：ヒト IL-18 によるラット発熱に対する抑制作用 (2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.3.3) [20114627]
- 19) 社内資料：ヒト混合リンパ球反応に対する作用 (2011年9月26日承認、CTD2.6.2.3.1.1) [20114628]
- 20) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2016年12月19日承認、CTD2.7.2.2.4) [20160943]
- 21) 社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした母集団薬物動態解析 (2018年7月2日承認、CTD2.7.2.3.1) [20180287]

### XI-2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

### X II-1. 主な外国での発売状況

2021年10月現在、イラリスはバイアル入り液剤、凍結乾燥製剤のいずれも世界50カ国以上で承認されている。なお、イラリス皮下注射液150mgに該当するバイアル入り液剤は、米国では2016年12月に、カナダでは2017年1月、EUでは2017年2月に承認されている。

#### 主要国におけるイラリスの効能・効果

国名	承認年月日	承認剤形	承認効能
米国	2016年12月	バイアル入り液剤 150mg/mL※	<p>成人及び4歳以上の小児における以下のクリオピリン関連周期性症候群（CAPS）を適応とするIL-1β阻害薬である。            家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）/マックル・ウェルズ症候群（MWS）</p> <p>成人及び小児におけるTNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）            成人及び小児におけるメバロン酸キナーゼ欠損症（MKD）/高IgD症候群（HIDS）            成人及び小児における家族性地中海熱（FMF）</p> <p>2歳以上の全身型若年性特発性関節炎（SJIA）</p>
EU	2009年10月 2017年2月	凍結乾燥製剤 150mg/mL バイアル入り液剤 150mg/mL	<p>周期性発熱症候群            成人、青年及び2歳以上の小児における以下の自己炎症性の周期性発熱症候群を適応症とする治療薬である。</p> <p>クリオピリン関連周期性症候群            以下のクリオピリン関連周期性症候群（CAPS）を適応症とする治療薬である。            ・マックル・ウェルズ症候群（MWS）            ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）/慢性乳児期発症神経皮膚関節症候群（CINCA）            ・家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）/寒冷蕁麻疹様発疹以外の徴候及び症状も有する家族性寒冷蕁麻疹（FCU）</p> <p>TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）</p> <p>高IgD症候群（HIDS）/メバロン酸キナーゼ欠損症（MKD）</p> <p>家族性地中海熱（FMF）            家族性地中海熱（FMF）を適応症とする治療薬である。必要に応じてコルヒチンと併用すること。</p>

			<p>スチル病</p> <p>成人発症型スチル病（AOSD）を含む活性型スチル病及び2歳以上で前治療の非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）及び全身性コルチコステロイドにより十分な効果がみられなかった患者における活動性全身型若年性特発性関節炎（SJIA）を適応症とする治療薬である。</p> <p>単剤療法又はメトトレキサートとの併用療法として投与可能である。</p> <p>痛風性関節炎</p> <p>頻繁な痛風性関節炎の発作（過去12ヵ月で少なくとも3回）のある成人患者で、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）及びコルヒチンが禁忌か、不耐性又は十分な効果がみられない患者、及びコルチコステロイドの継続投与が適切ではない患者の対症療法を適応とする。</p>
--	--	--	--

※ 米国では2009年6月に凍結乾燥製剤150mg/mLが承認されたが、2020年5月に承認整理された。

X II-2. 海外における臨床支援  
情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリアでの分類方法とは異なる。

<p><b>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</b></p> <p><b>9.5 妊婦</b> 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（マーモセット）で胎児への移行が認められている。</p> <p><b>9.6 授乳婦</b> 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。</p>
---

出典	記載内容
米国添付文書 (2020年9月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available human data from postmarketing experience and published case reports on ILARIS use in pregnant women are insufficient to identify a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, and adverse maternal or fetal outcomes. Canakinumab, like other monoclonal antibodies, is actively transported across the placenta mainly during the third trimester of pregnancy and may cause immunosuppression in the in utero exposed infant (<i>see Clinical Considerations</i>). In animal embryo-fetal development studies with marmoset monkeys, there was no evidence of embryotoxicity or fetal malformations with subcutaneous administration of canakinumab during the period of organogenesis and later in gestation at doses that produced exposures approximately 11 times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) and greater. Delays in fetal skeletal development were observed in marmoset monkeys following prenatal exposure to ILARIS at concentrations approximately 11 times the MRHD and greater. Similar delays in fetal skeletal development were observed in mice administered a murine analog of ILARIS during the period of organogenesis. Delays in skeletal ossification are changes from the expected ossification state in an otherwise normal structure/bone: these findings are generally reversible or transitory and not detrimental to postnatal survival (<i>see Animal Data</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Fetal/Neonatal adverse reactions</i></p> <p>Monoclonal antibodies are increasingly transported across the placenta as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. Because IL-1 blockade may interfere with immune response to infections, risks and benefits should be considered prior to administering live vaccines to infants who were exposed to ILARIS <i>in utero</i> for at least 4 to</p>

	<p>12 months following the mother's last dose of ILARIS. The ideal time to avoid live vaccines in infants exposed to ILARIS <i>in utero</i> is unknown, as there are insufficient data regarding infant serum levels of canakinumab at birth and the duration of persistence of canakinumab in infant serum after birth is also unknown.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i></p> <p>In embryo-fetal development studies, pregnant marmoset monkeys received canakinumab from gestation days 25 to 140 at doses that produced exposures approximately 11 times that achieved with MRHD and greater (on a plasma area under the curve (AUC) basis with maternal subcutaneous doses of 15, 50, or 150 mg/kg twice weekly). ILARIS did not elicit any evidence of embryotoxicity or fetal malformations. There were increases in the incidence of incomplete ossification of the terminal caudal vertebra and misaligned and/or bipartite vertebra in fetuses at all dose levels when compared to concurrent controls suggestive of delay in skeletal development in the marmoset. Since ILARIS does not cross-react with mouse or rat IL-18, pregnant mice were subcutaneously administered a murine analog of ILARIS at doses of 15, 50, or 150 mg/kg during the period of organogenesis on gestation days 6, 11, and 17. The incidence of incomplete ossification of the parietal and frontal skull bones of fetuses was increased in a dose-dependent manner at all dose levels tested.</p> <p><b>8.2 Lactation</b> <u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of canakinumab in human milk or the effects on milk production. There are a small number of published case reports that do not establish an association between maternal canakinumab use during lactation and adverse effects on breastfed infants. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of canakinumab in breast milk and possible systemic exposure in the breastfed infant are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ILARIS and any potential adverse effects on the breastfed infant from ILARIS or from the underlying maternal condition.</p>
<p>オーストラリアの分類 ( An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>B3 (2020年6月)</p>

〈参考〉 分類の概要

オーストラリアの分類 : An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the



human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書の記載とは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>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。</p>
--

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (2020年9月)</p>	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The CAPS trials with ILARIS included a total of 23 pediatric patients with an age range from 4 years to 17 years (11 adolescents were treated subcutaneously with 150 mg, and 12 children were treated with 2 mg/kg based on body weight greater than or equal to 15 kg and less than or equal to 40 kg). The majority of patients achieved improvement in clinical symptoms and objective markers of inflammation (e.g., Serum Amyloid A and C-Reactive Protein). Overall, the efficacy and safety of ILARIS in pediatric and adult patients were comparable. Infections of the upper respiratory tract were the most frequently reported infection. The safety and effectiveness of ILARIS in CAPS patients under 4 years of age has not been established [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p>The safety and efficacy of ILARIS in SJIA patients under 2 years of age have not been established [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p>The TRAPS, HIDS/MKD, and FMF trial included a total of 102 pediatric patients (TRAPS, HIDS/MKD and FMF patients) with an age range from 2 to 17 years who received ILARIS. Overall, there were no clinically meaningful differences in the efficacy, safety and tolerability profile of ILARIS in pediatric patients compared to the overall TRAPS, HIDS/MKD, and FMF populations (comprised of adult and pediatric patients, N=169). The majority of pediatric patients achieved improvement in clinical symptoms and objective markers of inflammation.</p> <p>Because IL-1 blockade may interfere with immune response to infections, it is recommended that prior to initiation of therapy with ILARIS, pediatric patients receive all recommended vaccinations. Avoid use of live virus vaccines concurrently with ILARIS treatment in pediatric patients or in infants exposed <i>in utero</i> following maternal administration [see <i>Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p>

## XIII. 備考

### XIII-1. 調剤・服薬支援に際して 臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管  
投与チューブの通過性

該当しない

### XIII-2. その他の関連資料

イラリス皮下注射液 150mg の製品に封入の「投与方法」  
最新の資料については、弊社ホームページの医療関係者向けサイト (<https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/>) を確認すること。

# イラリス®皮下注射液150mgの投与方法

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。



イラリス®皮下注射液150mg  
(バイアル)

◆施設でご用意いただくもの

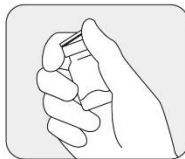
	<b>21ゲージの注射針1本</b> (溶液吸引用)	<b>1mLの注射筒1本</b> (溶液吸引・投与用)
	<b>27ゲージの注射針1本</b> (溶液投与用)	

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。

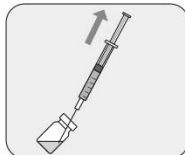
## (2) 溶液の注射筒への充填方法

- 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。

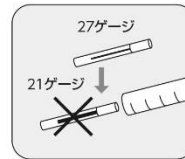


注意: このとき、必要液量を正確に採取できる注射筒を用いてください。最大1.0mLを採取できるよう、バイアルは図のように傾けてください。

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回のみでの使用とし、使用後の残液は使用しないでください。

# イラリス®皮下注射液150mg 投与液量一覧表

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

体重 40kg 以下の患者に対する投与液量 = 用量レベル × 患者の体重 ÷ 投与濃度

用量レベル =  
1回 2mg/kg (体重 40kg 以下の患者)  
1回 150mg (体重 40kg を超える患者)

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	16mg	0.11mL	150 mg/mL
10kg	20mg	0.13mL	
12kg	24mg	0.16mL	
14kg	28mg	0.19mL	
16kg	32mg	0.21mL	
18kg	36mg	0.24mL	
20kg	40mg	0.27mL	
22kg	44mg	0.29mL	
24kg	48mg	0.32mL	
26kg	52mg	0.35mL	
28kg	56mg	0.37mL	
30kg	60mg	0.40mL	
32kg	64mg	0.43mL	
34kg	68mg	0.45mL	
36kg	72mg	0.48mL	
38kg	76mg	0.51mL	
40kg	80mg	0.53mL	
>40kg	150mg	1.0mL	

用量レベル =  
1回 6mg/kg (体重 40kg 以下の患者)  
1回 450mg (体重 40kg を超える患者)

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	48mg	0.32mL	150 mg/mL
10kg	60mg	0.40mL	
12kg	72mg	0.48mL	
14kg	84mg	0.56mL	
16kg	96mg	0.64mL	
18kg	108mg	0.72mL	
20kg	120mg	0.80mL	
22kg	132mg	0.88mL	
24kg	144mg	0.96mL	
26kg	156mg	1.04mL	
28kg	168mg	1.12mL	
30kg	180mg	1.20mL	
32kg	192mg	1.28mL	
34kg	204mg	1.36mL	
36kg	216mg	1.44mL	
38kg	228mg	1.52mL	
40kg	240mg	1.60mL	
>40kg	450mg	3.0mL	

用量レベル =  
1回 4mg/kg (体重 40kg 以下の患者)  
1回 300mg (体重 40kg を超える患者)

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	150 mg/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	
>40kg	300mg	2.0mL	

用量レベル =  
1回 8mg/kg (体重 40kg 以下の患者)  
1回 600mg (体重 40kg を超える患者)

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	64mg	0.43mL	150 mg/mL
10kg	80mg	0.53mL	
12kg	96mg	0.64mL	
14kg	112mg	0.75mL	
16kg	128mg	0.85mL	
18kg	144mg	0.96mL	
20kg	160mg	1.07mL	
22kg	176mg	1.17mL	
24kg	192mg	1.28mL	
26kg	208mg	1.39mL	
28kg	224mg	1.49mL	
30kg	240mg	1.60mL	
32kg	256mg	1.71mL	
34kg	272mg	1.81mL	
36kg	288mg	1.92mL	
38kg	304mg	2.03mL	
40kg	320mg	2.13mL	
>40kg	600mg	4.0mL	

全身型若年性特発性関節炎

投与液量 = 用量レベル × 患者の体重 ÷ 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	150 mg/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。

ILA00021C10003  
2018年7月作成  
7417889GXXXXX

ノバルティス ファーマ 株式会社

**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