

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本リウマチ学会、小児リウマチ学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>位 (全 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>アナキンラ</p>
	<p>販売名</p>	<p>キネレット</p>
	<p>会社名</p>	<p>SOBI 社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>なし (選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>クリオピリン関連周期熱症候群 Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>アナキンラ 1回 1-2 mg/kg/日を皮下投与する。 ただし CINCA/NOMID の重症例では、全身の炎症をコントロールするために必要な用量として 8 mg/kg/日まで漸増可能である。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 10 人 <推定方法> 国内において CAPS と診断されている患者は約 60 人程度であるが、まだ未診断の症例を考慮にいれ、60×2、120 名の患者が存在すると推定される。過去の CAPS におけるカナキヌマブ投与の報告から不耐もしくは無効な症例が 10%と推定すると、12 名となり、約 10 名と推定する。</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) N/A</p>	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) クリオピリン関連周期熱症候群は <i>NLRP3</i> 遺伝子変異による自己炎症性疾患で、生後早期より中枢神経症状 (無菌性髄膜炎、難聴)、骨関節症状 (関節炎、骨幹端肥大)、皮膚症状 (蕁麻疹様皮疹)、アミロイドーシスを認める全身性炎症性疾患である。最重症型の CINCA 症候群/NOMID では、特に中枢神経症状による精神発達遅延、てんかん、関節症状による関節拘縮、持続する炎症に伴うアミロイドーシスによる腎不全を来し、患者 QOL、生命予後を著しく損なう。無治療の自然経過では早期死亡を来す。</p> <p>2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) (1) 日本人におけるクリオピリン関連周期熱症候群の病型、患者数 (国内外の異同) について</p>	

クリオピリン（遺伝子名 *NLRP3*）の機能異常によるプロカスペーゼ-1 の活性化による IL-1 \cdot の過剰産生を基本病態とする疾患である。それぞれ重症度により、以下の 3 病型に分類される。

a. 家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）

寒冷によって誘発される発疹、関節痛を伴う間欠的な発熱を特徴とする疾患である。症状は 24 時間以内に軽快する。発疹は蕁麻疹に類似するが、皮膚生検では好中球の浸潤が主体である。

b. Muckle-Wells 症候群（MWS）

蕁麻疹様皮疹を伴う発熱が 24～48 時間持続し数週間周期で繰り返す。関節炎、感音性難聴、アミロイドーシスなどを合併する。中枢神経系の症状や骨変形はきたさない。

c. 慢性乳児神経皮膚関節症候群/新生児期発症多臓器系炎症性疾患（CINCA/NOMID）

皮疹、中枢神経系病変、関節症状を 3 主徴とし、これらの症状が乳児期早期に出現し、生涯にわたり持続する自己炎症性疾患である。発熱、感音性難聴、慢性髄膜炎、水頭症、ブドウ膜炎、アミロイドーシス等多彩な症状がみられる。

本邦では、FCAS 数家系、MWS 約 30 名、CINCA/NOMID 約 30 名報告されている。アメリカでは、FCAS が比較的多く、ヨーロッパでは MWS が多いことが報告されている。これまで重症度と遺伝子型の相関が報告され、その地域による 3 病型の偏りは遺伝子型の頻度の違いに基づくと考えられる。ただし、それぞれの重症型における臨床像は、地域での差異は指摘されており、また抗 IL-1 療法のカナキヌマブの治療反応性においても、欧米と日本の差異は指摘されていない。

(2) 国内で現在使用されている CAPS の治療薬について

現在本邦で承認されたカナキヌマブ（Canakinumab, Ilaris®）は完全ヒト化抗ヒト IL-1 \cdot モノクローナル抗体製剤である。CAPS の病態は *NLRP3* 遺伝子異常による過剰な IL-1 \cdot の産生であり、抗 IL-1 製剤であるカナキヌマブの CAPS 治療において良好な有効性が報告されている。

本邦でも CAPS に対するカナキヌマブのオープンラベル第 3 相試験がおこなわれた。19 名の 2 歳以上の CAPS 患者を対象に、150mg（40kg 未満 2mg/kg）、8 週間毎皮下注で、必要により投与量の増量、投与間隔の減少を行いながら、24 週における寛解の維持率を検討した所、24 週での寛解維持率は 77.8% で、カナキヌマブにおける本邦 CAPS 患者における有効性が確認された。

治験での有害事象としては、感染症が最も多かったが、通常の治療で軽快した。また、特徴的な有害事象としては、めまいが報告されているが、一時的な中止等で軽快している。さらに、重症型 CAPS においてカナキヌマ

ブ投与用量を増量した群において、感染症等の有害事象が増加したとの報告はされていない。よってこれまで安全性においても良好な結果が得られるだけでなく、良好な忍容性も認められている。

現在の CAPS 治療における問題点としては、抗体製剤のため中枢神経系への移行が比較的不良で、特に最重症型の CINCA/NOMID において必要なカナキヌマブが大量を要する場合がある。これは高価なカナキヌマブ（薬価：150mg 1 バイアル約 143 万円）を考えたときに医療経済的にも問題となる。また代替となる抗 IL-1 製剤が他に存在しない。さらに、抗 IL-1 製剤登場までの CAPS に対する各種治療薬（副腎皮質ホルモン・各種免疫抑制薬）が十分な有効性を持たなかった経験より、有害事象もしくは抗カナキヌマブ抗体出現による有効性の減弱という事態が現れた場合、当該 CAPS 患者治療は困難を極める事が推定される。なお、欧米においては、カナキヌマブに加え、リロナセプト、アナキンラが承認され、CAPS 治療薬として複数製剤存在している。

(3) 要望医薬品の有用性について

CAPS の病態が明らかにされその本態が NLRP3 インフラマソームの活性化、それに伴う IL-1 \cdot の過剰産生による全身性炎症であると判明し、2004 年、CAPS のなかの Muckle-Wells 症候群に対してアナキンラが著効を示すことが報告された。アナキンラ自体は、欧米では関節リウマチの治療薬として承認されていたが、CAPS に著効することが判明し、その後はオフラベルで CAPS の治療薬として使われていた歴史がある。

これまで RCT は行われていないが、NIH による医師主導治験、いくつかのケースシリーズが報告されている（後述、海外の臨床試験参照）。

アメリカ NIH における CAPS の最重症型 CINCA/NOMID 患者 18 名に対するアナキンラの治療の医師主導治験が行われた（N Engl J Med. 2006; 355:581-92. (ClinicalTrial.gov number, NCT00069329)）。18 名全員が治療に反応し、皮疹は消失、日記による症状スコア、SAA、CRP、ESR いずれも有意に改善した。患者のうち 11 名においてアナキンラの中止を行ったところ、全例が数日で再発し、再投与で改善した。また重篤な薬剤関連有害事象を認めなかった。以上よりアナキンラの連日皮下注（1-2 mg/kg/day）は CINCA/NOMID の臨床症状、検査データを改善した。

同臨床治験の長期フォローアップについて Sibley らにより報告された（Arthritis Rheum. 2012; 64:2375-86.）。NIH でフォローされている CINCA/NOMID 患者において、アナキンラ（1-5 mg/kg/day）で少なくとも 36 か月以上治療されている 26 名を対象に、疾患活動性を症状日記、質問票、CRP 値、中枢神経系の炎症、聴力、視力、安全性について評価した。結果として、症状日記、患者もしくは親による疾患活動性、主治医による疾患活動性、炎症マーカーの持続した改善を 36 か月、60 か月の時点で認めた。

36 ないし 60 か月で、中枢神経系の炎症は抑制されていた。また大半の患者で聴力はかわらないか改善していた。視力は経過中安定していたが、骨病変は進行していた。ウイルス感染症以外の有害事象はまれで、全例アナキンラ治療が継続できた。結論として、一部投与量の増加を要したが、CINCA/NOMID 患者にアナキンラは持続した有効性を示した。中枢神経系、聴力、視力の悪化は予防できたが、骨病変の進行は予防できなかった。全体として、アナキンラは良好な忍容性を示した。

フランスの Neven らにより CINCA/NOMID でのアナキンラの有用性が同様に報告され、乳児期患者の炎症を収めるために 6-10 mg/kg/day まで増量する必要があったことが示された (Arthritis Rheum. 2010; 62:258-67)。

ドイツの Kummerle-Deschner らにより CAPS の中間重症度のな Muckle-Wells 症候群での有用性 (Arthritis Rheum. 2011; 63:840-9)、さらに Hoffman らは最軽症型の FCAS の症例におけるアナキンラの有用性を示した (Lancet 2004; 364:1779-85)。以上より、CAPS の 3 症候群のいずれにおいてもアナキンラは有用である事が報告されている。

本邦でも、カナキヌマブが 2011 年 9 月に承認されるまで、並行輸入等でアナキンラが導入され、CAPS に対して治療されていた。本邦においては、CAPS に対するアナキンラの臨床試験は行われなかったが、アナキンラ使用症例の全国調査の結果が存在する。CAPS でのアナキンラ治療の本邦における全国調査の結果を示す。

A. 研究方法

全国で CAPS 患者に対してアナキンラ治療を行った施設に対し、調査票を送付し記入していただき、アナキンラ治療前後での臨床症状・検査データの推移や、副作用の有無等を評価した。

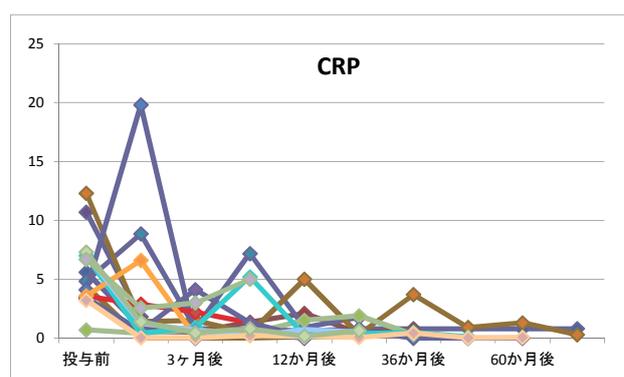
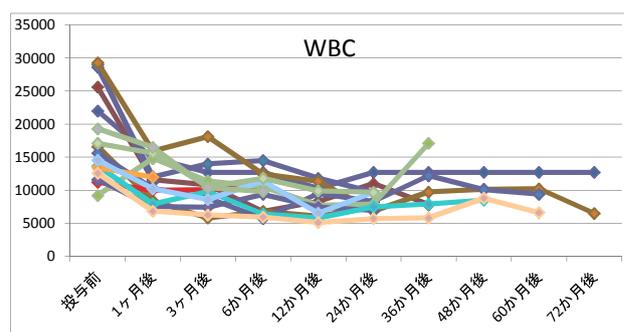
B. 研究結果

全国から 16 症例を集めることができた。

	臨床診断	投与開始年齢 (歳)	遺伝子変異
症例 1	CINCA	15	Y570C(mosaic)
症例 2	CINCA	12	M662T
症例 3	CINCA	13	R260W
症例 4	CINCA	14	G307S(mosaic)
症例 5	CINCA	4	N477K
症例 6	CINCA	2	G755R
症例 7	CINCA	12	なし
症例 8	CINCA	2	D303H
症例 9	CINCA	14	Y441H
症例 10	CINCA/MWS	36	E304K

症例 11	MWS	24	H312P
症例 12	MWS	9	Y859C
症例 13	MWS	13	E567K (mosaic)
症例 14	MWS	8	R260W
症例 15	MWS	2	なし
症例 16	MWS	2	E304K

投与期間は3か月間から最長で7年6か月であった。発熱・発疹・頭痛等の臨床症状や、CRP等の炎症マーカーは、治療開始後全例で改善が見られた。また難聴を認めた11例中3例で難聴の改善も見られた。治療継続期間は症例により様々だが、アナキンラに対するアレルギー反応のために中止せざるを得なくなった1例を除き、他の全例で治療を継続することができた。またアナキンラ治療開始時に8例でグルココルチコイド投与が行われていたが、治療開始後に6例で投与が中止でき、2例で減量が可能となっていた。合併症として肺炎を3例、帯状疱疹を1例、胃腸炎を1例認められたが、いずれも通常の治療で軽快していた。軽度の局所反応は半数の症例で認められた。



C. 考察

臨床症例や血液検査の炎症マーカーの改善が全例で見られており、CAPSに対するアナキンラ治療は有効であった。難聴に対する効果は一部の症例に限られていたが、投与開始年齢との関連が考えられた。有害事象として、軽度の局所反応を認めたが、重篤な感染症は認められなかった。

E. 結論

アナキンラは CAPS の治療薬として有効であった。また安全性について

	<p>も、良好な結果が得られた。</p> <p>以上より欧米のみならず本邦においても CAPS 治療においてアナキンラは持続した有効性を示し、良好な忍容性を有することを追認することができた。</p> <p>上記アメリカ NIH グループの臨床治験の結果に基づいて、FDA は 2013 年 1 月 NOMID に対して、EMA は 2013 年 9 月に全 CAPS に対して、アナキンラを承認した。欧米においてアナキンラは、リロナセプト、カナキヌマブにつぐ 3 番目の CAPS 治療薬として承認された。</p> <p>(4) 医療上の有用性の判断基準への該当性について</p> <p>以上より、要望医薬品アナキンラは、医療上の有用性の判断基準「ウ 欧米において標準的医療に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考える。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州								
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>								
	<p>米国</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Swedish Orphan Biovitrum AB(publ.)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS) Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID)</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>The recommended starting dose of Anakinra is 1-2 mg/kg daily for NOMID patients. The dose can be individually adjusted to a maximum of 8 mg/kg daily to control active inflammation. Physicians should consider administration of the prescribed Anakinra dose every other day for NOMID patients who have severe renal insufficiency or end stage renal disease (defined as</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		販売名 (企業名)	Swedish Orphan Biovitrum AB(publ.)	効能・効果	Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS) Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID)	用法・用量
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)									
販売名 (企業名)	Swedish Orphan Biovitrum AB(publ.)								
効能・効果	Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS) Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID)								
用法・用量	The recommended starting dose of Anakinra is 1-2 mg/kg daily for NOMID patients. The dose can be individually adjusted to a maximum of 8 mg/kg daily to control active inflammation. Physicians should consider administration of the prescribed Anakinra dose every other day for NOMID patients who have severe renal insufficiency or end stage renal disease (defined as								

			creatinine clearance < 30 mL/min, as estimated from serum creatinine levels)
		備考	
英国	販売名 (企業名)	Swedish Orphan Biovitrum AB(publ.)	
	効能・効果	<p>Anakinra is indicated in adult and paediatric patients for the treatment of Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS), including:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID) / Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome (CINCA) - Muckle-Wells Syndrome (MWS) - Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS) 	
	用法・用量	<p>For CAPS, the dose depends on body weight and the severity of the condition; the recommended starting dose is 1 to 2 mg per kg of body weight daily, given by injection under the skin.</p> <p>The injection site should be varied with each dose to avoid discomfort. Anakinra should be used with caution in patients who have severely reduced liver function or moderately reduced kidney function, and should not be used in patients with severely reduced kidney function.</p>	
	備考		
独国	販売名 (企業名)	Swedish Orphan Biovitrum AB(publ.)	
	効能・効果	<p>Anakinra is indicated in adult and paediatric patients for the treatment of Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS), including:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID) / Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome (CINCA) - Muckle-Wells Syndrome (MWS) 	

			- Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)
		用法・用量	For CAPS, the dose depends on body weight and the severity of the condition; the recommended starting dose is 1 to 2 mg per kg of body weight daily, given by injection under the skin. The injection site should be varied with each dose to avoid discomfort. Anakinra should be used with caution in patients who have severely reduced liver function or moderately reduced kidney function, and should not be used in patients with severely reduced kidney function.
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	Swedish Orphan Biovitrum AB(publ.)
		効能・効果	Anakinra is indicated in adult and paediatric patients for the treatment of Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS), including: - Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID) / Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome (CINCA) - Muckle-Wells Syndrome (MWS) - Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)
		用法・用量	For CAPS, the dose depends on body weight and the severity of the condition; the recommended starting dose is 1 to 2 mg per kg of body weight daily, given by injection under the skin. The injection site should be varied with each dose to avoid discomfort. Anakinra should be used with caution in patients who have severely reduced liver function or moderately reduced kidney function,

			and should not be used in patients with severely reduced kidney function.	
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	<p>欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
米国		ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
英国		ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）		
		ガイドライン の根拠論文		
	備考			
独国	ガイドライ ン名			

		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）			

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) anakinra and (NOMID or CINCA syndrome or Muckle-Wells syndrome or Familial cold autoinflammatory syndrome or Cryopyrin-associated periodic syndrome)で検索した。得られた文献より、1-2例の症例報告を除いた、アナキンラを用いたケースシリーズ、医師主導臨床治験を採択した。7編

1. Sibley, C.H., et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:2375-86.

2. Kuemmerle-Deschner, J.B., et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:840-9.

3. Neven, B., et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:258-67.

4. Lepore, L., et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr.* 2010; 157:310-315 e1.

5. Church, L.D., et al. Long term management of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): focus on rilonacept (IL-1 Trap). *Biologics.* 2008; 2:733-42.

6. Goldbach-Mansky, R., et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med.* 2006; 355:581-92.

7. Hoffman, H.M., et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet.* 2004; 364:1779-85.

<海外における臨床試験等>

1) Goldbach-Mansky, R., et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med.* 2006; 355:581-92. (ClinicalTrial.gov number, NCT00069329)

アメリカ NIH における、NOMID 患者 18 名に対するアナキンラの治療。全員が治療に反応し、皮疹は消失、日記による症状スコア、SAA、CRP、ESR いずれも有意に改善した。患者のうち 11 名においてアナキンラの中絶を行ったところ、全例が数日で再発し、再投与で改善した。また重篤な薬剤関連有害事象を認めなかった。以上よりアナキンラの連日皮下注 (1-2 mg/kg/day) は NOMID の臨床症状、検査データを改善した。また同 *NLRP3* 変異の陽性の有無は影響しなかった。

2) Sibley, C.H., et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:2375-86.

上記 1) の臨床試験の継続研究。NIH でフォローされている NOMID 患者でアナキンラ (1-5 mg/kg/day) の治療を少なくとも 36 か月以上受けている 26 名を対象に、疾患活動性を症状日記、質問票、CRP 値、中枢神経系の炎症、聴力、視力、安全性について評価した。結果として、症状日記、患者もしくは親による疾患活動性、主治医による疾患活動性、炎症マーカーの持続した改善を 36 か月、60 か月の時点で認めた。36 ないし 60 か月で、中枢神経系の炎症は抑制されていた。また大半の患者で聴力はかわらないか改善していた。視力は安定していた。骨病変は進行していた。ウイルス感染症以外の有害事象はまれで、全例アナキンラ治療が継続できた。結論として、一部投与量の増加を要したが、NOMID 患者にアナキンラは持続した有効性を示した。中枢神経系、聴力、視力の悪化は予防できたが、骨病変の進行は予防できなかった。全体として、アナキンラは良好な忍容性を示した。

3) Kuemmerle-Deschner, J.B., et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:840-9.

ドイツの 1 施設での Muckle-Wells 症候群の観察研究。Muckle-Wells 症候群に対するアナキンラの短期及び長期における有効性及び安全性について評価した。臨床症状、Muckle-Wells 症候群に対する DAS、炎症マーカー等を指標とした。Primary endpoint として、治療後 2 週間および最終受診時における Muckle-Wells 症候群に対する DAS が 10 点未満、が用いられた。結果として、12 例の Muckle-Wells 症候群 (5 名小児、7 名成人) が中央値 11 か月アナキンラ治療を受けた。フォローの中央値は 11 か月。DAS は 2 週間時、有意差をもって低下していた。Muckle-Wells 症候群の臓器病変、炎症所見、全ての患者による健康状態指標が改善した。アナキンラ治療は、良好な忍容性を示し、重篤な有害事象は観察されなかった。結論として、アナキンラは Muckle-Wells 症候群の安全且つ有効な治療であり、2 週間時点および長期において疾患活動性を改善した。

4) Neven, B., et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:258-67.

CINCA/NOMID におけるアナキンラの長期にわたる有効性・安全性の評価。フランスの 2 施設で 2007 年 6 月以前にアナキンラ治療開始された 10 名の CINCA/NOMID 患者。26-42 か月

経過追跡された。全身性炎症の改善における持続的な有効性が認められた。8名のより年長者（6-20歳）はアナキンラ用量 1-3 mg/kg/day であったが、2名の年少者（3か月、4か月）では 6-10 mg/kg/day まで増量が必要であった。残存する中枢神経系の炎症、難聴が持続する患者を一部認めたが、特に診断・治療が遅れた症例にみられた。診断時にアミロイドーシスがみられた症例ではアミロイドーシスが持続していたが、新規のアミロイドーシス患者は認めなかった。骨幹端過形成に対する効果は認めなかった。有害事象としては注射部位反応を認めた。結論として、CINCA/NOMID に対してアナキンラは長期にわたって有効である。しかし不可逆的な臓器病変が現れる前に治療開始が必要であり、また乳児等の年少児には、アナキンラ用量の増加が必要である。

<本邦における臨床試験等*>

1) 日本における臨床試験は行われていない。

ただし、カナキヌマブの治験及び承認以前は、未承認薬として CAPS 患者に使用されてきた経緯がある。アナキンラ治療の本邦 CAPS 症例のまとめは上述参照。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Moll, M. et al Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders. *Clinical Immunology* 147:242-275, 2013.

CAPS の 3 病型いずれにおいても、オープンラベル試験にてアナキンラの有効性及び安全性が報告されている、と記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) *Textbook of Pediatric Rheumatology* 6th ed. Cassidy et al. pp650-654.

CAPS の治療としてアナキンラが標準治療として記載されている。

2) *Primary Immunodeficiency Diseases* 3rd ed. Ochs et al. pp414-420.

CAPS の治療としてアナキンラが標準治療として記載されている。さらに、投与量についても簡単ではあるがふれられており、1-2 mg/kg/day で有効であるが、特に乳児では 10 mg/kg/day までの増量が必要であることが記載されている。

<日本における教科書等>

1) *リウマチ病学テキスト* (日本リウマチ学会編) 自己炎症性症候群 pp442-445. アナキンラが CAPS の標準治療と記載されている (但し未承認薬)。

2) *自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患* 近藤直美他編 クリオピリン関連周期熱症候群 pp73-77. アナキンラが CAPS の標準治療と記載されている (但し未承認薬)。

3) *小児の発熱 A to Z* 原寿郎編 CAPS pp215-217. アナキンラが CAPS の標準治療と記載されている (但し未承認薬)。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) American college of Rheumatology WEB サイトでの CAPS の説明及び治療法が記載されており、標準治療のひとつとしてアナキンラが記載されている。

[http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Patients/Diseases_And_Conditions/Cryopyrin-Associated_Autoinflammatory_Syndromes_\(CAPS\)_\(Juvenile\)/](http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Patients/Diseases_And_Conditions/Cryopyrin-Associated_Autoinflammatory_Syndromes_(CAPS)_(Juvenile)/)

2) Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) WEB サイトに CAPS の説明及び治療法が記載されており、標準治療の1つとしてアナキンラが記載されている。

http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/information/UK/13_3.htm

<日本におけるガイドライン等>

現在のところ記載なし。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

特になし。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 以下の理由から、要望効能はクリオピリン関連周期熱症候群とする。

- ・EMAにて、クリオピリン関連周期熱症候群全てで承認されている。
- ・本邦ですでに承認されている類薬カナキヌマブの効能・効果がクリオピリン関連周期熱症候群であり、アナキンラの作用機序において同様の効果が期待できるため。

<要望用法・用量について>

1) 以下の理由から、要望用法・用量は「アナキンラ 1回 1-2 mg/kg/日を皮下投与する。ただし CINCA/NOMID の重症例では、全身の炎症をコントロールするために必要な用量として 8 mg/kg/日まで漸増可能である。」と記載した。

・上記の用法は、アメリカで認められた用法・用量であり、本邦でも欧米と同様に本剤が使用できることが望ましい。

・乳児期に炎症をコントロールするために必要なアナキンラ用量は、5-10 mg/kg/day に至ることが知られている。臓器障害の予防のためには、不可逆的に症状が固定するまでに治療をしっかりおこなうことが重要であり、アメリカで記載されている 8 mg/kg/day まで漸増可能であるという文言を追加した。

<臨床的位置づけについて>

1) CAPS の病因は遺伝子変異に伴うものであり、抗 IL-1 製剤は対症療法にすぎず、中止により再燃を起こすことが知られている。さらに、抗 IL-1 製剤登場までの CAPS に対する各種治療薬（副腎皮質ホルモン・各種免疫抑制薬）が十分な有効性を持たなかった経験よ

り、生涯にわたる抗 IL-1 製剤が必要である。

2) 本邦では、抗 IL-1 製剤として、カナキヌマブが承認されている。しかし有害事象、また抗体製剤のため抗カナキヌマブ抗体の出現等による有効性の減弱という事態が現れた場合、本邦では代替となる抗 IL-1 製剤がないため、該当 CAPS 患者の治療は困難を極める事が推定される。一方で、欧米においては、抗 IL-1 製剤としてカナキヌマブに加え、アナキンラ、リロナセプトが存在し、治療選択の多様性が担保されている。本邦 CAPS 患者にも、治療選択の多様性を要し、アナキンラの承認が望まれる。

3) 抗体製剤のため、中枢神経系への移行が比較的不良で、特に最重症型の CINCA/NOMID において臨床的に中枢神経系の炎症を抑制するために必要なカナキヌマブが大量を要する場合がある。これは高価なカナキヌマブ（薬価：150mg 1 バイアル約 143 万円）を考えたときに医療経済的にも問題となる。中枢神経系の炎症が高度な CAPS 症例において、アナキンラは新しい治療選択肢を提供することとなる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) カナキヌマブ承認されており、CAPS 患者数の少なさから考えて、CAPS 患者に対するアナキンラ皮下投与の安全性、忍容性を検討する多施設共同オープンラベル試験は実施困難と考える。

本邦におけるこれまで使用実績調査報告をもって、本邦におけるアナキンラ CAPS 治療における安全性・忍容性の担保を行う。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

1. Moll, M. and J.B. Kummerle-Deschner, Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders. Clin Immunol, 2013. 147(3): p. 242-75.
2. Sibley, C.H., N. Plass, J. Snow, E.A. Wiggs, C.C. Brewer, K.A. King, C. Zalewski, H.J. Kim, R. Bishop, S. Hill, S.M. Paul, P. Kicker, Z. Phillips, J.G. Dolan, B. Widemann, N. Jayaprakash, F. Pucino, D.L. Stone, D. Chapelle, C. Snyder, J.A. Butman, R. Wesley, and R. Goldbach-Mansky, Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. Arthritis Rheum, 2012. 64(7): p. 2375-86.
3. Kummerle-Deschner, J.B., P.N. Tyrrell, I. Koetter, H. Wittkowski, A. Bialkowski, N. Tzaribachev, P. Lohse, A. Koitchev, C. Deuter, D. Foell, and S.M. Benseler, Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. Arthritis Rheum, 2011. 63(3): p. 840-9.
4. Goldbach-Mansky, R., Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. Curr Rheumatol Rep, 2011. 13(2): p. 123-31.

5. Neven, B., I. Marvillet, C. Terrada, A. Ferster, N. Boddaert, V. Couloignier, G. Pinto, A. Pagnier, C. Bodemer, B. Bodaghi, M. Tardieu, A.M. Prieur, and P. Quartier, Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*, 2010. 62(1): p. 258-67.
6. Miyamae, T., Y. Inaba, G. Nishimura, M. Kikuchi, T. Kishi, R. Hara, U. Kaneko, T. Shinoki, T. Imagawa, and S. Yokokta, Effect of anakinra on arthropathy in CINCA/NOMID syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2010. 8: p. 9.
7. Lepore, L., G. Paloni, R. Caorsi, M. Alessio, D. Rigante, N. Ruperto, M. Cattalini, A. Tommasini, F. Zulian, A. Ventura, A. Martini, and M. Gattorno, Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr*, 2010. 157(2): p. 310-315 e1.
8. Goldbach-Mansky, R., N.J. Dailey, S.W. Canna, A. Gelabert, J. Jones, B.I. Rubin, H.J. Kim, C. Brewer, C. Zalewski, E. Wiggs, S. Hill, M.L. Turner, B.I. Karp, I. Aksentijevich, F. Pucino, S.R. Penzak, M.H. Haverkamp, L. Stein, B.S. Adams, T.L. Moore, R.C. Fuhlbrigge, B. Shaham, J.N. Jarvis, K. O'Neil, R.K. Vehe, L.O. Beitz, G. Gardner, W.P. Hannan, R.W. Warren, W. Horn, J.L. Cole, S.M. Paul, P.N. Hawkins, T.H. Pham, C. Snyder, R.A. Wesley, S.C. Hoffmann, S.M. Holland, J.A. Butman, and D.L. Kastner, Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med*, 2006. 355(6): p. 581-92.
9. Lovell, D.J., S.L. Bowyer, and A.M. Solinger, Interleukin-1 blockade by anakinra improves clinical symptoms in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum*, 2005. 52(4): p. 1283-6.
10. Hawkins, P.N., H.J. Lachmann, E. Aganna, and M.F. McDermott, Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(2): p. 607-12.