（別添様式１－１）

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

1．要望内容に関連する事項

| | | |
|---|---|---|
| 要望者（該当するものにチェックする。） | ☑学会<br>（学会名；日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会、厚生労働科学研究「自己免疫疾患に関する調査研究」研究班）<br>☐患者団体<br>（患者団体名；　　）<br>☐個人<br>（氏名；　　） | |
| 要望する医薬品 | 成分名（一般名） | アナキンラ |
| | 販売名 | キネレット（100mg/0.67ml、皮下注用シリンジ） |
| | 会社名 | Swedish Orphan Biovitrum 社（Sobi 社） |
| | 国内関連学会 | 日本リウマチ学会・日本小児リウマチ学会<br>（選定理由）<br>日本リウマチ学会が主たる要望学会であるが、日本小児リウマチ学会も成人スチル病の一部に相当する小児期発症の本疾患（若年性特発性関節炎）を共通に扱っているため、関連学会として選定した。 |
| | 未承認薬・適応外薬の分類（必ずいずれかをチェックする。） | ☑未承認薬　　☐適応外薬 |
| 要望内容 | 効能・効果（要望する効能・効果について記載する。） | 成人スチル病（成人スティル病） |
| | 用法・用量（要望する用法・用量について記載する。） | 体重 50kg 以上：100 mg/日<br>体重 50kg 未満：1-2 mg/kg/日<br>を皮下注射する。 |

| | | |
|---|---|---|
| | 備　　考 | □小児に関する要望<br>（該当する場合はチェックする。） |
| 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。） | 成人スチル病　約　4,760 人<br>「難病情報センター（http://www.nanbyou.or.jp/entry/132）；一般利用者向け、(http://www.nanbyou.or.jp/entry/282)；医療従事者向け」より、<br>「2011 年に厚生労働省の自己免疫疾患に関する調査研究班が日本全国で調査した最新の報告では、日本には 4,760 名の成人スチル病の患者がいると推定しており、人口 10 万人当たり 3.9 人の有病率であることが示された。」と記載されており、これら患者が本申請薬の適応対象と考え上記の患者数を算出した。 | |
| 国内の承認内容（適応外薬のみ） | なし | |
| 「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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な１つにチェックする。） | １．適応疾病の重篤性<br>☑ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）<br>□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<br>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患<br>（上記の基準に該当すると考えた根拠）<br>自己免疫疾患に属する成人スチル病、全身型若年性関節炎（以下；全身型若年性特発性関節炎）は、小児、成人の区別なく、多彩な臓器症状（皮膚、関節、心臓、腎臓、漿膜、神経、血管等）と炎症所見 を呈し、早期診断、早期治療が重要である。治療が遅きに失すると死亡あるいは重篤な結果（血球貪食症候群、腎不全、多臓器不全）に至ることから、重篤性の区分はア（生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患））と判断した。<br><br>２．医療上の有用性<br>□ア 既存の療法が国内にない<br>□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<br>☑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<br>（上記の基準に該当すると考えた根拠）<br>成人スチル病は、病態の中心としてインターロイキン（IL）-6 や IL-1 などの炎症性サイトカインが関わると考えられており、患者の 40%程度が | |

| | |
|---|---|
| | 治療に抵抗して死亡率が高く、または重い障害を残すような難治性病態を特徴とする。<br>本邦では、治療の主体は副腎皮質ステロイド薬であるが効果が不十分な場合、これらサイトカインをターゲットとした生物学的製剤であるトシリズマブ（TCZ）（抗ヒト IL-6 受容体抗体）を使用し、さらに効果不十分な場合にカナキヌマブ（CAN）（抗 IL-1β抗体）を使用することが公知の治療として広く用いられている。しかしながら、特に TCZ は蛋白製剤であり、アナフィラキシーショックを含む Infusion reaction(薬剤投与に伴う 24 時間以内に発現する発熱、頭痛、蕁麻疹、ショックなどの副作用)が生じる可能性があり、全身型若年性特発性関節炎症例（成人スチル病の小児期発症のパターン）に対する TCZ 投与時の infusion reaction 発現頻度は 6.95%と他疾患に対する投与時と比し著しく高いことが知られている[1,2]。このため、臨床上使用できない症例が少なからず存在し、そのような症例では、本邦では CAN 一択となるのが現状である。さらに、CAN への有害事象、また抗体製剤のため抗 CAN 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、該当患者の治療は困難を極める事が危惧される。<br>一方、海外の教科書[3]や欧州リウマチ学会、アメリカリウマチ学会[4]では成人スチル病において症状が強い場合、アナキンラを最初から使うことを推奨しており、TCZ や CAN はアメリカリウマチ学会によるとアナキンラや副腎皮質副腎皮質ステロイド薬が効果不十分の場合に推奨されている[3]。<br>本剤の適応により成人スチル病の生命予後は改善し、患者の QOL の向上にも多大に貢献していることから、医療上の有用性は高いと判断した（区分 ウ）。 |
| 追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力 | ☑可　　☐不可<br>必要に応じ使用後実態調査の協力は可能である。 |
| 備　考 | |

2．要望内容に係る欧米での承認等の状況

| | |
|---|---|
| 欧米等 6 か国での承認状況 | ☐米国　☑英国　☑独国　☑仏国　☐加国　☑豪州<br>〔欧米等 6 か国での承認内容〕欧州・豪州では適応承認があり、米国では標準的治療として推奨実施されている。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 欧米各国での承認状況 | |
| | 米国 | 販売名（企業名） | 承認なし |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 英国<br>独国<br>仏国<br><br>参考資料[5] | 販売名（企業名） | KINERET(Swedish Orphan Biovitrum AB) |
| | | 効能・効果 | ①関節リウマチ<br>②クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）<br>③中等度から高度の疾患活動性（NSAID、副腎皮質ステロイド薬抵抗例など）を有するスチル病（全身型若年性特発性関節炎、成人スチル病を含む。）<br>上記適応について乳児では、8 か月以上、10kg 以上に限る。 |
| | | 用法・用量 | ①通常、成人では 1 日 1 回 100 ㎎を皮下注射する。<br>②全年齢で以下の用量で使用する。軽症例：1 日 1 回 1-2mg/kg の皮下注から開始し、維持量とする。重症例（Muckle-Wells 症候群、新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）/慢性乳児神経皮膚間接症候群（MWS））：1 日 1 回 1-2mg/kg の皮下注から開始し、反応をみて通常 1 日 1 回 3-4mg/kg（最大 6 ㎎/kg）の皮下注まで増量維持する。<br>③1 日 1 回、体重に合わせ下記用量を皮下注する。<br>体重：>50kg: 100mg/日<br>体重：50kg 未満: 1-2mg/kg/日 |
| | | 備考 | １．上記適応疾患に経験のある専門医のもとで開始、使用すること。<br>２．年齢に関する注意事項。<br>65 歳以上：用量の調整は必要ない。ただし②③についての有効な検討はない。<br>小児について（18 歳未満）：8 か月未満の小児における検討はない。①について有 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 効な検討はない。③小児において効果不十分な場合 4 ㎎/kg まで増量できる（最大 100 ㎎）<br>３．肝機能障害・腎機能障害に関する注意事項：用量の調整は必要ない。<br>４．禁忌：本剤の内容物（無水クエン酸、<br>塩化ナトリウム、エデト酸二ナトリウム二水和物、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウム）の皮下注で過敏症のある患者。末梢血好中球絶対数（ANC）が 1,500/μL 未満の患者。<br>５．使用上の注意<br>a.アレルギー反応<br>アナフィラキシー反応、アレルギー反応（蕁麻疹、丘疹）が稀に報告されている。<br>b.肝機能障害<br>本剤投与開始 1 か月間のうちは定期的な肝機能検査を実施すること。<br>c.感染症<br>使用前に、結核、肝炎ウイルススクリーニング検査を実施すること。<br>d.好中球減少症<br>開始前に好中球数を評価し、治療開始から 6 か月間は毎月、以後は 4 半期毎に好中球数を評価すること。<br>e.肺合併症<br>市販後調査で全身型若年性特発性関節炎患者において間質性肺炎、肺高血圧症の発症が報告されているが本剤との因果関係は確立されていない。<br>f.免疫抑制<br>悪性腫瘍合併患者への治療は研究されていない。<br>g.悪性腫瘍<br>リウマチ患者は一般集団に比較し悪性リンパ腫の合併頻度が高い（2-3 倍）が、本剤とプラセボで比較した治験では本剤に |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | よる悪性腫瘍の合併率の上昇は認めなかった。<br>h.ワクチン接種<br>本剤とプラセボとを比較した治験（n=126）では破傷風ジフテリアワクチン接種による抗体価には差を認めなかった。他の不活化ワクチンでの検討はない。<br>また、生ワクチンについては有効なデータはないが、生ワクチンによる感染の恐れがあるため、本剤投与中の生ワクチンの使用は控えること。<br>i. 他の生物学的製剤との併用<br>エタネルセプトや他の TNF-α アンタゴニストとの併用は推奨されない。<br>j. 妊娠、及び授乳<br>動物実験はなく、妊娠中の女性におけるアナキンラの使用については限られた報告しかないため、妊娠中の本剤の使用は避けることが望ましい。<br>母乳中の排泄の検討は不明なため母乳育児中の本剤の使用は控える。 |
| | 加国 | 販売名（企業名） | 承認なし |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 豪州<br><br>参考資料[6] | 販売名（企業名） | KINERET (A Menarini Australia Pty Ltd) |
| | | 効能・効果 | ①関節リウマチ<br>②クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）<br>③全身型若年性特発性関節炎<br>上記適応について乳児では、2 歳以上、10kg 以上に限る。 |
| | | 用法・用量 | ①通常、成人では 1 日 1 回 100 ㎎を皮下注射する。<br>②全年齢で以下の用量で使用する。軽症例：1 日 1 回 1-2mg/kg の皮下注から開始 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | し、維持量とする。重症例（Muckle-Wells 症候群、新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）/慢性乳児神経皮膚間接症候群（MWS））: 1 日 1 回 1-2mg/kg の皮下注から開始し、反応をみて通常 1 日 1 回 3-4mg/kg（最大 6 ㎎/kg）の皮下注まで増量維持する。<br>③1 日 1 回、2mg/kg/日（最大 100 ㎎/回） |
| | | 備考 | 欧州と同様のため省略。 |

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。）

☑ 米国　☐ 英国　☐ 独国　☐ 仏国　☐ 加国　☐ 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に下線） | |
|---|---|---|
| 米国 | ガイドライン名 | 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications.[4] |
| | 効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所） | 重症度が高い全身型若年性特発性関節炎（臨床評価スケール点数：5 点以上（軽症 0 点：最重症 10 点）、罹患関節数 5 個以上）の症例では初期治療としてアナキンラを選択し、病勢が継続した場合は追加治療として CAN または TCZ、MTX、レフノルミド、TNF-α阻害剤を投与する。中等度疾患活動性症例では副腎皮質ステロイド薬単剤による加療を初期治療とし、軽度疾患活動性症例では NSAIDs を選択するが、いずれの場合も病勢が継続した場合には追加治療としてアナキンラを選択し、さらに病勢が続く場合に CAN または TCZ、MTX、レフノルミド、TNF-α阻害剤を投与する。 |
| | 用法・用量 | 具体的な用法・用量についての記載は無 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | （または用法・用量に関連のある記載箇所） | い。 |
| | | ガイドラインの根拠論文 | ・Ann Rheum Dis 2011; 70:747-54 [7]<br>・Arthritis and Rheum. 2011;63:545-55 [8]<br>・Rheumatol Int 2012; 32:3525-30 [9] |
| | | 備考 | 「成人スチル病 診療ガイドライン 2017 年版［10］」の序文に記載されている通り、海外には ASD のガイドラインは存在しないため、成人スチル病と同様の病態である全身型若年性特発性関節炎に対するアメリカリウマチ学会からの recommendation を上記に記載した。 |
| | 加国 | ガイドライン名 | なし |
| | | 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 | |

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＞

国内外の公表文献についてはPubMedを使用し、以下の検索式で検索後、制限条件（Limits：Clinical trial）で絞込んだ。

文献検索（PubMed）（～2019年5月16日現在）

"still's disease, adult-onset"[MeSH Terms] OR ("still's"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "adult-onset"[All Fields]) OR "adult-onset still's disease"[All Fields] OR ("adult"[All Fields] AND "onset"[All Fields] AND "still"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "adult onset still disease"[All Fields] AND anakinra 134件 >> Clinical trial 4件

該当した4件の他、2010年以降に発表された論文で国内外のガイドラインやreviewに引用されている中心に、4件を以下に記載した。

（1） Nordstrom D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. The Journal of rheumatology. 2012;39(10):2008-11. (スウェーデン)[11]

試験デザイン： 多施設ランダマイズドコントロールトライアル（オープン法）

対象： 成人スチル病（全例 10mg/日以上の副腎皮質ステロイド薬投与あり）/22 例/平均 39 歳

方法：22 例を抗リウマチ薬（DMARD）群 10 例、アナキンラ群 12 例に分け 4 週、8 週、24 週の時点で評価した。

投与量（使用剤形/投与経路/用法・用量）： 100 ㎎/日 皮下注

主要評価項目：8 週間時点での寛解率、血液検査値

結果：アナキンラ群でより寛解が達成された（寛解率アナキンラ群 vs DMARD 群：4 週時 50% vs 30%、8 週 58%vs50%、24 週 50% vs 20%）。両群において副腎皮質ステロイド薬の使用量の減量ができたが有意差は認めなかった。

安全性評価（有害事象の評価）：3 例（アナキンラ群 1 例、DMARD 群 2 例）にスチル病の急性増悪を認めた。アナキンラ群の 7 例の投与部の局所反応を認めたが局所反応による離脱症例はなかった。

結語：アナキンラは DMARD に比べ有効であり、特に遠隔期においてその差は認められた。

（2） Ortiz-Sanjuan F, Blanco R, Riancho-Zarrabeitia L, Castaneda S, Olive A, Riveros A, et al. Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review. Medicine. 2015;94(39):e1554. （スペイン）[12]

試験デザイン： 多施設後方視的横断調査

対象： 成人スチル病（既存治療抵抗例も含む）/41 例/平均 34.4±14 歳

投与量（使用剤形/投与経路/用法・用量）： 100 ㎎/日 皮下注

主要評価項目：臨床症状、血液検査値

結果：中央値 16 か月の後方視的横断調査を行った。アナキンラ使用後 1 年の時点で、関節・皮膚症状は 41.5%→7.3%、発熱は 78%→14.6%、貧血 56%→9.8%、へ減少し、血液検査値は劇的な改善を認めた。副腎皮質ステロイド薬使用量は平均 20 ㎎/日→5mg/日へ減量していた。

安全性評価（有害事象の評価）：最も多い副反応は皮膚症状 8 例、軽度好中球減少 3 例、筋症状 1 例、感染症は 5 例だった。

結語：アナキンラは既存治療不応例に対しても血液所見、臨床所見ともに即効性に改善を認める治療薬である。

（3） Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, Costedoat Chalumeau N, Amoura Z,

Sellam J, et al. Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. Arthritis care & research. 2013;65(5):822-6. （仏）[13]

試験デザイン： nationwide survey を用いた後方視的検討

対象（疾患名/症例数/年齢）： 副腎皮質ステロイド薬に治療抵抗性を示す成人スチル病/ 28 例/ 平均 40.3 歳

投与量：100 ㎎/日、皮下注

結果： 平均 23 か月間の後方視的横断研究で、3 例が完全寛解のためアナキンラを中止し、16 例がアナキンラを使用しながら寛解を維持できた。アナキンラを継続不可だった症例は 12 例だった（2 例：反応不十分、4 例：寛解後の再燃のため、2 例：副反応のため、1 例：妊娠希望の為）。

結語： 副腎皮質ステロイド薬に治療抵抗性を示す成人スチル病に対してアナキンラは有効かつ忍容性が高く、有害事象は軽度と評価された。

（4） Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini L, Baldissera E, Bartoloni E, et al. Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicentre Retrospective Observational Study. Front Pharmacol. 2017;8:369. (伊) [14]

試験デザイン： 多施設後方視的横断研究

方法：臨床的、血清学的特徴、および併用治療に関するデータを、イタリアの 18 施設の成人スチル病患者から、開始時、3、6、12 ヶ月後に横断的に収集された。

対象（疾患名/症例数/年齢）： アナキンラ投与をしている成人スチル病/ 140 例/ 平均 37.4±16.1 歳

投与量：100 ㎎/日、皮下注

結果：アナキンラ介入前と比較して、12 か月時点でアナキンラは臨床症状（発熱、発疹、肺炎、心膜炎、胸膜炎、のどの痛み、リンパ節症、肝腫、筋肉痛、関節炎およびマクロファージ活性化症候群）と検査所見を有意に（$p < 0.0001$）低下させた。アナキンラ治療後 3 ヵ月時点で平均プレドニゾロン投与量は、介入前よりも有意に低く（8.8 vs 77.6 mg /日; $p < 0.0001$）、6 ヵ月および 12 ヵ月でそれぞれ 5.2mg および 3.4 mg /日に減少した。アナキンラの継続投与を必要とする患者の割合は、1 年後：69.2%、3 年後（平均治療期間）：49.3%だった。4 例で CAN に切り替えられた。平均 3 年間の追跡調査期間中にアナキンラを中止した 71 人の患者（50.7%）のうち、28.1%が完全寛解のため中止し、4.7 年後の平均追跡調査では、20 人中 19 人がまだ寛解しており、(1 人がアナキンラを再開した)、有害事象によって 33.8%が副反応で、22.5%が一次無効、15.4%が二次無効によって中止された。

安全性評価（有害事象の評価）： 副反応を認めた 47 例中、皮膚反応が 40 例、感染症が 7 例だった。

結語： IL-1 阻害薬は成人スチル病に対して安全性が高い有効な治療であるが副反応として局所皮膚症状を認めることに留意する必要がある。

＜薬物動態試験等に係る公表文献＞

(1)　Urien S, Bardin C, Bader-Meunier B, Mouy R, Compeyrot-Lacassagne S, Foissac F, et al. Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes. BMC pharmacology & toxicology. 2013;14:40.　（仏国）[15]

方法： アナキンラの臨床治験 Phase II B

対象（疾患名/症例数/年齢）: 全身型若年性特発性関節炎や他の自己炎症性疾患/全 87 例（うち全身型若年性特発性関節炎は 22 例）/ 8 か月~21 歳

投与量（使用剤形/投与経路/用法・用量）: 2mg/kg/日（最大 100 ㎎）/皮下注、自己炎症性疾患患者に対しては 2-10mg/kg/日を投与した。

主要評価項目： 全身型若年性特発性関節炎患者の血中の CRP 濃度変化、血漿のアナキンラ濃度。

結果：炎症（CRP 値）を抑えるためにはアナキンラは血漿 0.4mg/L 濃度が必要であり体重当たり必要量が変わる。

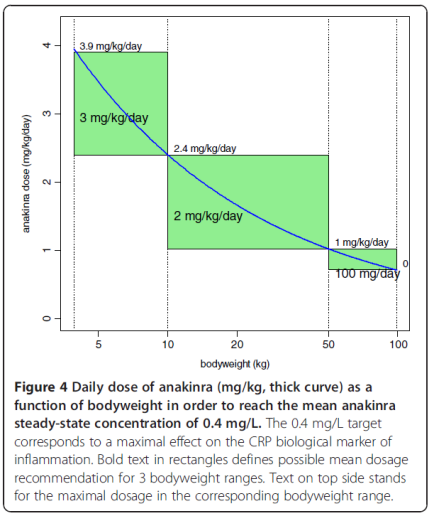



**Figure 4 Daily dose of anakinra (mg/kg, thick curve) as a function of bodyweight in order to reach the mean anakinra steady-state concentration of 0.4 mg/L.** The 0.4 mg/L target corresponds to a maximal effect on the CRP biological marker of inflammation. Bold text in rectangles defines possible mean dosage recommendation for 3 bodyweight ranges. Text on top side stands for the maximal dosage in the corresponding bodyweight range.

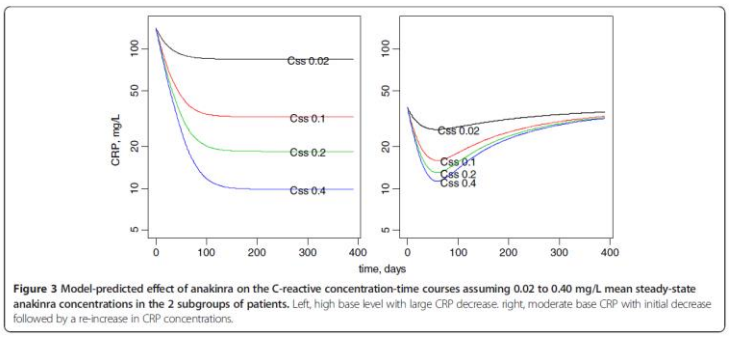



**Figure 3 Model-predicted effect of anakinra on the C-reactive concentration-time courses assuming 0.02 to 0.40 mg/L mean steady-state anakinra concentrations in the 2 subgroups of patients.** Left, high base level with large CRP decrease. right, moderate base CRP with initial decrease followed by a re-increase in CRP concentrations.

（BMC pharmacology & toxicology. 2013;14:40.）

結語：有効血中濃度（0.4 ㎎/mL）を保つために、体重：>50kg: 100mg/日、体重：10kg<,<50kg: 1-2mg/kg/日、体重：<10kg: 4mg/kg/日、（最大投与量 5 mg/kg/日　または 100 ㎎/日）を推奨する。

※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

Cochrane で“still disease AND anakinra”で検索したが Cochrane Reviews に該当するメタ・アナリシスはなかった。

以下の文献は 2018 年発表のためガイドラインでの引用はないが、アナキンラとスチル病についての使用方法、既報の臨床研究がよくまとめられているため提示する。

（1） Lyseng-Williamson KA. Anakinra in Still's disease: a profile of its use. Drugs & therapy perspectives : for rational drug selection and use. 2018;34(12):543-53.[16]

要約 : アナキンラに対する欧州での適応は、スチル病、全身型若年性特発性関節炎まで拡大された。IL-1 はこれらの疾患の全身性症状と関連しているので、IL-1 阻害剤であるアナキンラによる標的治療が報告されている。 スチル病および全身型若年性特発性関節炎の患者を対象とした臨床試験で、アナキンラによる治療は臨床的寛解/奏効を達成し、全身症状および検査値の急速かつ持続的な改善をもたらすこと、副腎皮質ステロイド薬および抗リウマチ薬の減量できることが明らかにされている。スチル病、全身型若年性特発性関節炎の治療におけるアナキンラの安全性プロファイルは、他の承認された適応症におけるそれと一致していた。

「欧州におけるアナキンラの投与方法について↓」

**Table 1** Administration of subcutaneous anakinra in the treatment of Still's disease in the EU [15]

| | |
|---|---|
| **What is the approved indication for anakinra?** | |
| In adults, adolescents, children and infants aged ≥8 months with a body weight of ≥ 10 kg for the treatment of Still's disease, including systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease, with active systemic features of moderate to high disease activity, or in pts continued disease activity after treatment with NSAIDs or corticosteroids | |
| Can be given as monotherapy or in combination with other anti-inflammatory and disease-modifying anti-rheumatic drugs | |
| **How is anakinra available and how should it be stored?** | |
| Availability | Ready-to-use, graduated, pre-filled single-use syringes containing 100 mg of anakinra in 0.67 mL of solution for injection (allows doses of 20–100 mg to be administered) |
| Storage | Refrigerate at 2–8 °C in the original packaging (to protect from light) |
| | May be removed from the refrigerator for 12 h at temperatures ≤ 25 °C (dispose of the syringe if it is not used by the end of this period) |
| **How should anakinra be administered in pts with Still's disease?** | |
| Pts weighing ≥ 50 kg | Dosage: 100 mg once daily |
| Pts weighing < 50 kg | Starting dosage of 1–2 mg/kg once daily (may be increased to 4 mg/kg/day in children with an inadequate response) |
| Preparation before the injection | Do not shake the syringe; allow the contents to come to room temperature (leave the syringe at room temperature for ≈ 30 min or hold it gently for a few minutes) |
| Method of administration | Subcutaneous injection in the abdomen (except for the area around the navel), top of thighs, upper outer areas of the buttocks and outer area of the upper arms |
| **How should anakinra be used in special populations?** | |
| Pts aged ≥ 65 years | No dose adjustment expected to be required |
| | Use with caution (lack of data and increased risk of infection in this population) |
| Pts with renal impairment | Mild: no dose adjustment expected to be required |
| | Moderate: use with caution |
| | Severe or end-stage renal disease: consider administration every other day |
| Pts with hepatic impairment | Mild to moderate: no dose adjustment expected to be required |
| | Severe: use with caution |
| Women who are pregnant or of child-bearing potential not using contraception | Avoid use (precautionary measure as data from the use of anakinra in pregnant women are limited) |
| Breast-feeding women | Discontinue breast-feeding during treatment (not known if anakinra is excreted in human milk) |
| **What clinically relevant drug interactions may potentially occur with anakinra?** | |
| TNF-α antagonists | Concomitant use with anakinra is not recommended (may increase risk of serious infections or neutropenia without increased clinical benefit) |
| CYP substrates with a narrow therapeutic index (e.g. warfarin and phenytoin) | Consider therapeutic monitoring of the effect or concentration of such substrates and adjust substrate dosage if warranted (increased CYP levels can result from increased levels of cytokines, such as IL-1, during chronic inflammation; anakinra could normalize CYP levels as it is an IL-1 receptor antagonist |
| Live vaccines | Do not administer concurrently with anakinra (more data required [17]) |

*CYP* cytochrome P450, *IL* interleukin, *pt* patient, *TNF* tumour necrosis factor

（Drugs & therapy perspectives：for rational drug selection and use.2018;34:543-53.(16)）

適応：成人、青年、子供および 8 ヶ月以上の年齢で体重が 10kg 以上の幼児で中等度から高度の疾患活動性の活発な全身的特徴を伴うスチル病、全身型若年性特発性関節炎 NSAID または副腎皮質ステロイド薬抵抗性を持つ上記疾患。
単剤療法として、または他の抗炎症薬や疾患修飾性抗リウマチ薬と組み合わせて投与することができる。

用量：1 日 1 回、体重に合わせ下記用量を皮下注する。体重>50kg: 100mg/日、体重 50kg 未満： 1-2mg/kg/日（小児では不応例に対して 4mg/kg まで増量可能）
併用禁忌・注意薬：TNF-α 阻害薬；臨床上の有益性を増やさずに重症感染症または好中球減少症のリスクを高める可能性があり併用は推奨されない。生ワクチン；アナキンラと同時に投与は行わない（より多くのデータの検討が必要）

「使用上の特別な注意喚起↓」

**Table 4** Special warnings and precautions related to the use of subcutaneous anakinra in the treatment of Still's disease in the EU [15]

| | |
|---|---|
| **What precautions should be taken to alleviate injection-site discomfort and reactions?** | |
| Before the injection | Inject at alternating injection sites |
| | Cool the injection site with cold packs; allow the pre-filled syringe to reach room temperature or hold it i one's hand for a few minutes |
| After the injection | Cool the injection site with cold packs and apply topical corticosteroids/antihistamines |
| **What precautions should be taken with regard to infections?** | |
| Active infection at initiation | Do not start treatment with anakinra until infection is resolved |
| Serious infection develops | Monitor carefully if anakinra is continued (data regarding discontinuing/continuing anakinra during seri- ous infections in pts with Still's disease are limited) |
| Tuberculosis | Screen pts for latent tuberculosis before initiating anakinra, taking medical guidelines into account |
| Reactivation of hepatitis B | Screen for viral hepatitis before initiating anakinra, taking medical guidelines into account |
| **What precautions should be taken with regard to the risk of hepatic events?** | |
| Monitor liver function | Consider routine monitoring of hepatic enzymes during the first month of anakinra treatment (increases i hepatic enzymes and acute hepatitis have reported in pts with Still's disease, predominantly during the first month of treatment) |
| | Monitoring is especially important in pts with pre-dosing factors for hepatic events or who develop liver dysfunction symptoms |
| **What precautions should be taken with regard to the risk of neutropenia?** | |
| Monitor ANCs | Assess prior to starting treatment, monthly during the first 6 months of treatment, then quarterly |
| | Do not initiate anakinra in pts with neutropenia |
| Pts with neutropenia | ANC < $1.5 \times 10^9$/L prior to starting treatment: do not initiate anakinra |
| | ANC < $1.5 \times 10^9$/L during treatment: monitor ANCs closely and discontinue anakinra |
| **What other special warnings/precautions pertain to the use of anakinra?** | |
| Allergic and hypersensitivity reactions | Pts with hypersensitivity to anakinra, any excipient in the injection solution or *Escherichia coli*-derived proteins prior to starting treatment: use of anakinra is contraindicated |
| | Pts with severe allergic reactions during treatment: discontinue anakinra |
| Immunosuppression | Pts with pre-existing malignancy: use of anakinra is not recommended (lack of data) |

*ANC* absolute neutrophil count, *pts* patients

（Drugs & therapy perspectives：for rational drug selection and use.2018;34:543-53. [16]）

上記表の解説については「2．要望内容に係る欧米での承認等の状況」で記載した内容と重複するため省略した。

（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など＞

[Oxford Textbook of Rheumatology 4th ed. R.A.Watts. et. al.][17]に記載されている文章を引用した。

P498 " Consistent with the suggestion that AOSD may also represent a disorder that is primary mediated through IL-1ß, striking and immediate clinical benefits were described in a small cohort of patients with treatment-resistant AOSD following the introduction of anakinra." 「成人スチル病（AOSD）が IL-1β による疾患であるという示唆を裏付けるように、治療抵抗性の AOSD を有する患者の小規模コホートにおいて、アナキンラの導入後に顕著かつ即時の臨床的利益が報告されている。」と記載されている。

P791 "anakinra, an IL-1 receptor antagonist, has been remarkably successful in more than a dozen patients, including those that failed to respond to anti-TNF-

α agent. The response to anakinra has been dramatic and resulted in corticosteroid-sparing effects. Sometimes, improvement has occurred within a day. Responders to anakinra flare promptly on discontinuation. 「IL-１受容体拮抗薬であるアナキンラは、抗ＴＮＦ-α 剤に反応しなかった症例を含め、多くの患者に驚くほど成功している。 アナキンラに対する反応は劇的であり、副腎皮質ステロイド薬減量効果をもたらしている。時折、改善は 1 日以内に認めることもある。ただし、アナキンラの中止後には再燃することがある。」と記載されている。

＜日本における教科書など＞

1)リウマチ病学テキスト（日本リウマチ学会編） 改訂第 2 版 [18]

p135 「成人スチル病の治療」の項目において:「副腎皮質ステロイド薬治療が中心であり、重症度に応じて投与量を調節するが、免疫抑制薬の併用が必要なこともある。本疾患は比較的まれな疾患であり、経過も多様であることから、厳密な臨床試験が行いにくい」生物学的製剤についての記載:「本邦の調査では高 IL-6 受容体抗体トシリズマブの奏効率が高かった。海外では IL-1 受容体拮抗薬であるアナキンラや高 IL-1β 抗体である CAN などが AOSD（成人スチル病）に著効すると報告されている」と記載されている。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

①成人スチル病

＜海外におけるガイドライン等＞

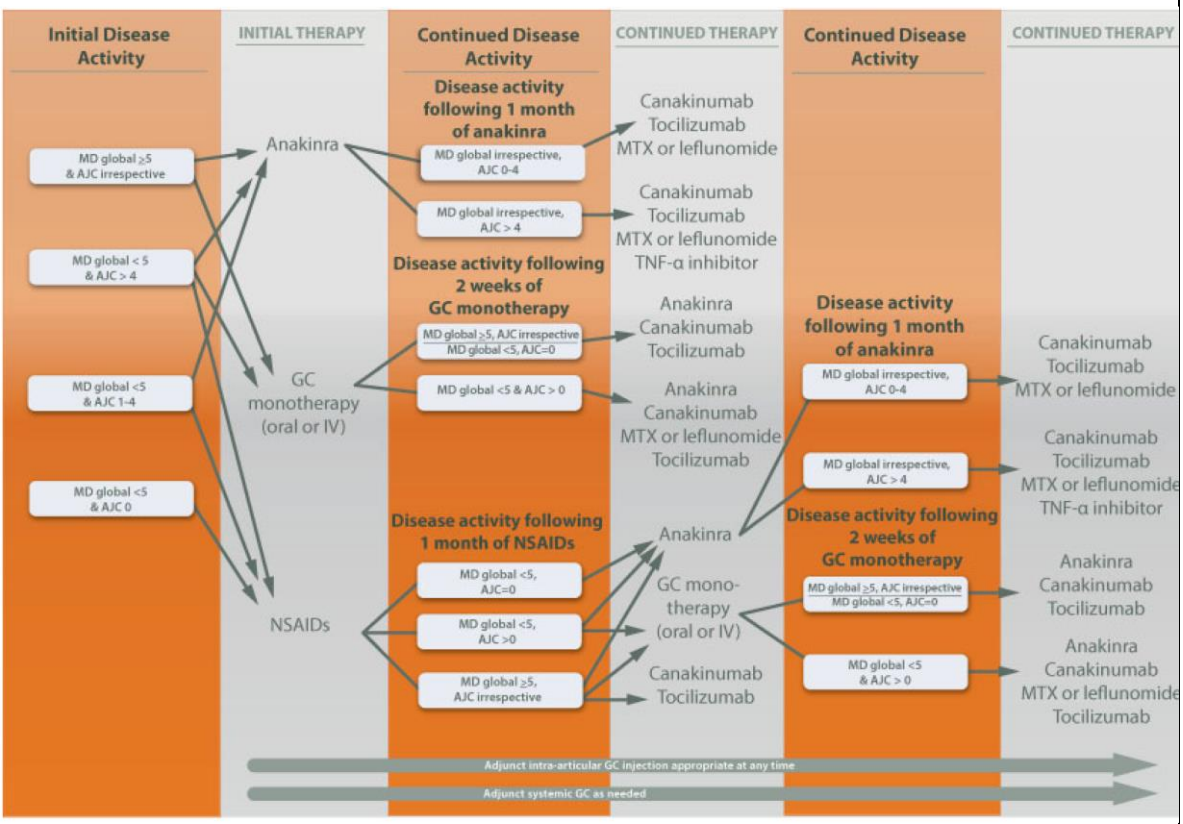
成人スチル病のガイドライン、recommendation などは見当たらなかった。

「成人スチル病　診療ガイドライン　2017 年版 [10]」の序文に、「成人スチル病は，日本に 5,000 人程度の罹患者がいると推定されている稀少疾患で指定難病である．世界的にみても稀少疾患であり，治療法に関してランダム化比較試験（RCT）のようなエビデンスレベルの高い報告はない．そのため，海外も含めて ASD のガイドラインは存在せず，治療に関しては経験的に行われるレベルであった」と記載されている。

このため、成人スチル病ガイドラインではないが同様の病態である全身型若年性特発性関節炎に対するアメリカリウマチ学会の recommendation を以下に提示した。

Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis and rheumatism. 2013;65(10):2499-512. [4]

疾患活動性が高い症例では初期治療としてアナキンラを選択し、病勢が継続した場合は追加治療として CAN または TCZ、MTX、レフノルミド、TNF-α阻害剤を投与する。中等度疾患活動性症例では副腎皮質ステロイド薬単剤による加療を初期治療とし、軽度疾患活動性症例では NSAIDs を選択するが、いずれの場合も病勢が継続した場合には追加治療としてアナキンラを選択し、さらに病勢が続く場合に CAN または TCZ、MTX、レフノルミド、TNF-α阻害剤を投与する。




（Arthritis and rheumatism. 2013;65(10):2499-512.）[4]

＜日本におけるガイドライン等＞

ガイドライン名：成人スチル病　診療ガイドライン　2017 年版［10］

学会名：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業・自己免疫疾患に関する調査研究班

「CQ22　IL-1 阻害薬は成人スチル病に対して有用か？▶IL-1 阻害薬は治療抵抗性の成人スチル病に対して有用な治療薬の選択肢として推奨する（「弱い」実施することを提案する）」と記載されているがアナキンラに限定した記載は無い。

（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

本邦での臨床成績、使用実態について「医中誌」を用いて、「アナキンラ AND 全身型若年性特発性関節炎」「アナキンラ AND スチル病 or スティル病 or Still 病」で検索を行った。

結果、本邦での本申請薬の臨床使用報告、臨床試験報告は見当たらなかった。

（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・効果とも成人スチル病において妥当と考えられる。

・European Medicines Agency(EMA)、豪国にて、成人スチル病、全身型若年性特発性関節炎で承認されている。[5,6]

・米国ではアメリカリウマチ学会（ACR）の推奨の下[4]、既に多くの実績があり、現在承認獲得に向けた“A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Anakinra in the Treatment of Still's Disease (S 若年性特発性関節炎 and AOSD) (anaSTILLs)” https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03265132 が進行中である。

・海外では申請疾患に対して副腎皮質ステロイド薬の次もしくは、重症度が高い症例では第一選択の治療選択肢として扱われ、良好な治療成績が報告されている。[11-16]

・アナキンラは忍容性が高く、本邦で現在使用されている TCZ に比較し、重篤な副作用が少ないことが報告されている。[3]

＜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「体重 50kg 以上：100 mg/日・体重 50kg 未満：1-2 mg/kg/日とし皮下注射する」とする。

・上記用量は EMA、豪州、米国で認められた用法・用量[4-6, 11-16]であり、本邦でも同様に本剤が使用できることが望ましい。

＜臨床的位置づけについて＞

成人スチル病は生命に関わる重篤な疾患であるが、適切な生物学的製剤が効いた場合、進学・就職など日常生活を送れるまで状態は回復する。このためには炎症活動期早期に適切なサイトカインをターゲットとした生物学的製剤の使用の重要である。

アナキンラの臨床的位置づけとしては海外では初期治療薬として単剤投与または併用で有効な報告がある。また、副腎皮質ステロイド薬抵抗例に対する治療薬として推奨されている実績がある[12,13]。このため、アナキンラが承認された場合、成人スチル病に対して以下の様に治療プランが変わっていくことを想定している。

「現在の該当疾患に対する本邦での一般的な治療」

①全例初期治療として副腎皮質ステロイド薬による治療（メチルプレドニゾロンパルス療法も含む）を行う→②不応例に対しては TCZ を追加する→③さらに TCZ 不応例、もしくは TCZ 使用不可例、二次無効例に対しては CAN に切り替える

「アナキンラ承認後の位置づけ」

①中等～重度の該当疾患に対しては初期治療として副腎皮質ステロイド薬（メチルプレドニンパルス療法も含む）による治療、またはアナキンラの単剤もしくは併用

投与を行う→②不応例に対しては TCZ を追加する→③さらに TCZ 不応例、もしくは TCZ 使用不可例、二次無効例に対しては CAN に切り替える

激しい炎症病態のため長期にわたり生物学的製剤が必要となるが、一部の全身型若年性特発性関節炎患者ではアナキンラからの離脱例も報告されている [8-14]。また、アナキンラを急性期のみ（7 日間程度）用いた後、CAN へ切り替える治療法の試みが現在海外でされており（国際学会口演での情報)、今後はアナキンラを長期に漫然と使用するのではなく、急性期に限り使用するプロトコールの作成も可能と考えられている。その場合、医療経済的な負担を抑えつつ本該当疾患の予後の改善が達成されることが期待される。

本邦はアナキンラの使用実績がなく現時点では世界基準で治療の遅れがあるが、アナキンラの承認後は積極的にアナキンラの短期使用プロトコールの作成を行い、世界を先導する臨床研究を構築することも期待される。

4．実施すべき試験の種類とその方法案

既述のとおり、アナキンラは国外において成人スチル病に対する治療薬としての十分なエビデンス及び臨床使用実績はあるが、不足している情報として「日本人における臨床効果・副反応・安全性」を追認する必要がある。

これら情報を確認する臨床試験を実施すべきであるが、対象患者数の少なさ・重症度から考えて、他剤（TCZ や CAN）と比較した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二重盲検比較試験は実施困難と考える。

実施可能な臨床計画として、多施設共同オープンラベル試験を提案する。アナキンラを投与された対象患者の開始時、3、6、12 か月後の寛解率、臨床症状、血液検査値の改善度の評価が必要十分と考える。

5．備考

欧州では SOBI 社が製造・販売を一手に握っているが、SOBI 社は日本国内に自身の開発・製造・販売拠点、ないしは協力相手を有しておらず、SOBI 社が本邦での臨床開発・承認申請を直接実施することは考えにくい。

このため、本邦での開発に協力してくれる企業を現在募集している状況である。

6．参考文献一覧

1) 中外製薬株式会社資料：アクテムラ®点滴静注用 80mg，200mg，400mg．全例調査の最終報告「全身型若年性特発性関節炎」2014 年 8 月掲載

2) 岩田直美．難治性全身型若年性特発性関節炎の治療：生物学的製剤を中心に．小児科診療. 2015; 8:1055-61

3) Textbook of Pediatric Rheumatology 7th ed. , pp.163, 2016

4) Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy

of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis and rheumatism. 2013; 65(10):2499-512.
5) 22 February 2018.EMA/CHMP/169769/2018. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) （欧州のアナキンラ添付文書）
6) AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION – KINERET® anakinra(豪国のアナキンラ添付文書)
7) Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(5):747 - 54.
8) Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeft A, Rabinovich CE, van Rossum MA, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. Arthritis and rheumatism. 2011;63(2):545-55.
9) Hedrich CM, Bruck N, Fiebig B, Gahr M. Anakinra: a safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). Rheumatology international. 2012;32(11):3525-30.
10)「成人スチル病　診療ガイドライン2017年版」. 2017 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業・自己免疫疾患に関する調査研究班. 診断と治療社.
11) Nordstrom D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. The Journal of rheumatology. 2012;39(10):2008-11.
12) Ortiz-Sanjuan F, Blanco R, Riancho-Zarrabeitia L, Castaneda S, Olive A, Riveros A, et al. Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review. Medicine. 2015;94(39):e1554.
13) Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, Costedoat Chalumeau N, Amoura Z, Sellam J, et al. Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. Arthritis care & research. 2013;65(5):822-6.
14) Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini L, Baldissera E, Bartoloni E, et al. Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicentre Retrospective Observational Study. Front Pharmacol. 2017;8:369.
15) Urien S, Bardin C, Bader-Meunier B, Mouy R, Compeyrot-Lacassagne S, Foissac F, et al. Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with

systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes. BMC pharmacology & toxicology. 2013;14:40. （仏国）
16)Lyseng-Williamson KA. Anakinra in Still's disease: a profile of its use. Drugs & therapy perspectives : for rational drug selection and use. 2018;34(12):543-53.
17) [Oxford Textbook of Rheumatology 4th ed.] R.A.Watts. et. al. 2013. OXFORD UNIVERSITY PRESS
18) リウマチ病学テキスト（日本リウマチ学会編） 改訂第 2 版. 2016. 公益財団法人 日本リウマチ財団 教育研修委員会 編.一般社団法人 日本リウマチ学会 生涯教育委員会 編. 診断と治療社.