（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 （学会名；日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会） ☐患者団体 （患者団体名；　　） ☐個人 （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	日本小児リウマチ学会・日本リウマチ学会 （選定理由） 成人スチル病、全身型若年性特発性関節炎を共通に扱っているため
	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。）	全身型若年性特発性関節炎
	用法・用量（要望する用法・用量について記載する。）	アナキンラ１回 1-2 mg/kg/日を皮下投与する。 体重：50kg 以上: 100mg/日 体重：50kg 未満: 1-2mg/kg/日 最大投与量 5mg/kg/日 または 100 mg/日まで増量可。
	備考	☑小児に関する要望 （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。）	全身型若年性特発性関節炎　約　3,200 人 「難病情報センター（http://www.nanbyou.or.jp/entry/3946）;一般利用者向け、(http://www.nanbyou.or.jp/entry/3947)医療従事者向け」より、 若年性特発性関節炎（JIA）は小児 1 万人あたり 1 人にみられ、成人期になっても約 6 割の患者さんは通院・治療が必要な状態であり、全体としておよそ 8,000 人程度の患者がいると考えられている。「全身型」は、わが国では JIA 全体の約 30～40%を占め、最も多い病型であり、全身型では約 20%の患者が寛解せず、再燃・再発を認め、成人期まで持ちこすことが知れていている。 これら患者が本申請薬の適応対象と考え上記を算出した。
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 ☑ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐ 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 ☐ 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） 自己免疫疾患に属する全身型若年性関節炎（以下；全身型 JIA）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。 2．医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ 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 ☑ 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） 全身型 JIA 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、治療に抵抗し死亡してしまう症例や重い障害を残すことも稀でない難治性病態を特徴とする。 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、過剰な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 JIA 症例に対する 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。 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]では全身型 JIA 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ステロイド薬が効果不十分の場合に推奨されている[3]。 本剤の適応により全身型 JIA 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 承認後、必要に応じ使用後実態調査の協力は可能である。
備　考	成人スチル病（別途申請中）、全身型若年性特発性関節炎については病態が類似しているため、両疾患での適応が望ましい。

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

〔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 独国 仏国 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 ②クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS） 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。） 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。 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。 ③1 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
		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。 ２．年齢に関する注意事項。 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。 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 ㎎） 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。 ４．禁忌：本剤の内容物（無水クエン

			酸、 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。 ５．使用上の注意 a.アレルギー反応 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。 b.肝機能障害 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。 c.感染症 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。 d.好中球減少症 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。 e.肺合併症 市販後調査で全身型 JIA 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。 f.免疫抑制 悪性腫瘍合併患者への治療は研究されていない。 g.悪性腫瘍 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。 h.ワクチン接種 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。 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。 i. 他の生物学的製剤との併用 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。 j. 妊娠、及び授乳 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。 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 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 ②クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS） ③全身型若年性特発性関節炎 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。 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。 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 JIA（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（または用法・用量に関連のある記載箇所）	具体的な用法・用量についての記載は無い。
	ガイドラインの根拠論文	・Ann Rheum Dis 2011; 70:747-54 [7] ・Arthritis and rheumatism. 2011;63:545-55 [8] ・Rheumatol Int 2012; 32:3525-30 [9]

		備考	
	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）で絞込んだ結果、1件が該当した。

文献検索（PubMed）（～2019年5月6日現在）

"systemic juvenile idiopathic arthritis"　455

＋anakinra 67　>> Clinical trial　1

該当した1件を下記に記載する。本論文は多くの教科書、ガイドラインで引用されている。

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.[8]

試験デザイン：後方視的多施設分析疫学的研究（コホート研究、症例対象研究）

対象（疾患名/症例数/年齢）：全身型 JIA/ 46 例/ 中央値 7.6 歳（0.75-15.7）

方法：4 か国 11 施設に対し、全身型 JIA に初期治療としてアナキンラを投与した患者について後方視的検討を行った。

投与量（使用剤形/投与経路/用法・用量）：皮下注/ 初期投与量（中央値）；1.5mg/kg/日(1.1-2.0 mg/kg/日)・毎日投与。

主要評価項目：臨床的改善程度（血液検査所見、関節炎の数、副腎皮質ステロイド薬必要量）と副反応の有無を評価した。

結果：アナキンラ投与後からの追跡期間中央値 14.5 か月の間の評価を行った。アナキンラ単独投与群 10 例、抗リウマチ薬併用群 5 例、副腎皮質ステロイド薬剤併用群

21 例、アナキンラとリウマチ薬と副腎皮質ステロイド薬剤の 3 剤併用群 10 例について解析した。
1 か月以内に発熱と皮膚症状は 95%の症例で改善し、CRP、赤沈値の正常化は 80%以上の症例に認めた。6 か月以上関節炎症状が持続した症例は 11%だった。
安全性評価（有害事象の評価）: 44%の患者に刺入部の局所副反応を認め、1 例が継続不可能となった。重症感染症を 3 例（肺炎 2 例、胃チューブ部の感染 1 例）認めたが、いずれも 1-2 週間のアナキンラの中止で対応可能だった。1 例に中等度の好中球の減少を認めた。
結語 : アナキンラは全身型 JIA の治療薬として第一選択になり得るとともに、慢性関節炎の予防となる。
以下には"systemic juvenile idiopathic arthritis" AND anakinra で PubMed 検索し該当した 67 件の内、国内外の教科書・ガイドラインで引用されている文献を中心に記載する。

Kimura Y, Grevich S, Beukelman T, Morgan E, Nigrovic PA, Mieszkalski K, et al. Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. Pediatric rheumatology online journal. 2017;15(1):23.（米国）[10]
試験デザイン : 多施設共同前向きコホート研究　13 施設
対象（疾患名/重症度/症例数/年齢）: 全身型 JIA/ 30 例/ 中央値 5.7 歳
方法 : 全身型 JIA に初期治療として①グルココルチコイド（GC）単剤群 ; 2 例②メソトレキサート（MTX）±GC 群 ; 6 例③アナキンラ±GC 群 ; 12 例④TCZ±GC 群 ; 10 例の 4 群に分類し 9 か月間の前方視的検討を行った。
投与量（使用剤形/投与経路/用法・用量）: 皮下注/ 初期投与量（中央値）; 2mg/kg/日(最大量 100 ㎎)・毎日投与。
主要評価項目 : 9 か月時点での GC 中止可能かつ臨床的寛解（関節炎なし、疾患活動性スコア 0、赤沈/CRP の正常化、全身的評価（発疹、漿膜炎、脾腫、または全身性リンパ節症、ぶどう膜炎の消失)）。
結果 : 生物学的製剤を使用した 50%（22 人中 11 人）が 9 か月時点で GC 中止かつ臨床的寛解を満たした（アナキンラ 5/12 例、TCZ6/10 例）が、生物学的製剤を使用しなかった群では 0%（8 人中 0 人）だった。重症副反応としてアナキンラ群では感染症を 2 例、TCZ 群ではマクロファージ活性化症候群を 1 例認めた。
結論 : 生物学的製剤の早期介入は全身型 JIA の寛解率を高める。

Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2014;66(4):1034-43.（独国）[11]

試験デザイン： 前向きコホート研究
対象（疾患名/症例数/年齢）： JIA/20 例/平均 7.9 歳（1.1-15.3）
方法：全身型 JIA と診断された症例で初期治療として全身性副腎皮質ステロイド薬投与を行う前にアナキンラによる加療を開始し、開始後 3 日、30 日、90 日、1 年、2 年、3 年の時点の状態を評価した。
投与量（使用剤形/投与経路/用法・用量）：アナキンラ皮下注シリンジ／皮下注射 2mg/kg/日
主要評価項目： アメリカリウマチ学会（ACR）の標準的 JIA 重症度評価（ACRped90 を満たしたものを改善と評価する）、検査値。
結果： 平均 32 か月（12-54 か月）の観察を行った。治療開始後 3 か月時点で 85%の患者の臨床症状が改善し、1 年時点で 20 例中 17 例が臨床的寛解基準を満たした。治療反応不能の 7 例は副腎皮質ステロイド薬や TCZ、CAN の追加治療を要した。3 か月目に ACRped90 の寛解を達成した症例の内 73%が一年以内にアナキンラを中止できた。使用後 3 年までフォローできた 11 例の内 10 例が臨床的寛解状態であり内 8 例は投薬不要な状態であった。1 例が使用後 2 年の時点でマクロファージ活性化症候群により死亡した。
結論：本試験は、初期治療としてアナキンラを用いた初のコホート研究である。多くの症例が治療開始後 3 か月以内に改善し、1 年以内にアナキンラを中止でき初期治療としてのアナキンラの有効性を示した。一方、およそ 3 分の 1 の患者が他剤併用療法を必要とした。
＜薬物動態試験等に係る公表文献＞
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）[12]
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 JIA や他の自己炎症性疾患/全 87 例（うち全身型 JIA 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 JIA 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、従って、体重に応じ必要投与量が異なる。

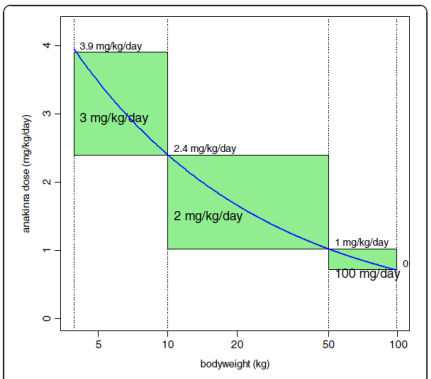


Figure 4 Daily dose of anakinra (mg/kg, thick curve) as a function of bodyweight in order to reach the mean anakinra steady-state concentration of 0.4 mg/L. The 0.4 mg/L target corresponds to a maximal effect on the CRP biological marker of inflammation. Bold text in rectangles defines possible mean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

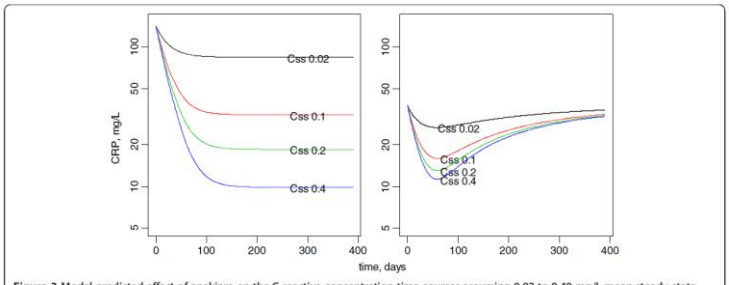


Figure 3 Model-predicted effect of anakinra on the C-reactive concentration-time courses assuming 0.02 to 0.40 mg/L mean steady-state anakinra concentrations in the 2 subgroups of patients. Left, high base level with large CRP decrease. right, moderate base CRP with initial decrease followed by a re-increase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

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

結論：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 100mg/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“systemic juvenile idiopathic arthritis 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。

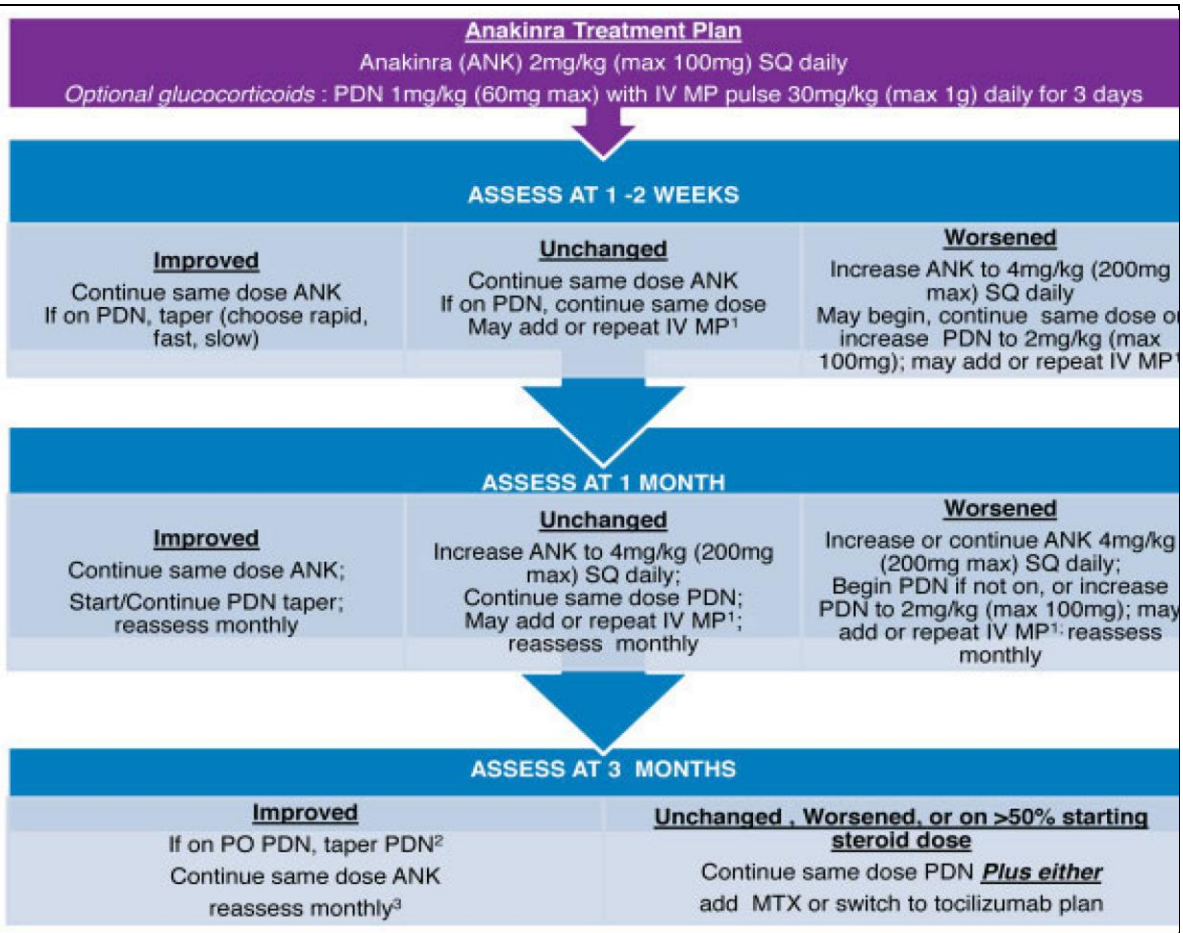
以下、国内外の教科書・ガイドラインに引用されている Peer-reviewed journal の総説を以下に引用した。

Boom V, Anton J, Lahdenne P, Quartier P, Ravelli A, Wulffraat NM, et al. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. Pediatric rheumatology online journal. 2015;13:55.（蘭）[13]

全身型 JIA におけるマクロファージ活性化症候群（以下；MAS）は致死性の高い併発症だが標準的な治療ガイドラインは存在しないため、メタ・アナリシスによる解析を行った。27 件のシステマティックレビューが該当し、内 11 件が治療に関するものだった。11 件中、全身型 JIA に MAS を合併した患者は 78 例が該当し、内 34 例

は高用量副腎皮質ステロイド薬単剤で改善を認めた。他の多くの症例ではシクロスポリン A を併用し改善していた。8 例、エトポシドを用いた報告があり全例が速やかに改善していた。副腎皮質ステロイド薬、ガンマグロブリン療法、シクロスポリン A への不応例 8 例に対しアナキンラで治療した報告があり、すべての患者で副作用もなく臨床的寛解が達成された。

DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis care & research. 2012;64(7):1001-10. [14]
全身型 JIA の治療にアナキンラを用いるプロトコールプランとして下記が提示されている。
（以下、余白）



（Arthritis care & research. 2012;64(7):1001-10.）[14]

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、アナキンラと全身型 JIA 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。

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.[15]
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 JIA 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 JIA 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 JIA 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。

（以下、余白）

「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.[15]）

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 JIA において 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 < 1.5×10^9/L prior to starting treatment: do not initiate anakinra
	ANC < 1.5×10^9/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.[15]）
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＞
[Textbook of Pediatric Rheumatology 7th ed. Petty R.E. et al.] [3]に記載されている文章を引用し解説した。
pp170-171. Pharmacology: Biologics　の章
“Adverse events have, in general, not been serious.”副反応は重度のものはなく、局所反応が中心であることが記載されている。同頁での”Guidelines for the use of Anakinra in the treatment of systemic JIA”には「用量：1-2mg/kg/日・皮下注（最大投与量 100 ㎎）、モニタリング：多くは 2 週間以内に改善を認める。最初は 1 か月ごとに、その後は四半期ごとに監視する。」と記載されている。
pp211-212. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis　の章
「まずは副腎皮質ステロイド薬剤の使用による加療を試みる」の説明の後、“ A second option is the early use of biological agents, particularly anakinra, with or

without concomitant glucocorticoids. This is an attractive choice for many patients and families because they may be able to completely avoid using glucocorticoids or at least minimize… ”と、副腎皮質ステロイド薬剤の使用に限らずアナキンラをセカンドチョイスとして用いること、効果があった場合アナキンラは副腎皮質ステロイド薬剤から完全に離脱できる可能性になりうる「attractive choice（魅力的な選択）」とまで明確に記載されている。用法・用量については“Anakinra is administered subcutaneously at a starting dosage of 1 to 2mg/kg/日.”1-2mg/kg/日 皮下注で開始することが明記されている。

＜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[16]

「若年性特発性関節炎」 p140 に書かれている記載を以下にまとめた。

・全身型 JIA において NSAIDs で対応が可能な症例は一部に限られる

・NSAIDs 不応例にはプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンパルス療法を行う

・難治性の JIA の場合、副腎皮質ステロイド薬が減量困難の場合、マクロファージ活性化症候群が考えられる場合、は速やかに専門医へ相談し TCZ を追加するべきである。

・IL-1 レセプターアンタゴニストは本症に有効であるとの報告が海外であるが、わが国では適応を取得しておらず使用経験がない。

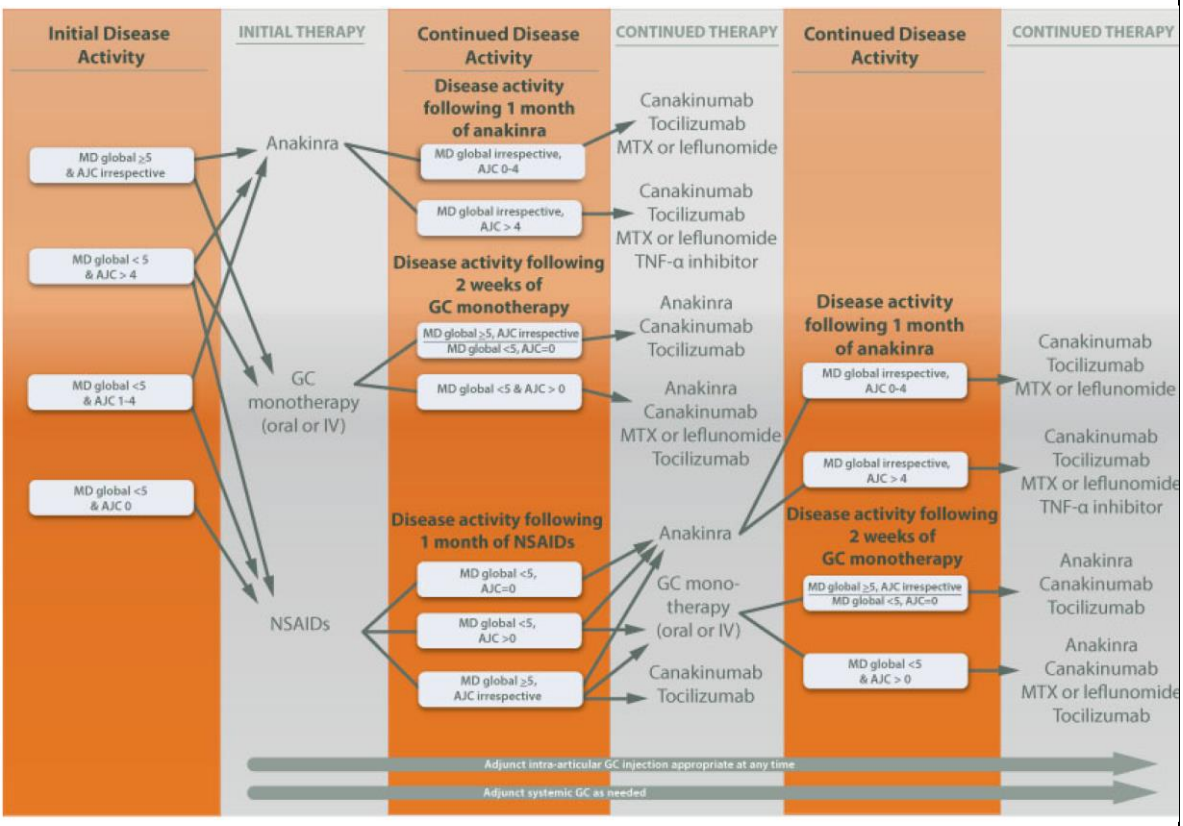
（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

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。

（以下、余白）



（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［17］

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

CQ27 全身型 JIA において有用な生物学的製剤はあるか

「アナキンラにおいて再発抑制、副腎皮質ステロイド薬減量、薬剤フリー寛解、成長改善効果、医療費負担の増加、免疫抑制薬中止、関節障害の改善に関するエビデンスは確認されなかった。」と記載されている。

しかし、そもそも全身型 JIA は稀少疾患であるためエビデンスをみたす症例数を集めることが困難であること、疾患の重篤性から二重盲検比較試験が困難であることは周知の事実である。このため、申請者らはこの記載については「ガイドラインの評価法（GRADE 法）を満たすエビデンスはなかったが、今後も疾患の特徴から GRADE 法をみたすエビデンスの蓄積は困難である」と表記すべきと考えている。

（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・効果とも全身型若年性特発性関節炎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）[4]の推奨の下、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 (SJIA 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ファーストチョイス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。[8-10]
・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「アナキンラ 1 回 1-2 mg/kg/日を皮下投与する。
・上記用量は EMA、豪州、米国で認められた用法・用量[4-6, 15]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。
・EMA では月齢 8 か月以上、体重 10kg 以上で投与可能という制限があるが、疾患活動性の高い全身型 JIA に対する必要なアナキンラ用量は、5 mg/kg/日 に至ることが知られている[3,4,15]。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、Textbook of Pediatric Rheumatology 7th ed.[3]で記載されている 5 mg/kg/日まで漸増可能であるという文言を追加した。また日本人は外国に比べ全身型 JIA の発症率が高く、乳児期症例の報告も多いため EMA で記載されている月齢の制限を無くし、注意喚起に留めるべきと判断した（8 か月以下での臨床成績の報告はない、等）。
＜臨床的位置づけについて＞
全身型 JIA 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を使用することが重要である。
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[8-11]。このため、アナキンラが承認された場合、全身型 JIA 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投与（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 JIA 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全身型 JIA 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

本邦では SOBI 社が欧州で製造・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 JIA 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) Kimura Y, Grevich S, Beukelman T, Morgan E, Nigrovic PA, Mieszkalski K, et al. Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. Pediatric rheumatology online journal. 2017;15(1):23.
11) Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2014;66(4):1034-43.
12) 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.
13) Boom V, Anton J, Lahdenne P, Quartier P, Ravelli A, Wulffraat NM, et al. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in

systemic juvenile idiopathic arthritis. Pediatric rheumatology online journal. 2015;13:55.
14) DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis care & research. 2012;64(7):1001-10.
15) 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) 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.
17)「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.
18) ガイドライン名：若年性特発性関節炎 初期診療の手引き. 2015. 日本リウマチ学会、小児リウマチ調査検討小委員会. メディカルレビュー社