

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-25
	成分名 (一般名)	カナキヌマブ
	販売名	イラリス皮下注用 150mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input 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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・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 (要望された用法・用量について記載する。)	カナキヌマブとして 1回 4mg/kg (最大用量 300mg まで) を 4週毎に皮下投与する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	■小児に関する要望 (特記事項等)
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	約 1206 人 <推定方法>	

いても記載する。)	推定若年性特発性関節炎（JIA）患者数は、2893（95%CI: 2427~3360） ^{要望 1)} 、そのうち全身型 JIA は 41.7% ^{要望 2)} から、推定全身型 JIA 患者数は、2893×0.417=1206 となる。
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段</u> の理由)
「医療上の必要性に係る基準」への該	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input checked="" 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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 若年性特発性関節炎（JIA）は、16歳未満に発症した原因不明の慢性関節炎を中核症状とする一連の症候群であり、小児に重篤な運動器障害をもたらす疾患である。JIA は発症 6 ヶ月までの臨床像から全身型、小関節型、リウマトイド因子（RF）陽性多関節型、RF 陰性多関節型、付着部炎関連関節炎、乾癬性関節炎、その他関節炎の 7 病型に分類されており、全身型の関節症状は経過によっては関節の破壊・変形などの重篤な関節障害を残す危険性があり、特に発育途上にある小児に発症するため成長への影響も深刻である。 以上より、適応疾病の重篤性は、判断基準「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」に該当すると考える。

<p>当 性 (該 当 す る も の に チ ェ ッ ク し、 分 類 し た 根 拠 に つ い て 記 載 す る。)</p>	<p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ 欧米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</p> <p>■ウ 欧米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</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>(1) 日本人における JIA の病型、患者数 (国内外の異同) について</p> <p>JIA の頻度は、本邦では小児人口 10 万人対 10-15 人であり、欧米の頻度と変わりはない。しかし病型ごとの頻度は、本邦と欧米とでは異なる。全身型関節炎は、本邦では約 42%、欧米では約 10%、関節型関節炎はわが国では多関節型が多く、欧米では少関節型が多い。</p> <p>(2) 国内で現在使用されている全身型 JIA の治療薬について</p> <p>JIA は病態の多様性から、治療方針は全身型と関節型に分けて策定される。全身型 JIA では第 1 段階の治療では NSAIDs が用いられ、NSAIDs 不応例には第 2 段階としてメチルプレドニゾロンのパルス療法が行われ、メチルプレドニゾロンに治療抵抗性を示す場合には生物学的製剤 (IL-6 阻害薬) が適用される。</p> <p>(3) 要望医薬品の有用性について</p> <p>全身型 JIA に対する治療法として、IL-6 阻害薬などの生物学的製剤の導入により、関節予後は改善してきているが、それらの治療になお抵抗性の症例や副作用などにより治療継続が困難な症例も存在する。また、患者が小児であることから、治療薬の投与方法は治療継続性を考慮する上で重要な事項である。</p> <p>全身型 JIA に対して本邦で利用可能な生物学的製剤は IL-6 を標的とした薬剤 (IL-6 阻害薬) であることから、高親和性の完全ヒト型抗ヒトインターロイキン 18 モノクローナル抗体であるカナキマブは、既存の治療で効果を認めなかった症例にも有効性を発揮することが期待される。</p> <p>さらに投与方法に関して、現在、IL-6 阻害薬は 2 週毎約 1 時間の点滴静注が必要である一方、カナキマブは 4 週毎の皮下投与であり、投与方法の観点からも、小児の治療薬として有用と考えられる。</p> <p>カナキマブは海外において、全身型 JIA に対する承認を得ており、米国・加国においては全身型 JIA、英国・独国・仏国においては NSAIDs あるいはコルチコステロイド不応の全身型 JIA の効能・効果で承認されている。</p> <p>なお、カナキマブはクリオピリン関連周期性症候群の治療薬として、米国では 2009 年 6 月に、国内でも 2011 年 9 月に承認され、現時点では世界 70 ヶ国以上で承認されている。</p>
--	---

	以上より、医療上の有用性は、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。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 □豪州	
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名) ILARIS (Novartis Pharmaceuticals Corporation)
		効能・効果 4歳以上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 <u>2歳以上の全身型若年性特発性関節炎</u>
		用法・用量 クリオピリン関連周期性症候群 体重 40kg を超える患者には 1 回 150mg、体重 15kg 以上 40kg 以下の患者には 1 回 2mg/kg を 8 週毎皮下投与する。 体重 15kg から 40kg の小児患者で、上記用量で効果不十分な場合は、3mg/kg まで増量することができる。 <u>全身型若年性特発性関節炎</u> <u>体重 7.5kg 以上の患者には 1 回 4mg/kg (最大 300mg まで) を 4 週毎に皮下投与する。</u>
		備考
	英国	販売名 (企業名) ILARIS (Novartis Europharma Limited)
		効能・効果 体重 7.5kg を超える 2 歳以上の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 新生児期発症多臓器系炎症性疾患 家族性寒冷自己炎症症候群 <u>2 歳以上の NSAIDs あるいはコルチコステロイド不応の全身型若年性特発性関節炎</u> NSAIDs 及びコルヒチンが禁忌あるいは不耐性、不応あるいはコルチコステロイドの継続投与ができない、頻繁に痛風発作 (過去 12 ヶ月で少なくとも 3 回) のある成人痛風患者
		用法・用量 クリオピリン関連周期性症候群

		<p>4歳以上の成人、青年、小児の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> -体重 40kg を超える場合 1回 150mg -体重 15kg 以上 40kg 以下の場合 1回 2mg/kg -体重 7.5kg 以上 15kg 未満の場合 1回 4mg/kg <p>2歳以上 4歳未満の小児の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> -体重 7.5kg 以上の場合 1回 4mg/kg <p>上記投与量を 8週毎皮下投与する。</p> <p>1回 150mg あるいは 2mg/kg 投与後 7日経過しても十分な効果が認められない場合、追加で 150mg あるいは 2mg/kg を投与し、十分な効果が認められれば、維持用量は 1回 300mg あるいは 4mg/kg の 8週毎投与とする。</p> <p>追加投与後 7日経過しても十分な効果が認められない場合、300mg あるいは 4mg/kg をさらに追加投与する。この投与で十分な効果が認められた場合、維持用量は 1回 600mg あるいは 8mg/kg の 8週毎投与とする。</p> <p>初回用量 4mg/kg で投与後 7日経過しても十分な効果が認められない場合、追加で 4mg/kg を投与し、十分な効果が認められれば、維持用量は 1回 8mg/kg の 8週毎投与とする。</p> <p>4週毎未満の投与間隔あるいは 600mg、8mg/kg を超える用量の臨床経験はない。</p> <p><u>全身性若年性特発性関節炎</u> <u>体重 7.5kg 以上の患者には 1回 4mg/kg (最大 300mg まで) を 4週毎皮下投与する。</u> <u>効果が認められない場合は、投与中止を考慮する。</u></p> <p>痛風 治療にあたっては、痛風の診断・治療及び生物学的製剤の使用に経験のある医師が実施すること。高尿酸血症の管理は尿酸抑制治療で治療されるべきで、イラリスは痛風の発作時のみに使用されるべきである。 成人の痛風患者には、発作時のみ 1回 150mg を投与する。最大の効果をだすためには、発作発現時可能な限り早くイラリスを投与すること。</p>
	備考	
独国	販売名 (企業名)	英国と同じ
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	英国と同じ
	効能・効果	

		用法・用量							
		備考							
	加国	販売名（企業名）	ILARIS (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)						
		効能・効果	成人及び 2 歳以上の小児クリオピリン関連 周期性症候群 マックル・ウェルズ症候群 家族性寒冷自己炎症症候群 新生児期発症多臓器系炎症性疾患にも使 用されるが、CNS 症状への効果は確認され ていない。 <u>2 歳以上の全身型若年性特発性関節炎</u>						
		用法・用量	クリオピリン関連周期性症候群 -体重 40kg を超える場合 1 回 150mg -体重 15kg 以上 40kg 以下の場合 1 回 2mg/kg 上記投与量を 8 週毎皮下投与する。 1 回 150mg あるいは 2mg/kg 投与後 7 日経 過しても十分な効果が認められない場合、追 加で 150mg あるいは 2mg/kg を投与し、十 分な効果が認められれば、維持用量は 1 回 300mg あるいは 4mg/kg の 8 週毎投与とす る。 追加投与後 7 日経過しても十分な効果が認 められない場合、300mg あるいは 4mg/kg をさらに追加投与する。この投与で十分な 効果が認められた場合、維持用量は 1 回 600mg あるいは 8mg/kg の 8 週毎投与とする。 最大投与量は、体重 40kg を超える場合 600mg、体重 15kg 以上 40kg 以下の場合 8mg/kg である。 <u>全身性若年性特発性関節炎</u> <u>体重 9.0kg を超える患者には 1 回 4mg/kg (最</u> <u>大 300mg まで) を 4 週毎皮下投与する。</u>						
		備考							
	豪国	販売名（企業名）	承認なし						
		効能・効果							
		用法・用量							
		備考							
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)	<p>■米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州</p> <p>[欧米等 6 各国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">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）</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td>2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the</td> </tr> </table>				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	2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the
	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	2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the							

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。）			Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Rheum. 65:2499-512, 2013 要望 3)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	3. (4) 項参照
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	記載なし
		ガイドライン の根拠論文	Ruperto N, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. Arthritis Rheum; 64: 557-67, 2012 要望 4) Ruperto N.et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med. 367: 2396-406, 2012 要望 5)
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	標準的使用なし
		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	標準的使用なし
		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	標準的使用なし
		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	標準的使用なし
		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	
	豪州	ガイドライ ン名	標準的使用なし
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＞

下記のとおり検索したが、学会からの要望書に追加すべき文献は抽出されなかった。要望書に提示されているガイドラインの根拠文献であるため再掲する。

1) 文献の検索は、2003年から2014年の文献を対象として、米国国立医学図書館の Medline data base により公表論文を調査した（2014年6月11日時点）。

検索式 1：“canakinumab” AND ”Systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA”
(19件)

検索式 2：検索式 1 AND “Human” (19件)

＜海外における臨床試験等＞

1) 上記検索結果より、以下の文献が抽出された。

① Ruperto N, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. Arthritis Rheum; 64: 557-67, 2012 要望 4)

(2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology
Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis, Arthritis Rheum の引用文献番号 37)

＜要約＞

活動性の全身型 JIA を有する 23 名の患者（年齢 4～19 歳）に対するカナキヌマブ皮下投与の安全性、忍容性、有効性及び免疫原性を検討する多施設共同、オープンラベル、2 期、反復投与、用量反応試験である。対象患者は体重 12kg 以上で、少なくとも 2 関節で活動性の関節炎を有し、ランダム化前 1 週間以内に数時間続く 38℃以上の発作があり、CRP 値 50mg/L 以上とした。被験者の約半数が男性で、罹病期間は 38 ヶ月（中央値）、70%以上の被験者がコルチコステロイドあるいはアナキンラで治療されていた。

ステージ 1 では、患者にカナキヌマブを初回 0.5mg/kg、1.5mg/kg、4.5mg/kg の各用量（3 コホート）を皮下投与し、投与後 3 日目あるいは 8 日目に必要ならば初

回時用量を再投与した。23名の内3名が効果不十分で最初の cohorts から高用量の cohorts に再登録したため、全体で26名の登録数となったが、うち1名の有効性が評価不可能であったことから、有効性評価例数は25名であった。効果の評価は投与後3日目、8日目、15日目に実施し、以降、再燃が発現するまで2週毎に評価した。ステージ2では、再燃時に全患者を4mg/kgの用量に切り替えた。

投与後15日目までに60% (15/25名)の患者がACRped50を達成し、ACRped90は20% (5/25名)に認められた。また、4名で疾患の非活動性を達成した。ベースラインでステロイドを投与されていた有効例11名中8名において、投与開始後5ヵ月間でステロイド量0.38mg/kg/日から0.13mg/kg/日に減少させ、4名ではステロイドを中止することができた。

奏功した患者はその後の再燃時に再投与したため、再燃までの時間の評価及び第3相で検討する無再燃を維持できる用法・用量の推定が可能であった。再燃までの時間 (time to relapse) を Weibull gap-time frailty model にて解析した。用量群を <3mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、及び >4mg/kg の4群に層別し解析した結果、最も再燃までの時間が長い群は3mg/kg投与群で、99.98日 (中央値) であったが、95% CIの幅は広がった。このモデルをもとに >3mg/kg投与群での再燃までの時間をみたところ、30日以内に再燃する確率は、7% (95%CI 1-23) であった。

用量をさらに明確にするため、PK-再燃モデルを用いて低頻度の確率で再燃する閾値濃度を推定した。カナキヌマブ1mg/kgから7mg/kgの用量でMonte Carlo simulationを行なった結果、カナキヌマブ4mg/kgの4週毎投与では、ほとんどの患者は再燃閾値濃度~2ug/mL以上を保っていた。再燃する確率は6% (95%CI 1-21) であった。この結果より、カナキヌマブ4mg/kgの4週毎投与が再燃を抑制する最適用法・用量であると考えられた。

本試験での死亡例あるいはマクロファージ活性化症候群は認められなかった。

また、有害事象による中止例もなかった。重篤な有害事象は11名に認められ、うち2名 (1名はEBウイルス感染、1名は血腫、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び失神) はカナキヌマブとの関連性が疑われた。有害事象の器官別では胃腸障害と感染症の頻度が高く、症状別では咳、腹痛、嘔気、下痢及び発熱の頻度が高かった。有害事象の重症度は軽症~中等症であり、一過性あるいは治療により消失した。注射部位反応も問題はなかった。

抗カナキヌマブ抗体は認められなかった。

注) ACR Pedi 30 : American College of Rheumatology Pediatric 30の略であり、米国リウマチ学会の小児基準を30%改善していることを表しており、世界的に用いられているJIA治療の改善評価基準。個々の患者において、以下の6項目のうち、3項目以上で30%以上の改善が認められた場合にACR Pedi 30%以上の改善ありと判定される。同様に50%以上、70%以上の改善をACR50%改善、ACR70%改善とする。

- (1)医師による全般評価 (2)患児および親による全般評価 (3)機能的な能力評価 (4)活動性関節数 (5)運動制限関節数 (6)ESR(赤血球沈降速度)

(Giannini EH. Et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum. 40: 1202-9,1997 要望 6)

② Ruperto N.et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med. 367: 2396-406, 2012 要望 5)

(2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis, Arthritis Rheum の引用文献番号 14)

<要約>

2つの試験結果について報告する。

試験 1 :

2~19歳の活動性全身型 JIA 患者 (38°Cを超える発熱があること、活動性関節炎が2個以上、CRP \geq 30mg/L、ステロイド量 \leq 1.0mg/kg/日)を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験で、試験期間は29日で、カナキヌマブ 4mg/kg またはプラセボを1回投与し、有効性、安全性を検討した。

84名の全身型 JIA 患者 (カナキヌマブ群 43名、プラセボ群 41名)が登録された。投与後15日目の adapted JIA ACR 30 を達成した被験者は、カナキヌマブ群 84% (36/43名)、プラセボ群 10% (4/41名)で有意差 ($p < 0.001$) が認められ、投与後29日目でもカナキヌマブ群 81% (35/43名)、プラセボ群 10% (4/41名)と効果は持続した。

安全性では、試験中の死亡例はなく、試験中止に至った有害事象もなかった。各投与群に2名ずつ重篤有害事象が発現したが、各投与群ともマクロファージ活性化症候群が1名発現した。有害事象発現率は、カナキヌマブ群 56% (24/43名)、プラセボ群 39% (16/41名)で、感染はカナキヌマブ群 30% (13/43名)、プラセボ群 12% (5/41名)に認められた。カナキヌマブ群で高頻度 (7%以上)で認められた有害事象は、腹痛、鼻咽頭炎及び上気道感染であった。血小板減少症はカナキヌマブ群で2名、プラセボ群で1名に、好中球減少症はカナキヌマブ群で2名に認められた。

試験 2 :

活動性全身型 JIA 患者を対象とした2つのパートからなる試験である。各パートは独立した主要評価項目を設定した。

パート1は、12週から最長32週間のオープンラベル試験であり、カナキヌマブ 4mg/kg を4週毎皮下投与することにより、25%以上の被験者がステロイド減量を達成したか否かを主要評価項目とした。パート1でステロイドを減量できた被験者をパート2に組み入れた。

パート2は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照で、カナキヌマブ 4mg/kg 又はプラセボを4週毎皮下投与した。パート2の主要評価項目は、再燃までの期間とした。

パート1終了時 (投与開始後113日 (中央値)、カナキヌマブ4回投与 (中央値))、

73% (128/177名) の患者が少なくとも adapted JIA ACR 50 を達成し、inactive disease も 31% (55/176名) の患者が達成した。56% (100/177名) の患者が、adapted JIA ACR 30 とステロイド減量を達成した。この 100 名がパート 2 に移行した (カナキヌマブ群 50 名、プラセボ群 50 名)。

パート 2 において、再燃までの期間は、プラセボ群で投与後 236 日目 (中央値、95%CI : 141-449) であったが、カナキヌマブ群では推定不能 (50%未満の患者でしか再燃が発現しなかったため) であった。カナキヌマブ群では 39 名で再燃が見られず (Kaplan-Meire estimate で、74%)、プラセボ群の 24 名 (Kaplan-Meire estimate で、25%) に比べて有意に再燃リスクを 64%減少させた。パート 2 終了時、カナキヌマブ群で 62% (31/50 名) の患者が inactive disease となったが、プラセボ群では 34% (17/50 名) であった。

安全性に関し、パート 1 では、177 名中マクロファージ活性化症候群にて 1 名死亡し、重篤有害事象は 8% (15/177 名) に認められた。有害事象発現率は、78% (138/177 名) で、感染は 55% (97/177 名) に認められ、マクロファージ活性化症候群は 4 名に認められた。高頻度で認められた有害事象は、試験 1 においても認められた腹痛、鼻咽頭炎、頭痛、咳などであり、発現頻度は 11~15%であった。血小板減少症は 6% (11/176 名) に、好中球減少症は 6% (10/176 名) に認められた。

パート 2 では、プラセボ群で 50 名中 1 名マクロファージ活性化症候群にて死亡した。重篤有害事象は、カナキヌマブ群 50 名中 6 名 (腕痛とリンパ節症の 1 名、中耳炎と足骨折の 1 名、白血球減少症と血小板減少症とアミノトランスフェラーゼ上昇の 1 名、アミノトランスフェラーゼ上昇の 1 名、気道感染の 1 名、脾腫の 1 名) に、プラセボ群 50 名中 6 名 (マクロファージ活性化症候群と尿路性敗血症の 1 名、麻疹と肺炎の 1 名、外傷性骨折の 2 名、全身型 JIA 再燃の 2 名) に認められた。有害事象発現率は、カナキヌマブ群 80% (40/50 名)、プラセボ群 70% (35/50 名) で、感染はカナキヌマブ群 54% (27/50 名)、プラセボ群 38% (19/50 名) に認められた。カナキヌマブ群で高頻度に認められた有害事象は、腹痛 16% (8/50 名)、咳 16% (8/50 名)、鼻咽頭炎 14% (7/50 名)、発熱 14% (7/50 名) で、これら

有害事象のプラセボ群での発現率は、12% (6/50 名)、12% (6/50 名)、14% (7/50 名)、10% (5/50 名) であった。血小板減少症は、カナキヌマブ群 6% (3/50 名) に対し、プラセボ群 2% (1/50 名)、好中球減少症は、カナキヌマブ群 12% (6/50 名)、プラセボ群 2% (1/50 名) であった。

<日本における臨床試験等*>

日本では全身型 JIA を対象にしたカナキヌマブの臨床試験は行われておらず、臨床使用における報告はない。

しかし、クリオピリン関連周期性発熱症候群(CAPS)に対するカナキヌマブの使用経

験については既に有効性が証明され^{要望 7)}、本邦でも 2012 年にも使用に関する報告^{要望 8)}、^{要望 9)}が得られている。

報告では、対象者は 2 歳以上の CAPS 患児 19 名（16 歳未満 11 名、16 歳以上 8 名）で、初回用量としてカナキヌマブ 150mg（体重 40kg を超える場合）または 2mg/kg（体重 40kg 以下の場合）を 8 週おきに皮下注投与し、寛解しない場合は 1 回最高用量 600mg または 8mg/kg まで漸増投与することとした。有効性の主要評価は、24 週までに完全寛解した患者の割合とした。結果として、24 週までに 19 名中 18 名（94.7%）に最終的な投与量の差異はあるもの完全寛解を認め、このうち 14 例（77.8%）は 24 週時点で再燃を認めなかった。炎症性マーカー（CRP、SAA）は投与後すみやかに減少した。有害事象は 19 名中 18 名（94.7%）に発現した。高頻度に認められた有害事象は、鼻咽頭炎、胃腸炎、上気道感染及び鼻漏で、副作用は 12 名（63.2%）に認められた。重篤な有害事象は 2 名に発現し（1 名にパルボウイルスとエプスタインバーウイルス感染、1 名は肺炎）、いずれも治験薬との関連ありと判断された。死亡例は認めなかった。

総じて、CAPS に対するカナキヌマブ投与に関しては、高い有効性が評価されている。

※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

1) 上記の検索によって該当なし

（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) 全身型 JIA に対するカナキヌマブの標準的治療を記載した教科書はない。

<日本における教科書等>

1) 全身型 JIA に対するカナキヌマブの標準的治療を記載した教科書はない。

（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>

1) 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology

Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis, Arthritis Rheum 2013;65:2499-512 ^{要望 3)}

本ガイドラインは、米国リウマチ学会が 2011 年に策定した JIA の治療ガイドラインを改訂したものであり、新たにカナキヌマブが治療薬として追加された。本ガイドラインでは、カナキヌマブは「滑膜炎及び活動性の全身症状がある若年性特発性関節炎患者」を治療対象とし、下記条件の場合に使用が推奨されている。

- アナキンラを 1 ヶ月投与しても疾患の活動性が残存している場合
 - 医師総合評価の点数に関わらず、活動性関節数が 0-4 または >4 の場合
- コルチコステロイド単独投与 2 週間しても疾患の活動性が残存している場合

-活動性関節数に関わらず、医師総合評価が ≥ 5 の場合

-活動性関節数が0、医師総合評価が < 5 の場合

-活動性関節数が > 0 で、医師総合評価が < 5 の場合

- NSAIDsを1ヵ月投与しても疾患の活動性が残存している場合

-活動性関節数に関わらず、医師総合評価が ≥ 5 の場合

(注)

医師総合評価：0-10のVAS評価で、0は疾患活動性なし、10は最も重症

活動性関節数：3つのカテゴリーに分類（0、1-4、 > 4 ）

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 全身型JIA治療に関するカナキヌマブのガイドラインは作成されていない。

(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

- 1) 上記（1）以外で、国内で全身型JIAを対象としたカナキヌマブの臨床試験は実施されていない。

(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>

以下の理由から、要望効能・効果（全身型若年性特発性関節炎）は適切と考える。

- 本邦で既に承認されている生物学的製剤（IL-6阻害薬：トシリズマブ）の効能・効果が「全身型若年性特発性関節炎」となっており、カナキヌマブの作用機序において同様の効果が期待できる。

<要望用法・用量について>

以下の理由から、要望用法・用量（カナキヌマブとして1回4mg/kg（最大用量300mgまで）を4週毎に皮下投与する。）は適切と考える。

- 上記の用法・用量は、全身型JIAを対象にした多施設二重盲検ランダム化比較試験の結果、欧米で承認されている用法・用量である。

<臨床的位置づけについて>

本邦で既に承認されている生物学的製剤（IL-6阻害薬：トシリズマブ）と同等の臨床的位置づけが適切であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

前述のごとく、海外では全身型JIA患者を対象とした多施設二重盲検ランダム化比較試験を実施し、既に本疾患に対する有効性と安全性が確認されている。

日本国内においても、欧米の臨床試験と同様の活動性の全身型JIA患者を対象とし、カナキヌマブ皮下投与の有効性、安全性を検討する目的で、臨床試験を実施すること

を予定している。

全身型 JIA は小児の希少疾患であり、その患者数及び実施可能性を考慮すると、最大約 20 名を目標とした多施設共同でのオープンラベル試験であれば国内臨床試験を実施することは可能であると考えている。症例数を含めた試験デザインの適切性及び臨床データパッケージに関する治験相談を実施し、要望された効能・効果が一日も早く承認されるよう準備をすすめる予定である。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 要望1) 武井修治、加藤忠明；Capture-recapture 法による若年性関節リウマチの疾患頻度の推定　こどもの病気に関する包括的データベースの構築とその利用に関する研究　厚生労働省科学研究費補助金こども家庭総合研究事業
平成 19 年度総括・分担研究報告書（主任研究者：原田正平）2008；129-33
- 要望2) 武井修治、山下早苗、加藤忠明；小慢データを利用した若年性特発性関節炎 JIA の二次調査　法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究
平成 19 年度総括・分担研究報告書 2008；102-13
- 要望3) Ringold S, et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2499-512
- 要望4) Ruperto N, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 557-67
- 要望5) Ruperto N. et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2396-406
- 要望6) Giannini EH, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1202-9
- 要望7) Imagawa T, et al. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 302-9
- 要望8) 横田俊平ら；クリオピリン関連周期性発熱症候群に対する生物学的製剤治療の手引き（2012）日本小児科学会雑誌 2012；116：1337-41
- 要望9) Yokota S, et al. Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan. *Mod Rheumatol* 2013；

23: 425-9