

未承認薬・適応外薬の要望

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。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; )	
	<input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )	
	<input checked="" type="checkbox"/> 個人	
優先順位	2位 (全 2 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	anakinra
	販売名	KINERET
	会社名	SOBI Swedish Orphan Biovitrum
	国内関連学会	小児リウマチ学会 日本リウマチ学会 日本小児科学会 (選定理由)
	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 type="checkbox"/> 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。)	高 IgD 症候群の治療
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1 - 5 m g / k g / 回、毎日皮下注
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への	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)	

<p>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><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</p> <p><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)</p> <p>重症高 IgD 症候群の治療法で有効な治療としては副腎皮質ホルモンの大量投与しか有効でない症例がある。副腎皮質ホルモン投与で重度の副作用が出ない投与量では、炎症反応が持続し不可逆的な発達障害、発育障害を生じ、アミロイドーシス、関節拘縮を来す。QOLの著しい低下をきたす。現在高 IgD 症候群重症例 2 例を当科フォロー中で、早急な治療の導入が必要である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><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</p> <p><input 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/></p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>高 IgD 症候群では抗 IL-1 製剤である anakinra の有効性が文献として報告され、海外では高 IgD 症候群症例に使用されている。anakinra 療法が高 IgD 症候群とくに重症例治療に不可欠である。</p>
<p>備考</p>	<p>現在高 IgD 症候群重症例 2 例を当科フォロー中で、早急な治療の導入が必要である。</p>

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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<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</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></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) <u>に下線</u>		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>												
米国	販売名 (企業名)												
	効能・効果												
	用法・用量												
	備考												

	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		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	
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。）	<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	
		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)

<海外における臨床試験等>

1) なし

<日本における臨床試験等>

1) なし

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

1) あり(文献5)

van der Hilst, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome.

Medicine, 2008. 87(6): p. 301-10.

(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) あり

Textbook of Pediatric Rheumatology 6<sup>th</sup> edition, Cassidy, Petty, Laxer, Lindsley, Elsevier Saunders

<日本における教科書等>

1) なし

(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) なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 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

1) 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) 高 IgD 症候群患者単球からの IL-1 $\beta$  産生の亢進が報告されており（文献 4）、その病態解析からも抗 IL-1 療法の治療法の有効性が推測される。稀少疾患のため、RCT 等の臨床試験が行われていないが、症例報告として抗 IL-1 療法として anakinra の有効性が報告されている（文献 2,3,5,7,8,9）。

<要望用法・用量について>

1) ヨーロッパ小児リウマチ学会報告例を参考に、-15 mg/kg/回、毎日皮下注(文献 10)

<臨床的位置づけについて>

1) 高 IgD 症候群重症例では、副腎皮質ホルモンの大量投与にかわる治療として期待される。同治療無効例はさらに造血幹細胞移植の適応となるため(文献 9)、比較的侵襲の少ない治療として必要不可欠と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) anakinra の高 IgD 症候群における治験

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. Korppi, M., M.E. Van Gijn, and K. Antila, Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome in children. Review on therapy with biological drugs and case report. *Acta paediatrica*, 2011. 100(1): p. 21-5.
2. Bodar, E.J., L.M. Kuijk, J.P. Drenth, J.W. van der Meer, A. Simon, and J. Frenkel, On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011.
3. Shendi, H.M., D. Walsh, and J.D. Edgar, Etanercept and anakinra can prolong febrile episodes in patients with hyperimmunoglobulin D and periodic fever syndrome. *Rheumatology international*, 2009.
4. Normand, S., B. Massonnet, A. Delwail, L. Favot, L. Cuisset, G. Grateau, F. Morel, C. Silvain, and J.C. Lecron, Specific increase in caspase-1 activity and secretion of IL-1 family cytokines: a putative link between mevalonate kinase deficiency and inflammation. *European cytokine network*, 2009. 20(3): p. 101-7.
5. van der Hilst, J.C., E.J. Bodar, K.S. Barron, J. Frenkel, J.P. Drenth, J.W. van der Meer, and A. Simon, Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine*, 2008. 87(6): p. 301-10.
6. Haas, D. and G.F. Hoffmann, Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 2006. 1: p. 13.
7. Cailliez, M., F. Garaix, C. Rousset-Rouviere, D. Bruno, I. Kone-Paut, J. Sarles, B. Chabrol, and M. Tsimaratos, Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinaemia D syndrome-associated febrile crisis. *Journal of inherited metabolic disease*, 2006. 29(6): p. 763.
8. Bodar, E.J., J.C. van der Hilst, J.P. Drenth, J.W. van der Meer, and

A. Simon, Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. The Netherlands journal of medicine, 2005. 63(7): p. 260-4.

9. Neven, B., V. Valayannopoulos, P. Quartier, S. Blanche, A.M. Prieur, M. Debre, M.O. Rolland, D. Rabier, L. Cuisset, M. Cavazzana-Calvo, P. de Lonlay, and A. Fischer, Allogeneic bone marrow transplantation in mevalonic aciduria. N Engl J Med, 2007. 356(26): p. 2700-3.

10. C. Galeoti et al. IL-1 antagonist in mevalonate kinase deficiency. Pediatric Rheumatology 2011, vol 9 suppl1