2.2 緒言

1 緒 言

カナキヌマブ（開発コード：ACZ885）は，ノバルティス社が創製したヒトインターロイキン（interleukin，以下 IL）-1β に対する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体であり，炎症性サイトカインの IL-1β に結合して IL-1β 受容体への結合を阻害し，その活性を中和する。カナキヌマブは，国内で 2011 年 9 月にクリオピン関連周期性症候群（cryopyrin-associated periodic syndrome，CAPS）に対する治療薬として承認を取得している。

周期性発熱症候群は，間欠的に発熱を繰り返す遺伝性自己炎症疾患のグループであり，TNF 受容体関連周期性症候群（TNF-receptor associated periodic syndrome，TRAPS），メバロン酸キナーゼ欠損症（mevalonate kinase deficiency，MKD）［別名，高 IgD 症候群（hyper IgD syndrome，HIDS），以下，本書では HIDS と記載する］，家族性地中海熱（familial Mediterranean fever，FMF）並びに CAPS はこれに含まれる。共通する主な特徴は，いずれも日常生活に支障を来すほどの高熱を伴う全身性炎症発作を繰り返し，炎症性サイトカインの標的となる臓器及び器官に特有の徴候及び症状，すなわち，漿膜炎，好中球性皮疹，粘膜潰瘍，関節痛，関節炎，無菌性髄膜炎，頭痛等を伴うことである（楠原 2010，Piram et al. 2011，ter Haar et al. 2013）。病態形成には共通して IL-1β が重要な役割を果たしており，IL-1β の過剰産生が慢性的な炎症反応や進行性の組織障害を引き起こす（増本 2011）。また，発熱に CRP，血清アミロイド A 等の炎症マーカーの増加を伴うことも 3 つの疾患に共通である（楠原 2010，Piram et al. 2011，ter Haar et al. 2013）。発熱発作のたびに学校や仕事を休まざるを得えないために社会的 QOL が著しく障害されている。また，炎症が長期に持続するとアミロイドーシスを発症し生命を脅かす（Hoffman and Simon 2009）。

TRAPS，HIDS，FMF に対する治療では経口抗炎症薬（非ステロイド性抗炎症薬やアセトアミノフェン等の解熱薬）や副腎皮質ステロイドが多く使用されており，発熱を伴う症状の軽減にある程度の効果を示す。しかし，再燃の予防や発作の持続期間を短縮することはできない（Hoffman and Simon 2009）。唯一，FMF に対してはコルヒチンの有効性が確立しているが，コルヒチン抵抗性あるいは不耐容の FMF 患者も 10%前後存在し，他の治療を必要としている。

以上のとおり，TRPAS，HIDS，FMF は，QOL を著しく損ない，アミロイドーシスの予防のために早期治療介入が必要であり，最悪の場合に死に至る重篤な疾患であるにもかかわらず，現在の治療選択肢は極めて限られており，新たな治療薬の開発が望まれている。

カナキヌマブは，TRAPS，HIDS，コルヒチンで効果不十分又は不耐容の FMF 患者を対象とした臨床試験の成績から，再燃の寛解，炎症マーカーの正常化，QOL の改善等臨床的なベネフィットが示された。また，カナキヌマブの TRAPS，HIDS，コルヒチンで効果不十分又は不耐容の FMF 患者に対する安全性は，既承認の CAPS でみられた安全性プロファイルと大きく異なるものではなかった。以上より，カナキヌマブは，TRAPS，HIDS，コルヒチンで効果不十分又

は不耐容の FMF に対してもリスク・ベネフィットバランスに優れる薬剤であることが示されたことから，追加適応取得を目的として本申請を行うこととした。

[効能又は効果] （下線部を追加）

1. 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，新生児期発症多臓器系炎症性疾患
2. 家族性地中海熱
3. TNF 受容体関連周期性症候群
4. メバロン酸キナーゼ欠損症／高 IgD 症候群

参考文献

[Hoffman HM and Simon A (2009)] Recurrent febrile syndromes: what a rheumatologist needs to know. Nat Rev Rheumatol; 5(5):249-56.

[Piram M, Frenkel J, Gattorno M, et al. (2011)] A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference. Ann Rheum Dis; 70(2):309-14.

[ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al. (2013)] Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. Ann Rheum Dis; 72(5):678-85.

[増本純也 (2011)] インフラマソーム. Jpn. J. Clin. Immunol; 34(5):346-54.

楠原浩一 (2010) 自己炎症性疾患の診断と治療. 小児感染免疫; 22:43-51. (available upon request)