

201128272A

# 厚生労働科学研究費補助金

## 難治性疾患克服研究事業

Cryopyrin-associated periodic syndromeの治療薬として  
アナキンラ承認を目指した医師主導治験に関する研究

平成23年度 総括研究報告書

研究代表者 西小森 隆太

平成24（2012）年 4月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Cryopyrin-associated periodic syndromeの治療薬として  
アナキンラ承認を目指した医師主導治験に関する研究

平成23年度 総括研究報告書

研究代表者 西小森 隆太

平成24（2012）年 4月

## 目 次

I. 総括研究報告書	
Cryopyrin-associated periodic syndrome (クリオピリン関連周期性発熱症候群) の治療薬として アナキンラ承認を目指した医師主導治験に関する研究	----- 1
西小森 隆太	
添付書類 1 CAPSに対するアナキンラ治療の有効性及び安全性の後方視的観察研究疫学申請書	----- 8
添付書類 2 AnakinraのCAPSに対する有効性、安全性及び薬物動態の検討 -第Ⅲ相医師主導治験-治験実施計画書骨子	----- 18
II. 分担研究報告書	
1. Cryopyrin-associated periodic syndromeに対するアナキンラ治療のプロトコール作成	----- 27
伊藤 達也	
2. アナキンラ治療を受けたCryopyrin-associated periodic syndrome症例における アナキンラの有効性・安全性の後方視的な疫学調査に関する研究	----- 31
平家 俊男	
3. 本邦CAPS患者でのアナキンラ治療におけるPK/PDに関する研究	----- 35
原 寿郎	
4. Muckle-Wells 症候群におけるNLRP3体細胞モザイクの検出に関する研究	----- 39
横田 俊平	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 43
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 53

# I. 総括研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

Cryopyrin-associated periodic syndrome（クリオピリン関連周期性発熱症候群）の治療薬として  
アナキンラ承認を目指した医師主導治験

研究代表者 西小森隆太（京都大学大学院医学研究科発達小児科学 准教授）

研究要旨

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) は NLRP3 インフラマゾームの異常活性化による IL-1 $\beta$  過剰産生に伴い全身炎症を生じる自己炎症疾患である。CAPS の標準治療は抗 IL-1 療法が中心であるが、本邦における CAPS 治療薬として認められた抗 IL-1 薬としてカナキヌマブが存在する。しかし重症髄膜炎合併 CAPS 症例への有効性が未確定で、またカナキヌマブに対する抗体産生もしくは重症アレルギー反応合併例での治療が問題であった。以上の背景を元に“CAPS の治療薬としてアナキンラ承認を目指した医師主導治験”研究班を組織し、その準備を行った。アナキンラ医師主導治験をアメリカにおいて実施中である NIH/NIAMS との研究協力関係を築き、治験薬製造元 SOBI 社、治験薬提供者ノーベルファーマ社と秘密保持契約締結後、治験プロトコール・治験薬概要書を作成した。さらに症例数が少ないことを補完する意味で、本邦アナキンラ使用歴のある CAPS 患者に対する後方視的疫学調査により有効性、安全性の情報集積を行った。また本邦 CAPS 患者での PK/PD データの取得も困難が予想されるため、現在アナキンラ使用中の CAPS 患者における PK/PD データを調査した。さらにリクルート体制を整備する目的で、自己炎症疾患用のウェブサイトを開設した。最後に CINCA 症候群/NOMID で報告されている潜在性 NLRP3 体細胞モザイクの診断法として、次世代シーケンサーを用いた診断法を導入、整備した。同方法により軽症型である Muckle-Wells 症候群 2 症例で、潜在性 NLRP3 体細胞モザイクを診断しえた。以上の研究によりアナキンラ承認を目指した医師主導治験の準備が整い、次の相へ展開可能となった。

## 総括研究者

西小森隆太 京都大学大学院医学研究科  
発達小児科学 准教授

## 分担研究者

横田 俊平 横浜市立大学大学院医学研究科  
発生成育小児医療学 教授

原 寿郎 九州大学大学院医学研究院  
成長発達医学分野小児科 教授

平家 俊男 京都大学大学院医学研究科  
発達小児科学 教授

伊藤 達也 京都大学医学部附属病院探索医療セン  
ター・探索医療開発学 助教

## A. 研究目的

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) は自己炎症性疾患の1つで、最重症の CINCA 症候群 / NOMID (CINCA/NOMID)、中等症の Muckle-Wells 症候群 (MWS)、最軽症の家族性寒冷蕁麻疹 (FCAS) を総称した疾患である。中枢神経病変による発達障害、てんかん、難聴、慢性無菌性髄膜炎、関節炎による関節拘縮、持続する炎症に伴う AA アミロイドーシスが患者予後を不良とする。2011年に原因遺伝子が NLRP3 遺伝子であることが示され、2003年には NLRP3 インフラソーム活性化機構が明らかになり、CAPSの主病態が IL-1 $\beta$  の過剰産生であることが判明した。続いて治療戦略における分子標的として IL-1 $\beta$  が重要であることを、抗 IL-1 療法としてのアナキンラが著効したことで証明された。また現在根治療法が未開発の同疾患では、継続的な抗 IL-1 療法が治療上、また患者 QOL を保つ上で、必要不可欠であった。以上の背景をもとに、本邦の CAPS をとりまく状況特に治療薬に関しては以下の問題点が存在した。

1) 抗 IL-1 製剤として最も使用されてきたアナキンラが本邦では未承認であり、その治療効果について本邦におけるまとまった報告はこれまで存在せず標

準治療が未確定であった。

2) 現在本邦で承認されたカナキヌマブ (Canakinumab, Ilaris®) は抗体製剤であり、中枢神経症状に対して有効性が未確定で、特に CINCA 症候群の重症髄膜炎症例に対して十分効果が期待できるか不明で、同症例に対するアナキンラの必要性が存在する。

3) 抗 IL-1 療法としてはカナキヌマブの承認が先行したが、全ての症例でカナキヌマブが有効か分かっておらず、生物製剤特有の抗カナキヌマブ抗体陽性例、重篤なアレルギー反応陽性例でのカナキヌマブに代わる抗 IL-1 療法が必要とされている。

以上の本邦の特殊な状況を考慮して、CAPS 特に最重症の CINCA 症候群の治療のためにはアナキンラが必要と判断し、その有効性を調査するとともに、将来のアナキンラ承認を目指した医師主導治験のための準備を行うため、“Cryopyrin-associated periodic syndrome の治療薬としてアナキンラ承認を目指した医師主導治験” 研究班が平成 23 年度に形成された。

## B. 研究方法

CAPS の治療薬としてアナキンラ承認を目指した医師主導治験の準備として以下の研究をおこなった。

### I CAPS の治療薬としてアナキンラ承認を目指した医師主導治験のためのプロトコール作成

米国 NIH、NIAMS にて CAPS 最重症の CINCA / NOMID に対する医師主導治験 (主任研究者 Dr. Raphaela Goldbach-Mansky) が行われており、同主任研究員より同治験プロトコールを入手し、それを参考に治験プロトコールを作成した。本邦と米国の医療システムの違い、また必要項目を検討し、治療薬としての有効性の検討を最優先にした治験プロトコールを作成した。また治験薬概要書は、NIAMS、アナキンラ製造販売元 SOBI 社、治験薬提供者ノーベルファーマ社との 4 者間の秘密保持契約を締結し、作成した。作

成された文書をもとに、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に事前面談を行い、治験についてアドバイスを得た。

## II CAPS に対するアナキンラ治療の有効性及び安全性の後方視的観察研究

アナキンラ治療歴のある本邦 CAPS 患者 (約 10 名存在) に対して、その有効性、安全性とくに長期使用中の有害事象について後方視的に臨床情報を集積調査する。同調査は PMDA の事前相談でも必要性を指摘された調査であり、主任研究者の属する京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会に疫学調査として承認をうけたのち (添付文書 1、承認番号 E1395)、4 症例においてその有効性、安全性を検討した。

## III 患者リクルートのためのホームページ作成

患者登録期間中の患者リクルートを進めるため CAPS 患者会と連携しつつ、ホームページを作成して周知をはかった。

## IV アナキンラ使用中 CAPS 患者の PK/PD 測定

アナキンラ使用中の 3 例の CAPS 患者において、投与前、および Tmax となる投与後 3 時間での IL-1RA 血中濃度を測定した。まず外注検査会社である SRL 社に IL-1RA の測定を依頼した。アナキンラを血清および 0.1%BSA/PBS で希釈した既知濃度検体を作成し EIA 法で測定、その妥当性を検討した。さらにアナキンラ投与中 CAPS 患者 3 症例において投与前、投与後 3 時間の血中 IL1RA 濃度を測定した。

## V CAPS に見られる NLRP3 体細胞モザイクの診断系の整備・Muckle-Wells 症候群での NLRP3 体細胞モザイクの証明

CINCA/NOMID の約 40%には NLRP3 遺伝子異常を伴わない症例が存在する事が知られ、その一部が潜在性 NLRP3 遺伝子体細胞モザイクであることが指摘されている。今回の医師主導治験は稀少疾患であることを考慮し、NLRP3 体細胞モザイクを含む NLRP3 変異陽

性例のみを対象にすることとした。よって一例でも多くの NLRP3 変異陽性 CAPS を拾い上げるため、診断系の整備として、次世代シーケンサーによる NLRP3 体細胞モザイク診断法の確立、診断系の整備をおこなった。これまで CINCA/NOMID においては、NLRP3 体細胞モザイクの存在を明らかにしてきたが、より軽症の Muckle-Wells 症候群での NLRP3 体細胞モザイクは証明されていなかった。今回通常の遺伝子解析では NLRP3 変異陰性で、臨床的には Muckle-Wells 症候群の 2 症例について、次世代シーケンサーを用いた診断系により潜在性 NLRP3 体細胞モザイクの有無を検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析を行うにあたり、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会に、“ヒト原発性免疫不全症の臨床的遺伝子診断”の申請を行い、承認を得ている (G-432)。また CAPS に対するアナキンラ治療の有効性及び安全性の後方視的観察研究のため、“Cryopyrin-associated periodic syndrome(CAPS)に対するアナキンラ治療の有効性及び安全性の後方視的観察研究”(承認番号 E1395)を同上医の倫理委員会に申請し、承認を得て行った (添付文書 1)。

## C. 研究結果

### I CAPS の治療薬としてアナキンラ承認を目指した医師主導治験のためのプロトコール作成

“アナキンラの CAPS に対する有効性、安全性及び薬物動態の検討-第 III 相医師主導治験- 治療実施計画書”を作成した。さらに“CAPS 治療薬 IL-Ra アナキンラ治験薬概要書”を作成した。上記 2 文書は秘密保持契約のため、全文を公開するのは困難であるが、前者の治療実施計画書のうち、プロトコール骨子を添付した (添付文書 2)。

## II CAPS に対するアナキンラ治療の有効性及び安全性の後方視的観察研究

九州大学小児科（1名）、横浜市立大学小児科（2名）、京都大学小児科（3名）、信州大学小児科（1名）、京都府立医科大学小児科（1名）、聖隷浜松病院小児科（1名）、東京医科大学小児科（1名）がこれまでアナキンラ治療を受けたことを確認した。うち4症例（京都大学小児科3症例、京都府立医科大学小児科1症例）の臨床情報を集積して、治療前後における臨床症状及び検査データの変化を検討することによりその有効性を、その後の使用中の副作用の検討を行った。いずれの症例においても、皮疹等の臨床症状は改善、CRP等の炎症所見も改善し、有効性は明らかであった。しかし1例において、副作用としてアレルギー症状、咽頭狭窄感（医薬品等の副作用の重篤度分類基準においていずれもグレード2）を認め、またその有効性の減弱がみられ、アナキンラに対する免疫反応が惹起されたことが推測された。なお同症例ではアナキンラ中和抗体を認めなかった。

## III 患者リクルートのためのホームページ作成

自己炎症疾患研究会ホームページを立ち上げた。  
(<http://jaisc.org/>)

## IV アナキンラ使用中 CAPS 患者の PK/PD 測定

既知濃度アナキンラを血清、0.1%BSA/PBS で希釈して SRL 社による EIA 測定で検討したところ、アナキンラ  $10^2 - 10^6$  pg/ml において、既知濃度と一致しており、SRL 社 EIA 測定は有用であることが分かった。引き続き、アナキンラ使用中の京都大学小児科（1名）、聖隷浜松病院小児科（1名）、東京医科大学小児科（1名）のアナキンラ投与前、投与後3時間後の血中濃度を測定したところ、十分なアナキンラ濃度上昇が得られていることが判明した。

## V CAPS に見られる NLRP3 体細胞モザイクの診断系の整備

NLRP3 体細胞モザイク CINCA/NOMID の迅速診断シ

ステムとして、次世代シーケンサーを用いた NLRP3 体細胞診断法を開発した。今回通常の遺伝子解析では変異が同定できなかった Muckle-Wells 症候群2症例において、同診断法を適用したところ、p.Glu567Lys 変異（アリル頻度 5.6%）、p.Ile334Val 変異（アリル頻度 35.1%）を同定した。

## D. 考察

まず CAPS に対するアナキンラ医師主導試験に必要な治験プロトコル、治験薬概要書、の作成を行った。米国で行われた CINCA/NOMID に対するアナキンラ治療の医師主導治験プロトコルを参考に、一部日本と米国の医療事情の違い（BCG 接種の有無等）を反映させ、治験プロトコルを作成した。また治験薬概要書については米国においてアナキンラの医師主導治験をおこなっている NIH/NIAMS、治験薬製造元 SOBI 社、治験薬提供者ノーベルファーマ社、京都大学の4者間の秘密保持契約締結後、作成した。

稀少疾患であること、さらに2011年9月に CAPS 治療薬としてカナキマブが承認されたことで、症例のリクルートに困難が予想され、最低目標登録症例を3例とした。PMDA の事前相談では、この点については症例数が少ないことは理解しつつも、それを補完する形でこれまでアナキンラ治療歴のある症例における、疫学調査もしくは臨床研究をおこなうことにより、有効性・特に安全性について検討する様、アドバイスを頂いた。

アドバイスに従う形で、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会に承認された “Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) に対するアナキンラ治療の有効性及び安全性の後方視的観察研究” (承認番号 E1395) をおこなった。現時点で把握されている本邦アナキンラ投与例は約10例であるが、そのうち4症例のまとめを報告した。いずれも炎症マーカーである CRP は



改善した。臨床的指標では、自己炎症疾患スコアが短期的には全例改善したが、長期フォローできた3例中2例にスコアの悪化が見られた。とくにそのうち1例はアレルギー症状、咽頭狭窄感（医薬品等の副作用の重篤度分類基準においていずれもグレード2）を認め、免疫学的な反応が効果減弱に関係している事を推測させた。

今回の医師主導治験は、稀少疾患であるうえに、カナキヌマブが承認されたことにより、症例のリクルートに困難が予想された。より少ない症例でも治験を成功させるため、より均一な患者を対象とすべく NLRP3 変異陽性者のみとした。全 CINCA 症候群の約 30%存在する NLRP3 体細胞モザイク患者を適切に診断するために、簡便な NLRP3 体細胞モザイク診断法が求められていた。今回構築された次世代シーケンサーを用いた NLRP3 体細胞モザイク診断法は、正常人 50 人のデータ解析を行う事で、エラーとモザイクを見分ける事の問題を解決し、より簡便に NLRP3 体細胞モザイクを診断できる画期的な方法である。さらにこれまで明らかでなかったより軽症型の Muckle-Wells 症候群においても NLRP3 体細胞モザイクが存在する事を証明でき、患者発掘に有用であることを示した。

## E. 結論

CAPS 患者に対するアナキンラの医師主導治験を行うため、1) 治験プロトコール・治験薬概要書を作成、2) アナキンラ使用歴のある CAPS 患者情報より有効性、安全性の後方視的な情報集積を行う事による CAPS に対するアナキンラの有効性・安全性の担保、3) 患者リクルートのための広報システムの整備、4) 現在アナキンラ使用中 3 名の CAPS 患者におけるアナキンラの PK/PD、5) CAPS 患者で見逃されやすい NLRP3 体細胞遺伝子変異診断系の整備、をおこなった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, Nishikomori R, Morimoto T, Kambe N, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, de Saint Basile G, Neven B, van Gijn M, Frenkel J, Aróstegui JI, Yagüe J, Merino R, Ibañez M, Pontillo A, Takada H, Imagawa T, Kawai T, Yasumi T, Nakahata T, Heike T. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: Results of an international multicenter collaborative study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3625-32.
- Sakai, H., I. Okafuji, R. Nishikomori, J. Abe, K. Izawa, N. Kambe, T. Yasumi, T. Nakahata, and T. Heike, The CD40-CD40L axis and IFN-gamma play critical roles in Langhans giant cell formation. *Int Immunol*, 2012. 24(1): p. 5-15.
- Adachi, M., A. Watanabe, A. Nishiyama, Y. Oyazato, I. Kamioka, M. Murase, A. Ishida, H. Sakai, R. Nishikomori, and T. Heike, Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *The Journal of pediatrics*, 2011. 158(1): p. 155-9.
- Murata, Y., T. Yasumi, R. Shirakawa, K. Izawa, H. Sakai, J. Abe, N. Tanaka, T. Kawai, K. Oshima, M. Saito, R. Nishikomori, O. Ohara, E. Ishii, T. Nakahata, H. Horiuchi, and T. Heike, Rapid diagnosis of FHL3 by flow cytometric detection of intraplatelet Munc13-4 protein. *Blood*, 2011. 118(5): p. 1225-30
- Tahara, M., H. Sakai, R. Nishikomori, T. Yasumi, T. Heike, I. Nagata, A. Inui, T. Fujisawa, Y. Shigematsu, K. Nishijima, K. Kuwakado, S. Watabe, and J. Kameyama, Patient with neonatal-onset chronic hepatitis presenting with mevalonate kinase deficiency with a novel MVK gene mutation. *Modern rheumatology/the Japan*

- Rheumatism Association, 2011. (in press)
- Mizuno, T., H. Sakai, R. Nishikomori, K. Oshima, O. Ohara, I. Hata, Y. Shigematsu, T. Ishige, K. Tamura, and H. Arakawa, Novel mutations of MVK gene in Japanese family members affected with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int*, 2011. (in press)
  - Mizukami, T., M. Obara, R. Nishikomori, T. Kawai, Y. Tahara, N. Sameshima, K. Marutsuka, H. Nakase, N. Kimura, T. Heike, and H. Nunoi, Successful Treatment with Infliximab for Inflammatory Colitis in a Patient with X-linked Anhidrotic Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency. *Journal of clinical immunology*, 2012. 32(1): p. 39-49.
  - Ishimura, M., H. Takada, T. Doi, K. Imai, Y. Sasahara, H. Kanegane, R. Nishikomori, T. Morio, T. Heike, M. Kobayashi, T. Ariga, S. Tsuchiya, S. Nonoyama, T. Miyawaki, and T. Hara, Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. *Journal of clinical immunology*, 2011. 31(6): p. 968-76.
  - Imamura, M., T. Kawai, S. Okada, K. Izawa, T. Takachi, H. Iwabuchi, S. Yoshida, R. Hosokai, H. Kanegane, T. Yamamoto, H. Umezu, R. Nishikomori, T. Heike, M. Uchiyama, and C. Imai, Disseminated BCG Infection Mimicking Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma in an Immunodeficient Child with a Novel Hypomorphic NEMO Mutation. *Journal of clinical immunology*, 2011. 31(5): p. 802-10.
  - Kawai, T., M. Saito, R. Nishikomori, T. Yasumi, K. Izawa, T. Murakami, S. Okamoto, Y. Mori, N. Nakagawa, K. Imai, S. Nonoyama, T. Wada, A. Yachie, K. Ohmori, T. Nakahata, and T. Heike, Multiple Reversions of an IL2RG Mutation Restore T cell Function in an X-linked Severe Combined Immunodeficiency Patient. *J Clin Immunol*, 2012 (in press).
  - Aoyama, K., H. Amano, Y. Takaoka, R. Nishikomori, and O. Ishikawa, Cryopyrin-associated Periodic Syndrome: A Case Report and Review of the Japanese Literature. *Acta Derm Venereol*, 2012 (in press).
  - Izawa, K., A. Hijikata, N. Tanaka, T. Kawai, M.K. Saito, R. Goldbach-Mansky, I. Aksentjevich, T. Yasumi, T. Nakahata, T. Heike, R. Nishikomori, and O. Ohara, Detection of Base Substitution-Type Somatic Mosaicism of the NLRP3 Gene with >99.9% Statistical Confidence by Massively Parallel Sequencing. *DNA Res*, 2012. 19(2): p. 143-52.
  - Ohnishi, H., T. Teramoto, H. Iwata, Z. Kato, T. Kimura, K. Kubota, R. Nishikomori, H. Kaneko, M. Seishima, and N. Kondo, Characterization of NLRP3 variants in Japanese cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *J Clin Immunol*, 2012. 32(2): p. 221-9.
  - Hiejima, E., H. Komatsu, Y. Takeda, T. Sogo, A. Inui, I. Okafuji, R. Nishikomori, T. Nakahata, and T. Fujisawa, Acute liver failure in young children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis without macrophage activation syndrome: report of two cases. *J Paediatr Child Health*, 2012. 48(3): p. E122-5.
- ## 2. 学会発表
- K. Izawa, A. Hijikata, R. Nishikomori, O. Ohara, J. Abe, N. Tanak, M. K. Saito, R. Goldbach-Mansky, I. Aksentjevich, T. Kawai, T. Yasumi, T. Nakahata, T. Heike: Diagnosis of nlrp3 somatic mosaicism in cinca/nomid patients using next-generation sequencing: Poster Session, Board P292: 18th European Pediatric Rheumatology Congress, September 14-18, 2011. Bruges, Belgium
  - R. Nishikomori, N. Tanikaze, K. Izawa, M. K. Saito, R. Goldbach-Mansky, I. Aksentjevich, G. de Saint Basile ,

B. Neven, J. Frenkel, M. Van Gijn, J. I. Arostegui, J. Yague, T. Morimoto, M. Sakuma, N. Kambe, T. Yasumi, T. Kawai, A. Pontillo, K. Oshima, H. Takada, T. Imagawa, R. Merino, M. Ibanez, T. Nakahata, T. Heike, O. Ohara: High incidence of nlrp3 somatic mosaicism in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome patients: a report from an international multicenter collaborative study: Oral Session, OP0142: Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2011, May 25 – 28, 2011. London, United Kingdom

- 井澤和司、西小森隆太、八角高裕、平家俊男、土方敦司、小原収: Rapid detection of NLRP3 somatic mosaicism using next-generation sequencing: 第56回日本人類遺伝学会・第11回東アジア人類遺伝学会共同大会: 2011年11月9日～12日, 千葉
- 田中尚子、井澤和司、斎藤潤、作間未織、大嶋宏一、小原収、西小森隆太、森本剛、中畑龍俊、平家俊男: NLRP3 体細胞モザイクは CINCA 症候群の25%以上に認められる; 第114回日本小児科学会学術集会, 2011年8月12日～14日, 東京.
- 田中尚子、井澤和司、西小森隆太、神戸直智、河合朋樹、酒井秀政、八角高裕、平家俊男: NLRP3 体細胞モザイクは CINCA 症候群の25%以上に認められる; 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2011年7月18日～20日, 神戸

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

## 研究計画書

### 1. 研究の背景

CAPS は、中央部に自己重合化に関係すると考えられる nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) , C 末に微生物特有の配列認識に関与していると推定されている Leucine-rich repeats (LRRs) を持つ、細胞内のパターン認識受容体として自然免疫に関わる NLRP3 遺伝子 (蛋白 Cryopyrin) の異常に基づく周期熱症候群である。本疾患群には、家族性寒冷蕁麻疹 (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS, MIM #120100)、Muckle-Wells 症候群 (MWS, MIM #191900)、CINCA 症候群 (chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome, MIM #607115、別名 neonatal-onset multi-system inflammatory disease, NOMID) が含まれる。FCAS は常染色体優性遺伝し、寒冷刺激により蕁麻疹、発熱、関節痛等の症状があらわれる。MWS は常染色体優性遺伝し、蕁麻疹様の発疹、関節炎、感音性難聴を合併し、末期に AA アミロイドーシスによる腎不全となりうる (25%)。CINCA 症候群では、弧発症例がほとんどで de novo の遺伝子変異のことが多いが、同じく常染色体優性遺伝と考えられている。新生児、乳児期から蕁麻疹様の発疹があり、関節炎・関節症とくに成長軟骨過形成がみられ、慢性無菌性髄膜炎、うっ血乳頭、感音性難聴などの中枢神経症状を認める。これら 3つの疾患は、いずれも NLRP3 遺伝子の変異が原因であり、軽症型の FCAS から最重症である CINCA 症候群へと一連の疾患群として捉えることができる。検査所見では、発作間歇期の FCAS の様に炎症所見を認めないものから、CINCA 症候群の様に持続性に貧血、白血球増多、血小板増多、CRP 高値を示すものまで存在する。

Cryopyrin は N 末の Pypin ドメインを介して、下流分子である ASC や procaspase-1 とともにインフラマソーム (inflammasome) と呼ばれる蛋白複合体を形成し、炎症性サイトカインである IL-1 $\alpha$  を産生するモデルが Tschopp らにより提唱されている。CAPS で認められる疾患関連変異体においては、リガンドによる活性化を必要とせず自発的に自己重合化が起り、インフラマソームが形成され、IL-1 $\alpha$  が過剰産生される機序が考えられている。実際この仮説は、IL-1 $\alpha$  の作用を抑制する抗 IL-1 療法を使用したところ、CAPS に対して著効することからも 支持されている。

治療面においては、FCAS では無治療でも正常人と同じ生命予後が期待される。MWS では抗 IL-1 製剤であるアナキンラ、カナキヌマブ、リロナセプトの投与が有効であったと報告された。最重症型の CINCA 症候群でもアナキンラ、カナキヌマブの有効性が報告されている。しかし本邦では、2011 年 9 月にカナキヌマブが承認されるまでは、承認された抗 IL-1 製剤は存在せず、未承認薬としてアナキンラが主として使用されていた。

2011 年 9 月、CAPS の治療薬としてカナキヌマブが承認された。カナキヌマブは抗 IL-1 抗体であるため中枢神経系への移行性が問題であり、CINCA 症候群の中でも中枢神経症状が強い症例での治療効果が不十分であることが指摘されている。そういう症例では抗 IL-1 製剤としてアナキンラが使用されている。またカナキヌマブは生物製剤であり、抗カナキヌマブ抗体が産生され、有効性が低下した場合、代替となる生物製剤としてアナキンラ等の抗 IL-1 製剤が必要である。しかしアナキンラは本邦で承認されておらず、本邦において、安全性及び CAPS における有効性

が検討されたことはない。

## 2. 研究の目的・意義

以上の背景を元に、カナキヌマブにつぐ CAPS の治療薬としてのアナキンラの可能性を検討するため、本邦での CAPS に対するアナキンラの有効性、副作用などの安全性について、アナキンラ治療を受けた CAPS 症例を集積し、後方視的な検討として疫学調査を行う。

現在“Cyropyrimin-associated periodic syndromeの治療薬としてアナキンラ承認を目指した医師主導治験”を準備中で、PMDAでの事前相談において、稀少疾患ゆえの症例数が限られることを補完する形で、後方視的にアナキンラのCAPSに対する有効性・安全性の調査を行うことを求められた。今回の研究は、治験とは異なるが、アナキンラの有効性・安全性を示し、本邦におけるCAPS治療薬承認への一助とする。

## 3. 研究デザインの種類

観察研究

## 4. 研究期間

- 1) 対象者登録期間 申請書承認より半年間
- 2) 対象者追跡期間 患者診療録の記録を集積するため、追跡期間はない。

## 5. 対象者の選択

- 1) 選択の場 全国で CAPS 患者に対してアナキンラ治療をおこなった施設
- 2) 包含基準および除外基準

包含基準 (1) CAPS と臨床診断された症例  
(2) アナキンラ治療を受けた症例

除外基準 特になし

- 3) 標本規模その算定根拠  
稀少疾患であり、全例リクルートを試みる。

## 6. 介入や追跡方法

なし

## 7. 検査項目の測定

- 1) 測定項目、測定時期、想定方法、測定者または測定機関  
既存データのみを扱う。

- 2) 既存データの場合は、出典とその利用方法

各患者の診療施設での診療録を後方視的に検討し、アナキンラ治療前後での CRP、SAA、WBC、ESR、臨床症状（皮膚症状、頭痛、倦怠感、関節痛、発熱、結膜炎）、聴力、関節所見、画像検査（頭部画像検査、関節画像検査）等を評価する。

## 8. 介入や測定によって新たに加わる侵襲と予想される有害事象及びその対応

特になし。個人情報匿名化することにより保護される。

## 9. 疫学研究としての解析の概要

- 1) 主要評価項目 アナキンラ投与前と 1 2 週間後の CAPS の主要症状の変化、検査値の変化

## 2) 解析方法

アナキンラ投与前と投与後12週間後の主要症状の変化、検査値の変化を診療録より調査する。治療開始後3か月ごとの主要症状の変化、検査値の変化を調査する。また治療薬投与量の推移を検討する。また治療期間中の副作用を集積する。

## 10. 個人情報の保護

### 1) データの匿名化及び連結可能性の有無

連結可能匿名化するため、情報管理者をおき、対応表を作成する。

### 2) 個人情報及び個人データの取扱者の範囲

当科助教、加藤竹雄

### 3) 個人情報及び個人データの保管と研究終了後に廃棄する場合はその処理方法

個人情報及び個人データは小児科研究室の鍵のかかるロッカーに収容される。また廃棄する場合は焼却処分とする。

## 11. 説明と同意

### 1) 説明の機会と方法

患者が幼小児の場合は代諾者に説明文書を用いて主治医から説明し同意を得る。患者が12歳未満の場合は代諾者に、12歳以上の未成年者にはアセント文書を用いて患者に説明するとともに、代諾者に説明し、代諾者より同意をえる。

### 2) 同意の機会と方法

患者もしくは代諾者に説明後、文書で同意を取得する。

### 3) 未成年者と認知症患者などにおける代諾について

発達遅滞者・幼小児の場合(12歳未満)は代諾者に説明、12歳以上未成年者はアセントを持って説明するとともに、代諾者から代諾をえる。

### 4) 参加・中途離脱の任意性

参加・中途離脱の任意性について説明書に記載し、十分に説明する。

## 12. 費用負担及び謝礼

なし

## 13. 研究資金

厚労省科研費：Cypropryn-associated periodic syndromeの治療薬としてアナキンラ承認を目指した医師主導治験

謝礼なし

## 14. 研究組織

### 1) 中核となる研究者の氏名と担当事項

研究総括 西小森隆太 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 准教授  
診療録調査 井澤和司 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 大学院生  
研究デザイン 伊藤達也 京都大学医学部附属病院探索医療センター 助教

## 2) 研究協力者

### 1 5. 第3者機関の介在

なし

### 1 6. 参考文献

1. Hoffman, H.M., et al., Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nature genetics*, 2001. 29(3): p. 301-5.
2. Aksentijevich, I., et al., De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis and rheumatism*, 2002. 46(12): p. 3340-8.
3. Feldmann, J., et al., Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet*, 2002. 71(1): p. 198-203.
4. Hawkins, P.N., H.J. Lachmann, and M.F. McDermott, Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med*, 2003. 348(25): p. 2583-4.
5. Agostini, L., et al., NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity*, 2004. 20(3): p. 319-25.
6. Hawkins, P.N., et al., Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(2): p. 607-12.
7. Hoffman, H.M., et al., Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet*, 2004. 364(9447): p. 1779-85.
8. Janssen, R., et al., Enhanced interleukin-1beta and interleukin-18 release in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(10): p. 3329-33.
9. Goldbach-Mansky, R., et al., Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med*, 2006. 355(6): p. 581-92.
10. Goldbach-Mansky, R., et al., A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum*, 2008. 58(8): p. 2432-42.
11. Hoffman, H.M., et al., Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum*, 2008. 58(8): p. 2443-52.

12. Lachmann, H.J., et al., Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Engl J Med, 2009. 360(23): p. 2416-25.

#### 17. 特記事項

- 1) 残余検体の保存 なし
- 2) 本研究で得られた測定結果の通知、もしくは研究成果の還元  
研究結果は論文もしくは学会発表にて報告する可能性がある。

#### 18. 添付資料

- 1) 対象者説明文書・同意書
- 2) アセント用文書（アセント用）



# 患者さんへの説明文書

研究課題名 Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) に対するアナキンラ治療の有効性及び安全性の後方視的観察研究

## 研究の目的

Cryopyrin-associated periodic syndrome は、関節炎、発熱、じんましん様発疹、持続する炎症反応、難聴、うっ血乳頭、髄膜炎を合併し、無治療であると、発達・発育障害、てんかん、難聴、視力障害、関節拘縮を引き起こし、患者さんのQOLを著しく損なう疾患です。近年その原因遺伝子として、NLRP3 遺伝子が解明され、その病態は炎症を引き起こす IL-1 $\beta$  の過剰産生が原因であることが分かってきました。近年、Cryopyrin-associated periodic syndrome に対して、同症候群にて過剰産生される IL-1 $\beta$  を抑制する生理的なタンパク質 IL-1RA (商標名アナキンラ) を投与しその臨床症状及び検査所見の改善 (発熱、発疹、炎症反応等) が見られたことが報告されています。日本においても、Cryopyrin-associated periodic syndrome の患者さんに使用され、関節炎、発育不良、血液検査上炎症所見の改善が見られたことが一例報告として報告されております。しかしアナキンラは本邦にて未承認薬であり、Cryopyrin-associated periodic syndrome に対する有効性、長期にわたる安全性については不明であります。

そこで今回、アナキンラを投与された Cryopyrin-associated periodic syndrome の患者さんを対象に、アナキンラの有効性と副作用を調べるため、臨床研究を行いたいと考えています。

## 1. 研究の方法について

### (1) 研究の方法

アナキンラを投与された Cryopyrin-associated periodic syndrome 患者さんの投与前、投与後の臨床症状、臨床検査データの変化を診療録より収集します。また投与期間中の副作用についても診療録より収集します。

### (2) 予想される利益・不利益

アナキンラはすでに Cryopyrin-associated periodic syndrome 患者さんに投与されており、これから新たに副作用等起こる心配はありません。診療録より情報収集しますので、個人情報漏洩に注意が必要です。

### (3) この試験への参加について

この説明書をお読みになり担当医の説明を聞いて、この研究に参加することに同意される場合は、別紙の同意書に署名または記名・押印をして下さい。あなたが、参加に同意されなくても、一切不利益は生じません。また、あなたがこの研究に同意した後でも、その同意をいつでも撤回できます。

### (4) プライバシーの保護

この研究で得られた結果は、アナキンラの治療有効性と安全性を確認する資料として使用します。専門の学会や学術雑誌に発表されることもあります。患者さんのプライバシーは十分に尊重されます。結果発表の際には慎重に配慮し、患者さん個

人に関する情報（氏名など）が外部に公表されることは一切ありません。

(5) 費用および謝礼について

この研究にかかる費用は京大病院小児科が負担します。またこの研究に参加する事に対する謝礼はありません。

この研究について何か分からないことや心配なことがありましたら、いつでも担当医師もしくは京大病院小児科・西小森隆太（TEL 075-751-3291, 4494）にご相談下さい。

これらの内容をよくお読みになりご理解いただき、この研究に参加することを同意される場合は、別紙の同意書に署名(自筆)と日付を記入して担当医師にお渡し下さい。

平成 年 月 日

説明医師署名 \_\_\_\_\_

# 同 意 書

京都大学医学部附属病院長 殿

研究課題名 Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) に対するアナキンラ治療の有効性及び安全性の後方視的観察研究

私は、Cryopyrin-associated periodic syndrome について研究の実施に際し、同研究に関する説明を別紙説明書により担当医師から受け、下記の点を確認した上、参加することに同意します。

1. 研究の目的・方法
2. 予想される利益・不利益
3. 本研究の同意をいつでも撤回でき、また撤回しても何ら不利益を受けず、原疾患に対する最善の処置を受けられること
4. プライバシーは最大限に尊重されること
5. 費用負担または謝礼

患者氏名 \_\_\_\_\_

同意日 平成 年 月 日

本人署名 (自筆) \_\_\_\_\_

代諾者署名 (自筆) \_\_\_\_\_

(続柄) \_\_\_\_\_

本臨床試験に関する説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

施設名・診療科 \_\_\_\_\_

説明医師氏名 \_\_\_\_\_

本同意書は、本人と担当医師が一部ずつ保管する。

## 患者さんへの説明文書(アセント文書)

研究課題名 Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)に対するアナキンラ治療の有効性及び安全性の後方視的観察研究

### 1. 研究の目的

かんれんしゅうきせいはずねつしょうこうぐん  
クリオピリン関連周期性発熱症候群は、関節がはれたり、熱がでたり、じんましんがでて、うまれつきの性質として、熱をとまなう炎症が続く病気です。治療をしないと、体の発育、知能の発達に問題がおき、場合によりけいれんしたり、耳が聞こえにくくなったり、目が見えにくくなったり、関節が曲がらなくなったりして、生活に問題がでてきます。熱の原因となるIL-1ベータという物質がたくさん作られることが問題であるとわかりました。

かんれんしゅうきせいはずねつしょうこうぐん  
最近、クリオピリン関連周期性発熱症候群の患者さんに対して、このIL-1ベータという物質をおさえるアナキンラという薬を投与し、治療に効果があったといわれています。日本においても、クリオピリン関連周期性発熱症候群の患者さんに使い、関節のはれ、発育がよくなり、血液検査もよくなったことが報告されています。しかしアナキンラは日本では認められた薬ではなくクリオピリン関連周期性発熱症候群の患者さんに効果があるのか、長い間つかっても副作用がでないのはまだわかっていません。

かんれんしゅうきせいはずねつしょうこうぐん  
そこで今回、アナキンラ治療を受けたクリオピリン関連周期性発熱症候群の患者さんを対象に、アナキンラが薬として効果があるのか、副作用がないのか、調べるため、調査を行いたいと考えています。

### 2. 研究の方法について

#### (1) 研究の方法

かんれんしゅうきせいはずねつしょうこうぐん  
アナキンラを投与されたクリオピリン関連周期性発熱症候群の患者さんの、アナキンラを使う前、使った後の症状、検査の値の変化、副作用をカルテから集めます。

#### (2) 予想される利益・不利益