

アナキンラはすでにクリオピリン^{かんれんしゅうきせいはつねつしょうこうぐん}関連周期性発熱症候群の患者さんに使われており、これから新たに副作用等起こる心配はありません。カルテより検査、症状について調べますので、患者さんの名前等の情報がもれないよう注意が必要です。

(3) この試験への参加について

この説明書を読んで担当の先生の説明を聞いて、この研究に参加することに賛成される場合は、別紙の同意書に名前を書いてください。あなたが、参加に賛成されなくても、一切不都合なことはおこりません。また、あなたがこの研究に賛成した後でも、反対にかえることができます。

(4) プライバシーの保護

この研究で得られた結果は、アナキンラの治療が効果があるかそうでないか、また安全かそうでないかを確認する資料として使います。専門の学会や雑誌に発表されることもあります。あなたのプライバシー（名前等について）は十分に守られます。

(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支払います。またこの研究に参加する事に対するお礼はありません。

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、いつでも担当の先生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に賛成される場合は、別紙の同意書に名前を自分で書き、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 _____

添付文書 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

自ら治験を実施する者：

京都大学大学院

医学研究科 発達小児科学 准教授

西小森 隆太

作成日：2012年1月31日

Ver.1.00

1. 治験の課題	20
2. 治験の目的	20
3. 治験の種類	20
4. 対象患者：CAPS 患者	20
4.1 選択基準	20
4.2 除外基準	21
5. 用法・用量及びスケジュール	22
5.1. 用法・用量	22
5.2 治験スケジュール（詳細は別紙1 検査・観察項目を参照）	22
5.2.1 スクリーニング期（-1 週～0）：入院	22
5.2.2 治療期（0～12 週）	22
5.2.3 治療終了時（投与後 12 週）	23
6. 治験薬の投与	24
6.1 投与方法	24
6.2 治験薬の増量基準	24
7. 併用薬	24
8. 評価項目	25
8.1 主要評価項目	25
8.2 副次的評価項目	25
9. 目標症例数	25
10. 治験実施施設	25
11. 治験実施期間	25

1. 治験の課題

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 -

2. 治験の目的

IL-1 受容体拮抗薬である Anakinra の CAPS (FCAS*, MWS**, CINCA 症候群***) 患者に対する効果、安全性及び薬物動態を検討する

* : 家族性寒冷自己炎症症候群 (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)

** : マックル・ウエルズ症候群 (Muckle-Wells Syndrome)

*** : 慢性乳児神経皮膚関節症候群 (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome)

3. 治験の種類

非盲検、非対照試験

4. 対象患者：CAPS 患者

4.1 選択基準

- (1) 年齢、性別は不問
- (2) 遺伝子検査による NLRP3 ヘテロ変異または NLRP3 体細胞モザイク変異を認める CAPS (FCAS, MWS, CINCA 症候群) 患者で、それぞれ以下の 2 つ以上の臨床徴候を現病歴または既往歴として有する患者。

1) CINCA 症候群患者：生後 6 ヶ月以内に CINCA 症候群の症状が発現した患者

- ① CINCA 症候群に典型的な発疹
- ② 中枢神経症状として、頭蓋内圧亢進、視神経乳頭浮腫、脳脊髄液細胞増多、and/or 感音性難聴
- ③ X 線により典型的な関節症の変化 (骨端 and/or 膝蓋骨の過形成)

2) MWS 患者：

- ① 周期熱
- ② 頭痛、片頭痛
- ③ 関節痛
- ④ 蕁麻疹様発疹
- ⑤ 結膜炎
- ⑥ 筋痛
- ⑦ 感音性難聴

3) FCAS 患者

- ① 蕁麻疹様皮疹

- ② 発熱、悪寒
 - ③ 結膜炎
 - ④ 関節痛
- (3) 治験薬投与前 4 週間、ステロイド、鎮痛消炎剤、DMARDs の投与量が一定している患者
- (4) IL-1 阻害薬で治療している患者で、当該治療薬の中止の意志があり、中止により 2 の基準を満たす患者
- (5) 被験者若しくは代諾者に同意能力がある

4.2 除外基準

- (1) E.coli 製剤又はアナキンラ含有製剤に対して過敏症のある患者
- (2) 結核症状が疑われる患者に接触したことがある患者、またはスクリーニング時の CT 検査、胸部 X 線検査、ツベルクリン検査あるいは IFN- γ 応答性測定の結果により結核が疑われる患者
- (3) スクリーニングの前 3 ヶ月以内に live virus ワクチンの投与を受けた患者
- (4) スクリーニング時に HIV、HBV 又は HCV 検査で陽性であることがわかった患者
- (5) 心不全を合併若しくは既往のある患者
- (6) 悪性腫瘍の既往のある患者
- (7) 腎移植のあった患者
- (8) リウマチ疾患、主要な慢性感染症/炎症/免疫疾患（CAPS に加えて、炎症性腸疾患、乾癬性関節炎、脊椎関節症、SLE 等）
- (9) 臨床的有意な活動性の細菌、真菌、又はウイルス感染の再発既往 and/or 証拠のある患者
- (10) スクリーニングの検査で、ALT 又は AST 値が基準上限の 2 倍超、Cre が 2 倍超、又は血小板数が $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 未満の患者
- (11) 自己免疫疾患治療薬、免疫抑制薬、抗炎症薬などの治療薬の投与している患者
- (12) 治験薬投与前 8 週以内に 400 mL 以上の献血又は出血のあった患者、
- (13) 他の治験に参加している、又は他の治験薬の投与を受けている患者。他の医療機器又は医薬品の治験に参加し、治験終了から 4 週間経過していない患者
- (14) 本人及び/又は親/法律で認められている代諾者に治験実施計画書の手順を遵守することに懸念がある患者
- (15) 妊娠中、授乳中又は本治験期間中に妊娠を希望する女性患者。妊娠可能な患者は、スクリーニングで X 線検査を受ける前に、尿中 hCG 検査で陰性であることを確認するとともに、同意取得時から最終投与後少なくとも 2 週間は、適切な避妊を行う。
- (16) 喘息患者。ただし、肺及び感染症に対するコンサルテーションを受け治験参加に問題ないと判断された患者は除く。
- (17) 他の IL-1 阻害薬を使用中又は開始しようとする患者。ただし、選択基準（4）に該当する患者

は除く。

5. 用法・用量及びスケジュール

5.1. 用法・用量

アナキンラ 2mg/kg/日を皮下注射する。最大 10mg/kg/日（100mg/日を超えない）。

5.2 治験スケジュール（詳細は別紙1 検査・観察項目を参照）

5.2.1 スクリーニング期（-1 週～0）：入院

同意を取得した患者に対して、CAPS 履歴、合併症/既往歴の確認を行い、下記検査を実施し、選択基準に合致し、除外基準に抵触しないことを確認する。

(1) 臨床的評価

- ① 一般身体検査：頭/目/耳/喉、心臓、肺、腹部、神経、皮膚及び関節の診察
- ② 身長、体重、呼吸数、脈拍数、血圧測定
- ③ 疾患スコア評価
- ④ 医師による総合評価
- ⑤ 耳鼻科、眼科、小児神経科受診
- ⑥ リハビリテーション、関節評価

(2) 臨床検査、心電図

- ① 安全性確認のための一般臨床検査(心電図、胸部 X 線、尿検査を含む)
- ② 急性炎症検査
- ③ 脳脊髄液検査（臨床症状が見られる場合）
- ④ 血清/血漿保管*

*：別途研究用採血のための説明同意文書で同意取得後実施

(3) 画像検査

- ① 脳 MRI
- ② 膝部 X 線

5.2.2 治療期（0～12 週）

投与 2 又は 3 週後まで入院、それ以降 4 週まで 1 週間ごとに外来、4 週以降 1 ヶ月毎に来院する。なお、4 週以降も用量調節が必要な場合等、1～2 週間間隔で来院することも可とする。スクリーニングで適格性を確認後、適格症例に対して初回投与（2 mg/kg/日）を行う。

(1) 初回投与と自己注射に関する説明

- ① 投与初日にアナキンラ 2 mg/kg/日を担当医師が皮下投与する。
- ② 自己注射に関する投与方法、注意点等の説明を患者/親（代諾者）に対して行い、説明を基にアナキンラの 2 回目投与(2 mg/kg/日)以降を自己注射として行う。

(2) 臨床的評価

- ① 一般身体検査：頭/目/耳/喉、心臓、肺、腹部、神経、皮膚及び関節の診察（治験薬投与後に新たに見出された臨床的に有意な異常所見、又は以前からある異常所見が有意に悪化した場合には有害事象として記録する）
- ② 疾患スコア評価
- ③ 医師による総合評価
- ④ 身長、体重、呼吸数、脈拍数、血圧測定
- ⑤ 服薬状況調査

(3) 臨床検査

- ① 急性炎症検査
- ② 安全性確認のための一般臨床検査（血液、尿）

(4) 薬物動態

初回投与時及び投与量安定時に、それぞれ投与前、投与 2 時間後、4 時間後、8 時間後及び 24 時間後に薬物濃度測定用の採血を行う。

5.2.3 治療終了時(投与後 12 週)

(1) 臨床的評価

- ① 一般身体検査：頭/目/耳/喉、心臓、肺、腹部、神経、皮膚及び関節の診察（治験薬投与後に新たに見出された臨床的に有意な異常所見、又は以前からある異常所見が有意に悪化した場合には有害事象として記録する）
- ② 身長、体重、呼吸数、脈拍数、血圧測定
- ③ 疾患スコア評価
- ④ 医師による総合評価
- ⑤ リハビリテーション、関節評価
- ⑥ 服薬状況調査
- ⑦ 眼科、耳鼻科、小児神経科診察

(2) 臨床検査

- ① 急性炎症検査
- ② 安全性確認のための一般臨床検査(心電図、胸部 X 線、尿検査を含む)
- ③ 脳脊髄液検査 (臨床症状が見られる場合)

(3) 画像検査

- ① 脳 MRI
- ④ 膝部 X 線

6. 治験薬の投与

6.1 投与方法

初回 2 mg/kg/日から投与を開始し、症状に基づき最大 10 mg/kg/日まで増量する。ただし 100 mg/日を超えない。

初回投与は医師が行うが、それ以降は患者若しくは代諾者が行う。その際、患者若しくは代諾者は、本剤の投与方法、注意点について十分説明を受けたうえで行うこととする。

6.2 治験薬の増量基準

以下の基準で増量するが、増量する場合の増量幅は、0.5～1.0 mg/kg/dose とする。

以下の不完全な反応が 1 つ以上認められた場合、増量を行う。ただし 1 週間が増量を行う最も短い間隔とする。

1) 医師による自己炎症性疾患総合評価：軽度以上 (mild) または皮膚の疾患評価：軽度以上 (mild)

2) CRP または SAA の上昇

ただし、他の臓器障害がない状態で CAPS 関連の皮疹が認められない場合には、皮疹のみで増量しない。

7. 併用薬

Enbrel、Remicade 及び Humira、thalidomide のような他の抗 TNF 阻害薬以外の DMARDs は、治験期間を通して併用することができる。Enbrel、Remicade 及び Humira、thalidomide のような他の抗 TNF 阻害薬は、感染のリスクが高くなるため、アナキンラ投与の前に中止しなくてはならない。ステロイドは、炎症症状の改善が見られた場合には減量することができる。DMARDs の併用は、治験期間中維持すべきであるが、継続投与期間中の漸減は許可される。

妊娠する可能性のある患者は、治験期間中効果的な避妊を行うことが要求される。

8. 評価項目

8.1 主要評価項目

1. 投与3ヵ月後の総疾患スコア平均点を投与前と比較する
2. 投与3ヵ月後のSAAの投与前からの平均変化量
3. 有害事象発現頻度及び程度

8.2 副次的評価項目

8.2.1 臨床的評価

1. 重篤及びその他の重要な有害事象の発現頻度、副作用の発現頻度及び程度
2. 総疾患スコアの経時的推移
3. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価の変化

8.2.2 臨床検査

投与前後の比較を行い、その変化を評価する。

1. CRP、SAAの経時的推移
2. 投与前後のESRの変化量及び経時的推移
3. 投与前後の急性炎症指標の変化量及び経時的推移
4. 脳脊髄液中の細胞数の変化量

9. 目標症例数

目標症例数：5例

〔症例数設定根拠〕：本疾患の患者数はきわめて少なく、しかも本疾患の治療薬としてIL-1 β と結合するIgG1モノクローナル抗体であるカナキヌマブが承認されたため、アナキニラが投与される患者数は僅かとなったため、目標被験者数を5例とした。日本人CAPS患者での有効性及び安全性を評価するのに必要な被験者数は、最低3例とした。

10. 治験実施施設

治験実施施設：京都大学医学部附属病院 小児科

11. 治験実施期間

治験実施期間：2010年〇月〇日～2010年〇月〇日

II. 分担研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

Cryopyrin-associated periodic syndrome に対するアナキンラ治験プロトコール作成

研究分担者 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）

研究要旨

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) は IL-1 β 過剰産生に伴い全身炎症を生じる自己炎症疾患であり、CAPS の標準治療は抗 IL-1 療法が中心である。カナキヌマブに次ぐ抗 IL-1 製剤として、アナキンラの医師主導治験を計画し、その治験プロトコール試案を作成した。アメリカ NIH/NIAMS において、CAPS に対するアナキンラの医師主導治験が主任研究員 Dr. Raphaela Goldbach-Mansky のもとで行われている。将来的な治験データの共有・比較を念頭に、まず NIH/NIAMS と研究協力関係を築き、その治験プロトコールを取得した。さらに同治験プロトコールをもとに日本独特の事情を勘案して、本研究のための治験プロトコールを作成した。

A. 研究目的

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) は自己炎症性疾患の1つで、2001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 インフラマソーム活性化機構が明らかになり、CAPSの主病態が IL-1 β 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 β 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、必要不可欠である。

しかしアナキンラは、未だ欧米にて CAPS 治療薬として承認された国は存在せず、off label 使用されている。また欧米諸外国と異なり、本邦では関節リウマチ治療薬としても、アナキンラは承認されておらず、どの疾患においても未承認である。

2011年9月、CAPS に対する治療薬として抗 IL-1 製剤のカナキヌマブが本邦にて承認された。しかし、CAPS 治療を取り巻く環境として以下の問題点が存在した。

1) 現在本邦で治験が進行しているカナキヌマブ (Canakinumab, Ilaris®) は抗体製剤であり、特に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。

2) 抗 IL-1 療法としてはカナキヌマブの治験が先行しているが、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。

3) CINCA 症候群は通常乳児期発症であるが、カナキヌマブでの知見はすくなく、アナキンラがこれまで使用されてきた経緯が存在する。

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、アナキンラ承認を目指した医師主導治験のためのプロコールを作成した。

B. 研究方法

現在、アメリカ NIH/NIAMS において主任研究員 Dr. Raphaela Goldbach-Mansky のもと、CAPS に対する医師主導治験が施行されている。将来的な治験データの共有・比較を念頭に、まず NIH/NIAMS と研究協力関係を築き、治験プロトコルを開示してもらい、それを参考にしながら、本邦での特殊な事情を勘案して、アナキンラ治験プロトコルを作成した。

(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)。その内容を忠実に順守して研究を行っている。

C. 研究結果

本邦における CAPS に対するアナキンラ治験プロトコルを作成した (骨子を添付：添付文書 2)。

主な変更点として、治験デザインにおいて、スクリーニング期、それに続くアナキンラ用量調節期を入院にて行う事とした。主要評価項目として治療開始 12 週での総疾患スコア、SAA の平均変化量、有害事象発現頻度及び程度とした。12 週以降は有効例では継続投与を行い、安全性等の評価をおこなうが、別プロトコルにて行う事とした。

患者選択基準として NLRP3 変異陽性者のみとした。また目標症例数は稀少疾患でありかつカナキヌマブが存在する事も考慮して、5 例最低 3 例とした。

また除外基準での結核の扱いは、本邦では BCG 接種が行われていることを勘案して、変更を加えた。

さらに、研究用のサンプル採取を大幅に削除した。

D. 考察

スクリーニング後の用量調節期に自己注射を行うための訓練をする期間も含め、2-3週間入院することとした。

主要評価項目の検討時期としては12週とした。これは先行したカナキヌマブのCAPSに対する治験を参考にした。

また稀少疾患であり、既にカナキヌマブが存在し、またアナキンラは毎日皮下注を要するため患者QOLを損なう。よって患者リクルートに困難を来す可能性を考慮して、5例最低3例で行う事とした。PMDAでの事前相談でも症例数が少なくなることについては理解を得られた。またより少ない症例で治験を成功させるためにもNLRP3変異陽性者のみを対象にして、より均一な集団にて治験を行う事とした。

E. 結論

アメリカにて行われているCAPSに対する医師主導治験を参考に、本邦におけるアナキンラに対する医師主導治験プロトコル試案を作成した。

F. 研究発表

なし

1. 論文発表

- Naoki Morimoto, Kenichi Yoshimura, Miyuki Niimi, Tatsuya Ito, Harue Tada, Satoshi Teramukai, Toshinori Murayama, Chikako Toyooka, BhSc, Satoru Takemoto, Katsuya Kawai, Masayuki Yokode, Akira Shimizu, Shigehiko Suzuki : An exploratory clinical trial for combination wound therapy with a novel medical matrix and fibroblast growth factor in patients with chronic skin ulcers: a study protocol. Am J Transl Res 2012;4(1):52-59
- 伊藤達也、新美三由紀：京都大学病院探索医療センターにおける臨床試験サポート体制；Jpn Pharmacol Ther 2011；39(Suppl.2).s166-s169

- 新美三由紀、多田春江、伊藤達也：未承認薬・未承認機器の臨床研究を支援するために；Jpn J Clin Pharmacol Ther 2011；42(4):271-274

2. 学会発表

- 伊藤達也、清水章：京都大学病院探索医療センターにおける臨床試験支援とプロジェクトマネジメントの実践；第32回日本臨床薬理学会年会(2011年12月2日)
- 伊藤達也、笠井宏委、新美三由紀、多田春江、池田隆文、海老原健、森本尚樹、鈴木茂彦、樋口修司、川上浩司、清水章：新薬および新規医療機器を用いた医師主導治験におけるマネジメントと品質管理活動の分析；プロジェクトマネジメント、第32回日本臨床薬理学会年会(2011年12月1日)
- 伊藤達也：臨床試験データベースを用いた海外の研究者主導臨床試験の調査研究；第1回レギュラトリーサイエンス学会学術大会(2011年9月3日)
- 伊藤達也：高度医療評価制度下で実施する臨床試験の支援ー希少難治性疾患領域の臨床試験を支援するー；日本臨床試験研究会 研究者主導臨床試験の支援シリーズセミナー(2011年8月6日)

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

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者 平家俊男（京都大学大学院医学研究科発達小児科学 教授）

研究要旨

CAPS は、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。炎症性サイトカインである IL-1 β が過剰産生される機序が考えられており、治療には抗 IL-1 製剤が著効する。IL-1 製剤としてはカナキヌマブが承認されている。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 4 人の CAPS 症例を集積し、後方視的な検討として疫学調査を行った。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）の変化、副作用について調査を行った。4 人とも臨床症状、血液データの改善を認め、1 人においては乳頭浮腫の改善を認めた。1 人においてアレルギー症状、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）のため使用中止となったが、無治療、薬剤投与等により副作用症状はすみやかに消失し、アナキンラの有効性、安全性が示唆された。

A. 研究目的

CAPS は、自然免疫に関わる NLRP3 遺伝子の機能獲得型変異によって発症する自己炎症性疾患である。炎症性サイトカインである IL-1 β が過剰産生される機序が考えられており、治療には抗 IL-1 製剤が著効する。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 4 人の CAPS 症例を集積し、後方視的な検討として疫学調査を行った。

B. 研究方法

CAPS4 例 (CINCA 症候群 3 例、Muckle-Wells 症候群 1 例)、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。

(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)。その内容を忠実に順守して研究を行っている。当疫学調査を行うにあたり、同上 医の倫理委員会において承認を得ている (E1395、添付文書 1)。

C. 研究結果

血液炎症所見はいずれの症例においても早期に改善を認めた (Fig.1)。臨床症状においても発熱、発疹等のすみやかな改善を認めた。長期観察においては、感染などを契機に一過性に症状の再燃を認めたが、投与量の調節等によりコントロール可能であった。長期観察可能であった 2 例における難聴、頭部画像検査所見、関節 X 線に改善・増悪を認めなかったが、

1 例に乳頭浮腫の消失を認めた。副反応としては 1 例においてアレルギー症状、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) を繰り返したため中止となった。3 例においてはアナキンラ投与による局所の発赤、腫脹は認めたが、中止せざるをえないような副反応や易感染性は認められなかった。

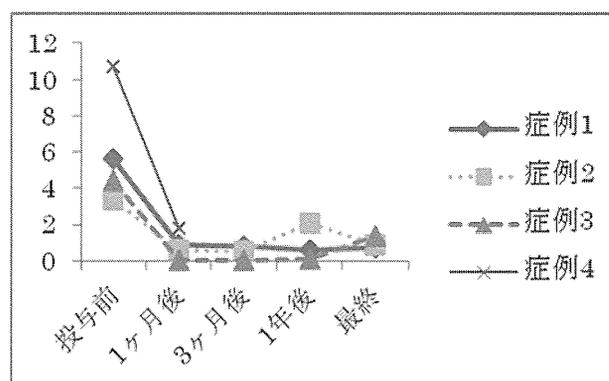


図 1 CRP 値 (単位 mg/d)

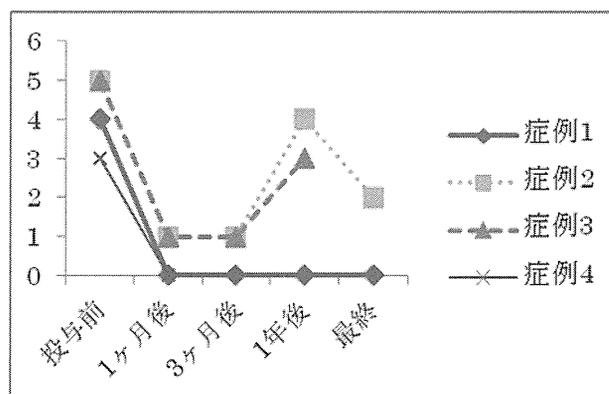


図 2 臨床症状の推移

皮疹、発熱、関節痛、筋痛、頭痛、結膜炎、疲労・倦怠感ありを各 1 点とした合計点数

D. 考察

いずれの症例においても早期に炎症反応、臨床症状の改善を認めた。長期観察においては感染などを契機に症状再燃を認めた。1 例においてアレルギー症状、咽頭狭窄感を認めたため一旦中止となった。血液検

査所見、原疾患の症状自体はコントロールできていたため、患者自身の再投与希望が強く再投与をおこなったが、再投与後もアレルギー症状、咽頭狭窄感を繰り返したため中止となった。同症状は無治療もしくは薬剤投与により速やかに改善を認めた。

E. 結論

CAPS に対するアナキンラの有効性、安全性が確認された。

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(3625-3632)
- Tahara M, Sakai H, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Nagata I, Inui A, Fujisawa T, Shigematsu Y, Nishijima K, Kuwakado K, Watabe S, Kameyama J : Patient with neonatal-onset chronic hepatitis presenting with mevalonate kinase deficiency with a novel MVK gene mutation. *Mod Rheumatol.* 2011 (in press)
- Murata Y, Yasumi T, Shirakawa R, Izawa K, Sakai H, Abe J, Tanaka N, Kawai T, Oshima K, Saito M, Nishikomori R, Ohara O, Ishii E, Nakahata T, Horiuchi H, Heike T : Rapid diagnosis of FHL3 by flow cytometric detection of intraplatelet Munc13-4 protein. *Blood.* 2011 : 118(1225-1230)
- Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, Ishida A, Sakai H, Nishikomori R, Heike T : Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011 : 158(155-159)
- 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.
- Sakai H, Ito S, Nishikomori R, Takaoka Y, Kawai T, Saito M, Okafuji I, Yasumi T, Heike T, Nakahata T: A case of early-onset sarcoidosis with a six-base deletion in the NOD2 gene. *Rheumatology.* 2011 : 49(194-196)
- Heike T, Saito M, Nishikomori R, Yasumi T, Nakahata T: Autoinflammatory disease-a new entity of inflammation. *Inflammation and Regeneration* 31:125-136, 2011

2. 学会発表

- K. Izawa, A. Hijikata, R. Nishikomori, O. Ohara, J. Abe, N. Tanaka, M. K. Saito, R. Goldbach-Mansky, I. Aksentijevich, 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. Aksentijevich, 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、齋藤潤、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

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者 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）

研究要旨

アナキンラはヒト IL-1RA を大腸菌にて発現精製されたりコンビナント製剤であり、関節リウマチ治療薬として開発され、諸外国では同疾患に対して承認されている。近年 CAPS の病態として IL-1 β の過剰産生が原因とわかり、CAPS 治療薬としてアナキンラがオフラベル使用されていた。今回の研究班ではアナキンラの承認を目指した医師主導治験を計画しているが、稀少疾患であること、CAPS 治療薬としてカナキヌマブが既に承認されさらに参加症例数がすくなくなることが推測される。以上の背景で、アナキンラ使用により寛解維持中の CAPS 症例 3 例を対象に PK/PD を調査した。まず既知アナキンラをヒト血清もしくは 0.1%BSA/PBS で希釈して、正確に測定できるか検討したところ、SRL 社のヒト IL-1RA 測定にて $10^2 - 10^6$ pg/ml まで正確に測定できることを確認した。さらに同測定法を用いて、アナキンラ治療により寛解状態の本邦 CAPS 3 例の投与前、投与後 3 時間のヒト IL-1RA 血中濃度を測定したところ、十分なヒト IL-1RA の上昇を認め、3 症例での各アナキンラ投与量での PK/PD データが得られた。同データは先行している NIH/NIAMS の医師主導治験のデータの比較、有効性の検討等に有用と考えられた。

A. 研究目的

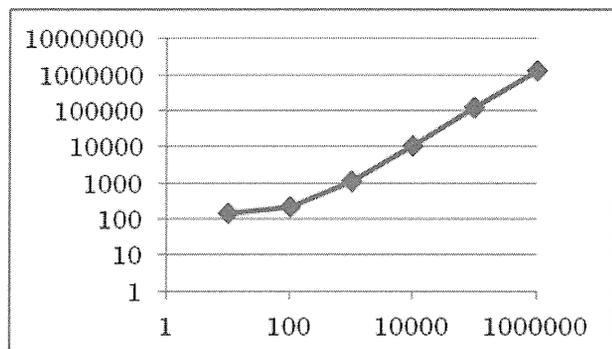
アナキンラはヒト IL-1RA を大腸菌にて発現精製されたリコンビナント製剤であり、関節リウマチ治療薬として開発され、諸外国では同疾患に対して承認されている。近年 CAPS の病態として IL-1 β の過剰産生が原因とわかり、CAPS 治療薬としてアナキンラがオフラベル使用されていた。本研究班ではアナキンラの承認を目指した医師主導治験を計画しているが、稀少疾患であること、CAPS 治療薬としてカナキヌマブが既に承認されさらに参加症例数がすくなくなることが推測される。以上の状況でのアナキンラ承認を目指すため、現在アナキンラ使用中 CAPS 症例 3 例を対象に PK/PD を調査した。

B. 研究方法

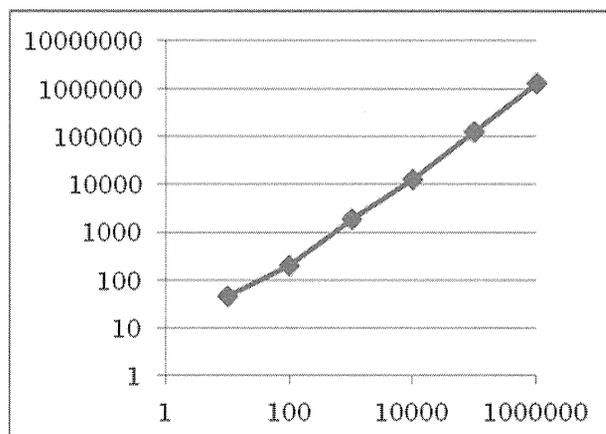
アナキンラを SOBI 社より購入し、ヒト血清、0.1%BSA/PBS で希釈した既知アナキンラ含有血清、0.1%BSA/PBS を作成、外注検査会社である SRL 社にヒト IL-1RA 測定を依頼して、既知濃度との比較を行った。さらに臨床的に寛解状態にある CAPS 患者 3 症例で、投与直前、投与後 3 時間後のアナキンラ血中濃度を 2 回測定し、平均値を算出した。

C. 研究結果

アナキンラをヒト血清及び 0.1%BSA/PBS で希釈して、SRL 社において EIA 法で測定したところ $10^2 - 10^6$ pg/ml まで正確に測定できることを確認した。



ヒト血清で希釈したアナキンラの測定 (pg/ml)
縦軸：ヒト IL-1RA 濃度 横軸：希釈アナキンラ



0.1%BSA/PBS で希釈したアナキンラの測定 (pg/ml)
縦軸：ヒト IL-1RA 濃度 横軸：希釈アナキンラ

次にアナキンラ投与例の血中 IL1RA 濃度（投与前、投与 3 時間後）を示す。

	アナキンラ 投与量 (mg/kg)	投与方法	投与前血 中濃度 (pg/ml)	投与後3時 間血中濃度 (pg/ml)
症例1	2.1	24時間毎	81400	980000
症例2	3.0	24時間毎	351500	1448000
症例3	1.2	12時間毎	287000	872000

いずれも投与後 3 時間血中濃度の十分な上昇をみとめた。

D. 考察

アナキンラは本邦で承認された疾患はなく、全ての疾患に対して未承認薬である。よって、本邦での PK/PD データは存在せず、CAPS におけるアナキンラ治療の医師主導治験においてアナキンラの十分な PK/PD データは大変重要である。また先行して行われている NIH/NIAMS との比較で、本邦特有の薬物動態の存在の有無が明らかになる。現時点ではアナキンラの CAPS に対する有効血中濃度は明らかになっていない。臨床的に寛解状態にある 3 症例でのアナキンラ血中濃度は大変貴重な資料である。

これらの血中濃度は、関節リウマチの治験でえられたアナキンラ 1 mg/kg 反復投与で得られた最高血中濃度 (669000 ± 302000 pg/ml) よりも高値である傾向

を認めたが、体重当たりの投与量が多いためと考えられる。今後適切な治療用量の設定等のためにも、CAPS 特に本邦の CAPS におけるアナキンラ PK/PD の集積が望まれる。

E. 結論

アナキンラ血中濃度は SRL 社のヒト IL-1RA 測定にて正確に測定可能であった。また寛解状態の本邦 CAPS 3 症例の投与後 3 時間のアナキンラ血中濃度は十分上昇していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, Okada S, Kobayashi M, Agematsu K, Takada H, Mitsui N, Oshima K, Ohara O, Suri D, Rawat A, Singh S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Reichenbach J, Seger R, Ariga T, Hara T, Miyawaki T, Nonoyama S : Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(223-225)
- Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara T, Tsuchiya S, Agematsu K, Yamada M, Kawamura N, Ariga T, Tsuge I, Nonoyama S, Karasuyama H, Minegishi Y : Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells. *J Exp Med.* 2011;208(235-249)
- Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, Kobayashi M, Ohara O, Hara T : Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *J Clin Immunol.* 2011;31(309-314)
- 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.

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