

which inducible $\beta 1i$, $\beta 2i$ and $\beta 5i$ subunits are incorporated instead of $\beta 1$, $\beta 2$ and $\beta 5$ subunits, respectively, is constitutively expressed in immune cells and induced in other cells by inflammatory stimuli such as $IFN\gamma$, to effectively present the digested peptides on MHC class I.³⁰ The *PSMB8* gene encodes this $\beta 5i$ subunit and, after maturation with cleavage of the N-terminal 72 amino acids, exposed Thr73 acts as the catalytic center. Computer simulation for tertiary structure of the mature $\beta 5i$ has shown that Gly201 is located very close to Thr73 and transition of Gly201 to valine alters the localization of Thr73 and Lys105, which form the catalytic center with Asp89 and Asp 91, and thus its enzymatic activity is possibly affected.¹⁴ Furthermore, the tertiary structure of the interface with the neighboring $\beta 4$ and $\beta 6$ subunits is also changed and the assembly of the IP complex is predictably affected. Actually, by analysis of the proteasome enzymatic activities of the proteins, which were obtained from NNS patient-derived immortalized B cells and fractionated with glycerol gradient, not only remarkable impairment of the $\beta 5i$ -responsible chymotrypsin-like activity but significant decrease of the $\beta 1i$ - and $\beta 2i$ -responsible caspase-like and trypsin-like activities were observed as expected. Interestingly, heterozygous parent-derived cells show the intermediate proteasome activities between the homozygous patient's cells and those of a healthy control, although the parents show no phenotype. By Western blotting of the same series of fractionated proteins, reduced amount of the mature 26S containing $\beta 5i$ and retained immature 20S containing $\beta 1i$ and $\beta 2i$ but not $\beta 5i$ were revealed. Moreover, observed were retention of hUmp1, a chaperon molecule which is temporally incorporated during immature 20S formation and degraded after completion, and immature $\beta 5i$, which still contains uncleaved N-terminal amino acids. Thus, defective assembly of IP complex in NNS cells has been clearly indicated. Consequently, accumulation of ubiquitinated proteins was revealed in NNS patient-derived immortalized B cells and primary fibroblasts by Western blotting and in $CD68^+$ macrophages infiltrating in the lesional skin of an NNS patient by immunofluorescent double staining. In addition, accumulation of oxidated proteins was shown in the patient-derived fibroblasts by Western blotting. Notably, it was reported by another group that accumulation of ubiquitinated proteins was also immunohistochemically detected in epidermal keratinocytes, hair follicular cells and sweat glands' secretory cells of another NNS patient.¹⁵

Regarding $NF-\kappa B$ activation, although hyperactivation reflecting autoinflammatory phenotypes and hypoactivation due to defective cleavage of inhibitor of $NF-\kappa B$ caused by proteasome deficiency were both predicted, no remarkable change of p50/65 activation was observed in NNS patient-derived fibroblasts compared with those of a healthy control with electropho-

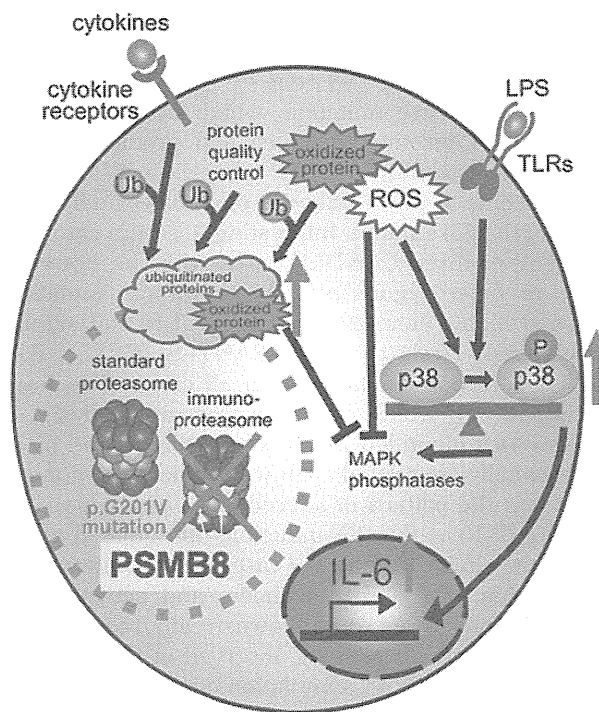


Fig. 3 A schematic view of the mechanism of autoinflammation in NNS.

resis mobility shift assay and Western blotting.¹⁴ Rather, by analysis of mitogen-activated protein kinase (MAPK) cascades, accumulation of phospho-p38 was specifically observed in the nucleus of NNS patient-derived fibroblasts and peripheral blood lymphocytes by Western blotting. By an exhaustive analysis of serum cytokine levels of four NNS patients with multiplex bead-based enzyme-linked immunosorbent assay on a suspension array, levels of IL-6, IP-10 (formally called CXCL10), monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 (CCL2) and granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) were significantly higher than those of healthy controls. IL-6 level was also higher in the culture supernatant of NNS fibroblasts compared with that of control cells after $TNF\alpha$ stimulation and even without stimulation, whereas CXCL10 level was not. Therefore, IL-6 overproduction induced by nuclear accumulation of phospho-p38 is considered to have a role on repetitive/continuous inflammation in NNS. The similar pathway has also been proposed to be involved in TRAPS, in which intracellular accumulation of aggregated TNF receptor 1 causes inflammation.³¹ As a whole scheme, in NNS, ubiquitinated and oxidated proteins, produced by various stress such as cytokines and infectious stimuli, are accumulated due to defective digestion with IP and inhibit dephosphorylation of phospho-p38, and the resultant relative activation of p38 MAPK causes IL-6 overproduction (Fig. 3).

On the other hand, distinct mechanism might underlie both JMP and CANDLE syndromes with other mutations of the *PSMB8* gene.^{18,19} In contrast to the p.C135X nonsense mutation, which deletes a large portion of C-terminal residues and predictably obstructs the assembly of the IP complex, p.T75M transition seems to affect only the chymotrypsin-like activity of the $\beta 5i$ subunit. Interestingly, serum cytokine profiling of three CANDLE cases with the homozygous or heterozygous p.T75M or without mutation showed highly elevated level of CXCL10 and significantly high levels of CCL2, RANTES (CCL5), IL-6 and IL-1 receptor antagonist in all cases. The transcriptome by whole blood microarray analysis of these cases identified the IFN pathway as the most differentially regulated pathway among canonical ones and the pattern of altered gene expression, including IP-10 as the IFN-inducible upregulated gene, was quite similar among the cases. As stronger phosphorylation of signal transducers and activators of transcription (STAT)-1, a downstream mediator of IFN signaling, was actually observed in the patients' monocytes after IFN γ stimulation compared with the healthy control cells, tofacitinib as a Janus kinase inhibitor, which decreased the STAT-1 phosphorylation and IFN γ -induced IP-10 production of the patients' cells, is proposed as the specific and effective treatment for CANDLE syndrome.

It has not yet been clarified whether progressive lipodystrophy is dependent or independent on repetitive/continuous inflammation in these diseases. Although it remains to be estimated whether early intervention with intensive anti-inflammatory therapy can inhibit the progression of lipodystrophy, so far no effective treatment for lipodystrophy has been reported, including tocilizumab as anti-IL-6 receptor antibody. Surprisingly, small interfering RNA for *PSMB8* inhibited the differentiation of murine and human preadipocytes into mature adipocytes *in vitro* and, when injected subcutaneously into the murine skin, induced atrophy of subcutaneous adipose tissue and reduced the number of hair follicles.¹⁵ Although development of lipodystrophy has never been reported in *PSMB8*-deficient mice, these results suggest a critical and direct involvement of the $\beta 5i$ subunit in adipocyte differentiation.

FUTURE PROSPECTS

A new disease category of proteasome disability syndrome has been defined by our own and related studies. However, there still remain many questions to be addressed. Bortezomib as a specific $\beta 5i$ proteasome inhibitor, which has recently been applied for the treatment of multiple myeloma, is reportedly effective for rheumatoid arthritis and expected to be further applied for the treatment of autoimmune diseases.³² Such a situation seems to be inconsistent with our observations. Since repetitive inflammation and progres-

sive atrophy caused by congenital proteasome disability is considered as one aspect of the effects by inhibition of proteasome functions, clarification of the underlying mechanisms is urgently required. However, from the beginning, why NNS patients do not show immunodeficiency in spite of defective IP function? The way of antigen presentation and the status of immunological tolerance should be elucidated because IP should reportedly be critical for MHC class I presentation and CD8 T cell proliferation.³⁰ As some NNS cases produce various autoantibodies after progression of the disease, analysis of the whole mechanisms for development of NNS may elucidate a way from autoinflammation to autoimmunity. To this aim, further studies using the patient-derived induced pluripotent stem cells and the mutation-knockin mouse, rather than the simple knockout mouse would be desired. It is highly expected that a new research on inflammation and immunity will be expanded using this disease as a model, which has been originally reported and precisely described by many clinicians in Japan.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank Drs. Hirotohi Sugino (Sugino Pediatric Clinic), Michio Koike and Masahiro Matsunaka (Wakayama Medical University), Shimpei Kasagi and Seiji Kawano (Kobe University), Sachiko Miyagawa and Makito Hirano (Nara Medical University), Akihiro Fujisawa and Koichiro Ohmura (Kyoto University), Toru Momoi (Red Cross Wakayama Medical Center), and Kayo Kunimoto, Ayako Kimura and Koji Uede (Wakayama Rosai Hospital) for collection of NNS patients, Drs. Kazuhiko Arima, Akira Kinoshita, Hiroyuki Mishima and Koh-ichiro Yoshiura (Nagasaki University) and Dr. Hiroaki Ida (Kurume University) for fruitful collaborations, and Dr. Fukumi Furukawa (Wakayama Medical University) for continuous encouragement. I also would like to thank NNS patients and their parents and siblings for their kind cooperation. This work was supported by grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare and the Japan Society for the Promotion of Science (23591651).

REFERENCES

1. Nakajo A. [Secondary hypertrophic osteoperiostosis with pernio]. [*Jap J Dermatol Urol*] 1939;45:77-86(in Japanese).
2. Nishimura N, Deki T, Kato S. [Hypertrophic pulmonary osteo-arthropathy with pernio-like eruptions in the two families (Report of the three cases)]. [*Jap J Dermatol Venereol*] 1950;60:136-41 (in Japanese).
3. Kitano Y, Matsunaga E, Morimoto T, Okada N, Sano S. A syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation. *Arch Dermatol* 1985;121:1053-6.
4. Horiuchi A, Yamaguchi M, Sawada S, Amaki I. [A case of a 31-year-old female with skin eruption, muscular atrophy,

- spleno-megaly, hyper γ -globulinemia and decreased IgA]. [*Clin Immunol*] 1971;**3**:362-9(in Japanese).
5. Horikoshi A, Iwabuchi S, Iizuka Y, Hagiwara T, Amaki I. [A case of partial lipodystrophy with erythema, dactylic deformities, calcification of the basal ganglia, immunological disorders and low IQ level]. [*Clin Neurol*] 1980;**20**:173-80(in Japanese).
 6. Endo Y, Miura A. [A case of progressive (partial) lipodystrophy]. [*Jap Soc Int Med*] 1980;**69**:20-6(in Japanese).
 7. Yamada S, Toyoshima I, Mori S, Tsubaki T. [Sibling cases with lipodystrophic skin change, muscular atrophy, recurrent skin eruptions, and deformities and contractures of the joints - A possible new clinical entity -]. [*Clin Neurol*] 1984;**24**:703-10(in Japanese).
 8. Tanaka M, Tanaka H, Miyatake T. [A new entity of lipodystrophy -Hereditary lipo-muscular atrophy with joint contracture, skin eruptions and hyper- γ -globulinemia-]. [*Jap Med J*] 1991;**3495**:32-4(in Japanese).
 9. Tanaka M, Miyatani N, Yamada S *et al.* Hereditary lipo-muscular atrophy with joint contracture, skin eruptions and hyper-gamma-globulinemia: a new syndrome. *Intern Med* 1993;**32**:42-5.
 10. Wakiguchi H, Wakiguchi A, Morita H *et al.* [A case of lupus erythematosus profundus with various immunological abnormalities]. [*Jap J Pediatr*] 1984;**37**:1831-6(in Japanese).
 11. Hayashi Y, Shiraiishi T, Tani J, Nomura I, Wakiguchi H, Kurashige T. [A case of hereditary inflammation disorder with calcification of basal ganglia similar to lipodystrophy - A clinical immunological study -]. [*J Pediatric Practice*] 1989;**52**:561-5(in Japanese).
 12. Sugino H, Koike M, Tsukino R, Kibira S, Mitani I, Kodama T. [4 child cases of a hereditary disease showing partial lipodystrophy-like appearance, pernio-like eruptions, long clubbed fingers, basal ganglia calcification and positive inflammatory reactions, possibly a new clinical entity] [abstract]. [*J Jap Pediatr Soc*] 1986;**90**:727(in Japanese).
 13. Sugino H, Nitta Y, Higuchi R, Iizuka T, Koike M. [Familial Japanese fever: a hereditary fever syndrome showing partial lipodystrophy-like appearance, pernio-like eruptions, long clubbed fingers, joint contractures and basal ganglia calcification] [abstract]. [*J Jap Pediatr Assoc*] 2006;**32**:106(in Japanese).
 14. Arima K, Kinoshita A, Mishima H *et al.* Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;**108**:14914-9.
 15. Kitamura A, Maekawa Y, Uehara H *et al.* A mutation in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. *J Clin Invest* 2011;**121**:4150-60.
 16. Garg A, Hernandez MD, Sousa AB *et al.* An autosomal recessive syndrome of joint contracture, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;**95**:E58-63.
 17. Torrelo A, Patel S, Colmenero I *et al.* Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2010;**62**:489-95.
 18. Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN *et al.* PSMB8 encoding the $\beta 5i$ proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. *Am J Hum Genet* 2010;**87**:866-72.
 19. Liu Y, Ramot Y, Torrelo A *et al.* Mutations in PSMB8 cause CANDLE syndrome with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum.* Epub 2011 Sep 27.
 20. Kanazawa N, Arima K, Ida H, Yoshiura KI, Furukawa F. [Nakajo-Nishimura syndrome]. [*Jpn J Clin Immunol*] 2011;**34**:388-400(in Japanese).
 21. Kasagi S, Kawano S, Nakazawa T *et al.* A case of periodic-fever-syndrome-like disorder with lipodystrophy, myositis, and autoimmune abnormalities. *Mod Rheumatol* 2008;**18**:203-7.
 22. Oyanagi K, Sasaki K, Ohama E *et al.* An autopsy case of a syndrome with muscular atrophy, decreased subcutaneous fat, skin eruption and hyper-g-globulinemia: peculiar vascular changes and muscelfiber degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* 1987;**73**:313-9.
 23. Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011;**7**:137-50.
 24. Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004;**83**:18-34.
 25. Crow YJ, Rehwinkel J. Aicardi-Goutieres syndrome and related phenotypes: linking nucleic acid metabolism with autoimmunity. *Hum Mol Genet* 2009;**18**:R130-6.
 26. Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;**4**:481-9.
 27. Lamprecht P, Moosig F, Adam-Klages S *et al.* Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:1518-20.
 28. Ramot Y, Czarnowicki T, Maly A, Navon-Elkan P, Zlotogorski A. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: a case report. *Pediatr Dermatol* 2011;**28**:538-41.
 29. Tanaka K. The proteasome: Overview of structure and functions. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2009;**85**:12-36.
 30. Fehling HJ, Swat W, Laplace C *et al.* MHC class I expression in mice lacking the proteasome subunit LMP-7. *Science* 1994;**265**:1234-7.
 31. Bulua AC, Simon A, Maddipati R *et al.* Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med* 2011;**208**:519-33.
 32. Muchamuel T, Basler M, Aujay MA *et al.* A selective inhibitor of the immunoproteasome subunit LMP7 blocks cytokine production and attenuates progression of experimental arthritis. *Nat Med* 2009;**15**:781-7.

総 説

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)

カナキヌマブ

横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学¹⁾, 京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学²⁾, 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野³⁾

横田 俊平¹⁾ 西小森隆太²⁾ 高田 英俊³⁾ 菊地 雅子¹⁾
野澤 智¹⁾ 金高 太一¹⁾ 木澤 敏毅¹⁾ 宮前多佳子¹⁾
森 雅亮¹⁾ 平家 俊男²⁾ 原 寿郎³⁾ 今川 智之¹⁾

要 旨

クリオピリン関連周期性発熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS) では、炎症過程における細胞内伝達機構を構成する NLRP3 蛋白に異常があり、インターロイキン (Interleukin, IL)-1 β が継続的に過剰産生されることで慢性的な炎症や進行性の組織障害が引き起こされる。CAPS は新生児期あるいは幼児期より発症し、生涯を通じて多様な炎症症状が繰り返して生じる自己炎症疾患群の一つである。

CAPS の発症率は 100 万人に 1 人程度の希少疾患であり、確定診断が難しく、また、今まで国内では有効な治療薬がなく治療困難な疾患であった。しかし、CAPS を対象としたヒト型抗ヒト IL-1 β モノクローナル抗体 (カナキヌマブ) の臨床試験をわが国で実施し、2011 年 9 月に承認され CAPS に使用できるようになった。

カナキヌマブは、ヒト IL-1 β 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、IL-1 β に結合して IL-1 β が受容体に結合することを阻害することにより、その活性を中和する。

カナキヌマブは他の生物学的製剤と同様に臨床効果は高いが、使い方や副作用に十分な注意が必要である。

本手引きでは、CAPS に対するカナキヌマブの適応と除外基準、使用法、評価基準、副作用について示した。

キーワード：クリオピリン関連周期性発熱症候群，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，ヒト型抗ヒト IL-1 β モノクローナル抗体 (カナキヌマブ)，インターロイキン 1 β

はじめに

クリオピリン関連周期性発熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS) は、新生児期あるいは幼児期より発症し、多様な炎症症状が繰り返して生じる自己炎症疾患群の一つである。発熱と共に皮疹、関節症状、慢性髄膜炎に伴う頭痛を繰り返して生じ、視力障害、聴力障害が進行する。予後不良となる例も多く、アミロイドーシスに移行する例も後を絶たない。

CAPS は、その臨床症状から家族性寒冷自己炎症

症候群 (familial cold autoinflammatory syndrome : FCAS)、マックル・ウェルズ症候群 (Muckle-Wells syndrome : MWS) 及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患 (neonatal-onset multisystem inflammatory disease : NOMID) の 3 病型に分類され、いずれの病型もインターロイキン (Interleukin, IL)-1 β が過剰産生されることで慢性的な炎症¹⁾²⁾、進行性の組織障害が引き起こされる。この IL-1 β の過剰産生には、生体内で感染病原体、組織傷害や apoptosis に由来する細胞内蛋白などに対する細胞内センサーとして、炎症惹起に関与する NLRP3 遺伝子変異の^{3)~6)}関与が明らかとなって

いる。

CAPSの発症率は100万人に1人程度で、確定診断が難しく、また、これまで国内では有効な治療薬がなく治療困難な疾患であった。そこでわが国においてもCAPSに対するヒト型抗ヒトIL-1 β モノクローナル抗体(カナキヌマブ)の臨床試験が行われ、2011年9月にCAPSを適応症として承認された。しかし、カナキヌマブはIL-1 β の活性を中和することにより、生理的な炎症をも阻止してしまうため、臨床効果は高いが副作用に注意しなければならない。適応疾患、除外基準を厳格に守って使用すべきであり、カナキヌマブの使用にあたってはCAPSの治療経験がある医師による適切な教育を受けた医師が、CAPSの治療を行った経験のある医師と十分に連携して使用されることが望まれる。薬剤の効果を十分に引き出し、副作用を最小限に抑えることが私たち小児科医に課せられた責務である。

本手引きでは、CAPSに対するカナキヌマブの適応と除外基準、使用法、評価基準について示した。

なお、この報告については英文訳を作成し、日本リウマチ学会の機関誌であるModern Rheumatologyにも掲載を依頼する。

カナキヌマブの概略と作用機序

カナキヌマブ(イラリス[®])は、マウスハイブリドーマ細胞であるSp2/0-Ag14で発現させたヒトIL-1 β 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、IL-1 β に結合してIL-1 β が受容体に結合することを阻害することにより、その活性を中和する⁷⁾。

カナキヌマブは、IL-1 β の作用を抑制することでCAPS患者の炎症に伴う様々な症状と異常検査値を速やかに改善し⁸⁾⁹⁾、その効果は長時間持続することが国内外の臨床試験において示されている¹⁰⁾。

カナキヌマブは米国や欧州で2009年にCAPSを適応症として承認を受け、2011年8月現在では世界50か国以上で承認されている。わが国では2006年12月より日本人健康被験者を対象とした第I相臨床試験、2009年10月よりCAPS患者を対象とした第III相臨床試験が実施され、2010年8月に希少疾病用医薬品に指定された。国内での第I相、第III相臨床試験及び外国で実施された臨床試験成績に基づいて、2011年9月にCAPS治療薬として承認された。

一般名：カナキヌマブ(遺伝子組換え)(Canakinumab)

商品名：イラリス[®]皮下注用150mg(Ilaris[®])

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

1. 適応疾患

適応疾患はCAPSである。CAPSは重症度の違いから、FCAS¹¹⁾、MWS¹²⁾、NOMID¹³⁾の3つの病型に分類される。軽症型とされるFCASでは寒冷刺激による蕁麻疹様皮疹と発熱、結膜炎等を認める。一方、MWSとNOMIDは発症時期の違いと各症状の重症度により分類されるが明確な違いはない。臨床症状では発熱、蕁麻疹様皮疹、頭痛、中枢神経系炎症、関節症、アミロイドーシスなどが重症度に応じて認められる。検査所見としてはC反応性蛋白(CRP)、血清アミロイドA(SAA)など炎症指標などが上昇する。これらの共通所見や下記の特徴的な所見が認められた場合、CAPSを疑い、カナキヌマブの処方経験のある専門医に相談し、NLRP3遺伝子検査等の診断を行う。

(1) 家族性寒冷自己炎症症候群(familial cold auto-inflammatory syndrome: FCAS)¹¹⁾

発症年齢は出生直後から乳児期前半までが約95%を占める。寒冷暴露により皮疹、発熱、関節痛等の炎症発作を繰り返し発現する。炎症反応の持続時間は24時間以内と短い。発作時に結膜炎がみられるが、難聴、眼窩周囲浮腫、リンパ節症、漿膜炎はみられない。アミロイドーシスの併発も少ない。ほとんどの症例でNLRP3遺伝子の変異が認められる。

(2) マックル・ウェルズ症候群(Muckle-Wells syndrome: MWS)¹²⁾

発症年齢は乳児期であるが、幼少期あるいは思春期での発現例もある。NLRP3遺伝子の異常が検出されるのは65~75%である。ストレスにより炎症症状が繰り返し発現し、炎症反応はほぼ3日間持続する。発熱、皮疹、関節症・炎、筋痛、頭痛、結膜炎、ブドウ膜炎などを呈する。50~70%の患者は感音性難聴、聴覚損失に至り、約25%はアミロイドーシスによる腎不全をきたす。

(3) 新生児期発症多臓器系炎症性疾患(neonatal-onset multisystem inflammatory disease: NOMID)¹³⁾

生後間もなくから炎症症状が持続的かつ繰り返し発現する。約半数は低出生体重児として生まれる。発熱、蕁麻疹様皮疹、関節炎、頭痛、結膜炎、上強膜炎などをほぼ毎日のように呈する。無菌性慢性髄膜炎に伴う頭痛、嘔吐、易刺激性、長期的には水頭症、感音性難聴、精神運動発達障害、成長障害、関節障害、アミロイドーシス等の症状があらわれる。とくに発育期の関節障害は歩行障害をきたす。約20%は20歳までに予後不良となり、アミロイドーシスに進展する例も多い。

2. 投与禁忌と慎重投与

(1) 投与禁忌

1) 重篤な感染症の患者

感染症が悪化するおそれがある。

2) 活動性結核の患者

症状が悪化するおそれがある。

3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 慎重投与

1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。

2) 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

結核を活動化するおそれがある。

3) 再発性感染症の既往歴のある患者

感染症が再発するおそれがある。

4) 易感染性の状態にある患者

感染症を誘発するおそれがある。

3. 投与前検査

一般的な感染症の有無の確認、とくに見過ごされやすい慢性中耳炎、副鼻腔炎、気道感染症（気管支拡張症を含む）などに注意する。また、結核に関する十分な問診と下記の検査を行う。

①胸部 X 線検査

②ツベルクリン反応検査

③胸部 CT 検査

④クオンティフェロン（QFT）検査

①及び②のみでは確定診断に至らないことがあるため、必要に応じて③又は④（もしくはその両方）を行い、総合的に判断する。小児においては胸部 CT 検査が必要である。

結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師（あるいは呼吸器内科医、放射線専門医）に相談する。

なお、以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与する。

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか、推定される陰影を有する患者。

・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者。

・ツベルクリン反応や QFT 検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者。

・結核患者との濃厚接触歴を有する患者。

4. 投与方法

通常、体重 40kg 以下の患者にはカナキヌマブとして 1 回 2mg/kg を、体重 40kg を超える患者には 1 回 150mg を 8 週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果（皮疹及び炎症症状の寛解）がみられない場合には適宜漸増（図）するが、1 回最高用量は体重 40kg 以下の患者では 8mg/kg、体重 40kg を超

える患者では 600mg とする¹⁰⁾。

最高用量まで増量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を 4 週間まで短縮できる。

なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討する。

5. 治療評価

カナキヌマブの CAPS に対する治療効果の評価方法として国内臨床試験では寛解基準（臨床的寛解及び血清学的寛解）や再燃基準（臨床的再燃及び血清学的再燃）を用いた。臨床的寛解及び臨床的再燃の評価基準は臨床症状の「なし、軽微、軽度、中等度、重度」の 5 段階とした。

(1) 寛解

以下の①～③をすべて満たす場合を寛解とした。

臨床的寛解

①医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が軽微以下。

②皮膚疾患の評価が軽微以下。

血清学的寛解

③ CRP が 10mg/L (= 1mg/dL) 未満又は SAA が 10 mg/L (= 10µg/mL) 未満。

(2) 再燃

以下の①～②をすべて満たす場合を再燃とした。

臨床的再燃

①医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価が軽微かつ皮膚疾患の評価が軽度以上。

血清学的再燃

② CRP が 30mg/L (= 3mg/dL) 以上又は SAA が 30 mg/L (= 30µg/mL) 以上。

6. 副作用評価

(1) 臨床試験における副作用の要約

1) 国内臨床試験成績

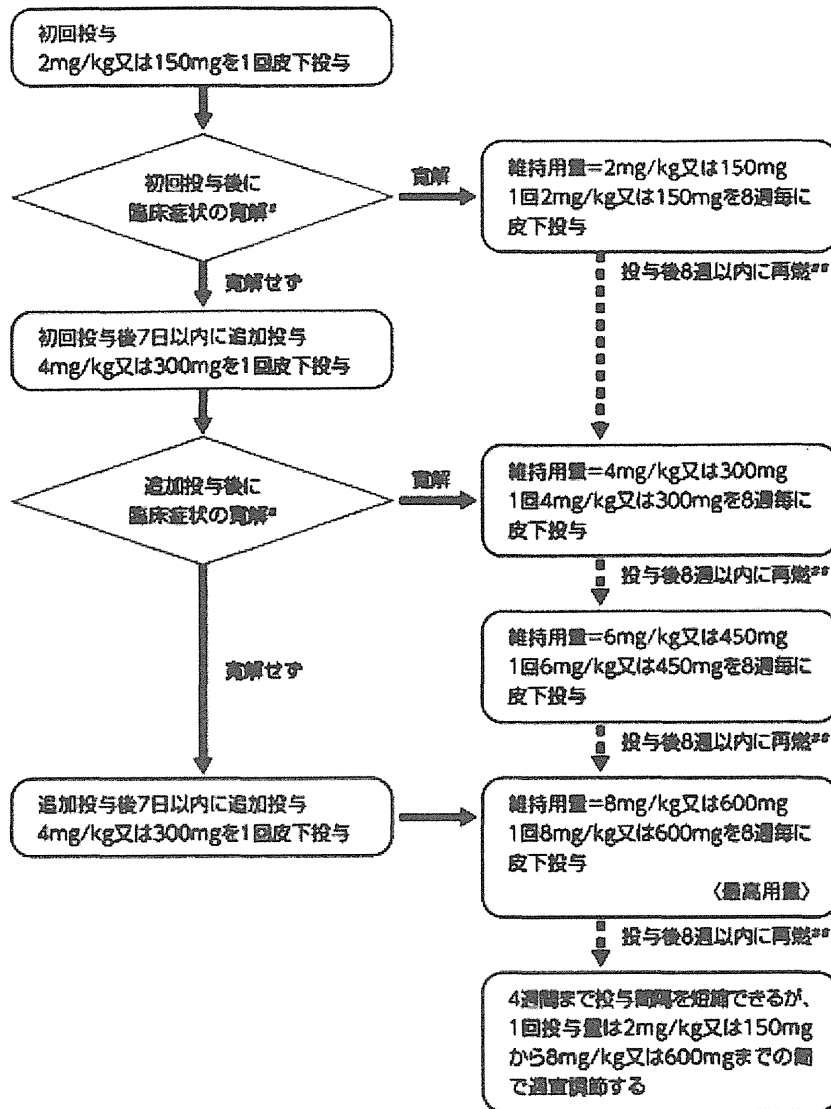
国内臨床試験において、19 例中 12 例 (63.2%) に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎 3 例 (15.8%)、口内炎 2 例 (10.5%) 等であった。

2) 海外臨床試験成績

海外臨床試験において、169 例中 68 例 (40.2%) に副作用が認められた。主な副作用は頭痛 7 例 (4.1%)、体重増加 7 例 (4.1%)、回転性めまい 6 例 (3.6%)、気管支炎 5 例 (3.0%) 等であった。

(2) 感染症に関する評価

カナキヌマブは IL-1β の作用を抑制することでウイルス、細菌や結核菌等の感染源に対する炎症反応、免疫反応に影響する可能性があり、感染症が悪化するおそれがある。国内及び海外の臨床試験では、上気道感染等の感染症が高頻度に報告されており、重篤な感染症が報告されているため、カナキヌマブ投与中は感染症の発現、再発及び増悪に十分注意するべきである。



*：国内臨床試験における寛解の基準（以下の1～3をすべて満たす場合）

臨床的寛解

1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{※2}が軽微以下
2. 皮膚疾患の評価^{※2}が軽微以下

血清学的寛解

3. CRPが10mg/L (=1mg/dL) 未満又はSAAが10mg/L (=10μg/mL) 未満

**：国内臨床試験における再燃の基準（以下の1～2をすべて満たす場合）

臨床的再燃

1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{※2}が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{※2}が軽微かつ皮膚疾患の評価^{※2}が軽度以上

血清学的再燃

2. CRPが30mg/L (=3mg/dL) 超又はSAAが30mg/L (=30μg/mL) 超

※2) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

図 十分な臨床的効果がみられない場合のカナキヌマブ（イラリス[®]）の漸増方法
通常用法・用量で十分な臨床効果が得られない場合、この図のように効果が得られるまで漸増する。効果が得られたらその量を維持量とする。

7. カナキヌマブの休止・休業について

これまでのところ明確な知見が得られていない。

8. その他の事項

カナキヌマブ投与中のワクチン接種については、不活化ワクチンの接種はすすめてよい。本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。

文 献

- 1) Dinarello CA. Mutations in cryopyrin : bypassing roadblocks in the caspase 1 inflammasome for interleukin-1beta secretion and disease activity. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 2817—2822.
- 2) Gattorno M, Tassi S, Carta S, et al. Pattern of interleukin-1 beta secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 3138—3148.
- 3) Aganna E, Martinon F, Hawkins PN, et al. Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 2445—2452.
- 4) Dodé C, Le Dû N, Cuisset L, et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria : a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet* 2002 ; 70 : 1498—1506.
- 5) Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 301—305.
- 6) Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, 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 : 198—203.
- 7) Church LD, McDermott MF. Canakinumab, a fully-human mAb against IL-1beta for the potential treatment of inflammatory disorders. *Curr Opin Mol Ther* 2009 ; 11 : 81—89.
- 8) Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2416—2425.
- 9) Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther* 2011 ; 13 (1) : R34. [Epub ahead of print].
- 10) Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 (12) : 2095—2102.
- 11) Hoffman HM, et al. Familial cold autoinflammatory syndrome : phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 615—620.
- 12) Muckle TJ, et al. Urticaria, deafness, and amyloidosis : a new heredo-familial syndrome. *Q J Medicine* 1962 ; 31 : 235—248.
- 13) Prieur AM, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987 ; 66 : 57—68.

