キネレット®皮下注 100mg シリンジ
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

キネレット皮下注 100 mg シリンジ

＜アナキンラ（遺伝子組換え）＞

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯....3
1.5.1　起原又は発見の経緯....3
1.5.2　申請効能以外の開発状況....4
1.5.3　予定する効能又は効果、用法及び用量....4
1.5.4　参考文献....5

表目次

表 1.5-1　本項に関する内容の第 2 部における記載場所....4

図目次

図 1.5-1　開発の経緯図....6

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

アナキンラ（遺伝子組換え）は、遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体拮抗薬（rIL-1Ra）であり、炎症性サイトカイン IL-1（IL-1α 及び IL-1β）の受容体（IL-1RI）への結合を競合的に阻害することによりその生物学的活性を遮断し、炎症を抑制する（Hannum et al. 1990）。本剤は海外で初めに関節リウマチ（RA）の成人患者に対する治療薬として開発され、2026 年 3 月現在、全身型若年性特発性関節炎（sJIA）及び成人発症スチル病（AOSD）を含むスチル病の治療薬として英国、欧州連合（EU）を含む世界 30 ヵ国以上で承認されている。また、諸外国で RA、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、家族性地中海熱（FMF）、インターロイキン 1 受容体拮抗分子欠損症（DIRA）、及び COVID-19 肺炎の適応症で承認されている。

スチル病は、sJIA 及び AOSD を含む全身性自己炎症性の希少疾患である。sJIA と AOSD は、発症年齢が異なるが、生物学的には単一の疾患であることはよく知られている（Fautrel et al. 2024）。それぞれの発症年齢は、sJIA は 16 歳未満、AOSD は 16 歳以上である（Petty et al. 2004、Yamaguchi et al. 1992）。本邦では、sJIA 及び AOSD はそれぞれ指定難病とされている［sJIA：若年性特発性関節炎（JIA）として指定難病 107（難病情報センター：若年性特発性関節炎）、AOSD：指定難病 54（難病情報センター：成人発症スチル病）］。

アナキンラについて、日本小児リウマチ学会及び日本リウマチ学会から sJIA に対する未承認薬・適応外薬の要望（要望番号 IV-81）及び成人スチル病に対する未承認薬・適応外薬の要望（要望番号 IV-80）が 20[redacted] 年に厚生労働省に提出された。第 40 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2020 年 2 月 12 日開催）で医療上の必要性が高いと評価され、その後、公募に応じて Sobi 社が開発を開始し、日本人 sJIA 及び AOSD 患者でのアナキンラの有効性及び安全性を検討する臨床試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）を計画した。Sobi 社の日本法人（申請者：Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社）の設立が確認されたことから、2022 年 1 月 [redacted] 日に厚生労働省から申請者に対し、sJIA（[redacted]）及び AOSD（[redacted]）についてアナキンラの開発要請が出された。

今般、国内第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）において、本剤の sJIA 及び AOSD に対する有効性及び安全性が確認されたこと、また得られた成績は海外で実施された試験成績とも一貫していたことから、「全身型若年性特発性関節炎」、「成人発症スチル病」を効能又は効果としてキネレット皮下注 100 mg シリンジの製造販売承認申請を行うに至った。なお、本薬は 2025 年 6 月 27 日に「全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病」を予定される効能又は効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R7 薬）第 707 号）。

本剤の起原又は発見の経緯及び開発の経緯の詳細等については、第 2 部に記載した。表 1.5-1 に第 2 部での当該内容の記載場所を示す。また、開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

表 1.5-1　本項に関する内容の第 2 部における記載場所

本項で記載を省略した内容	第 2 部における記載場所	
起原又は発見の経緯及び開発の経緯	[2.5.1]	製品開発の根拠
製剤開発	[2.3.P.2]	製剤開発の経緯
非臨床試験の概略	[2.4.1]	非臨床試験計画概略
国内における開発の経緯	[2.5.1.4.2]	日本での開発の経緯
規制当局による助言	[2.5.1.4.2.1]	独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議結果の要約
臨床データパッケージ	[2.5.1.4.2.2]	日本での申請における臨床データパッケージ
臨床試験の概略	[2.5.3] [2.5.4] [2.5.5]	臨床薬理に関する概括評価 有効性の概括評価 安全性の概括評価
特徴及び有用性	[2.5.6]	ベネフィットとリスクに関する結論

1.5.2　申請効能以外の開発状況

クリオピリン関連周期熱症候群に対して開発を検討中である。

1.5.3　予定する効能又は効果、用法及び用量

予定する効能又は効果、用法及び用量を以下に示す。

申請品目	キネレット皮下注 100 mg シリンジ
一般名	アナキンラ（遺伝子組換え）
効能又は効果	○全身型若年性特発性関節炎 ○成人発症スチル病
用法及び用量	通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10 kg 以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。 体重 50 kg 以上：1 回 100 mg を、1 日 1 回 体重 50 kg 未満：体重 1 kg 当たり 1 回 2 mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1 kg 当たり 1 回最大 4 mg まで増量できる。

1.5.4　小児開発について

[redacted]相談（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施、[redacted] 号）及び[redacted]相談（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施、[redacted] 号）において小児開発計画を確認済みである。また、臨床試験については、既に実施済である。

小児開発の必要性について

sJIA 及び AOSD は、発症年齢が異なるものの、同一の病態を有する疾患とされている。16 歳未満に発症する sJIA は指定難病である若年性特発性関節炎（JIA）の一病型であり、sJIA は、1～5 歳の幼児に多く発症し、男女差はない。症状は、発症時に強い全身性炎症所見を伴い、数週以上にわたり高熱が持続し、紅斑性皮疹、全身のリンパ節腫脹、肝脾腫、漿膜炎（心膜炎、胸膜炎）などを認める（難病情報センター. 2024.）。現在の治療法は、グルココルチコイド（GC）のパルス療法（大量点滴療法）及び全身投与療法が推奨されている。しかし、GC の大量投与に起因する易感染性、糖尿病、胃潰瘍等が懸念される。また、長期投与

では、成長障害、骨粗鬆症、副腎機能低下、耐糖能異常、緑内障、白内障等の副作用が懸念される。現在、日本で使用可能な生物学的製剤 としては、GC 治療で効果不十分な sJIA 及び AOSD に対して、トシリズマブ及びカナキヌマブが承認されているが、2 歳未満の患者を対象に有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施されていない。

このように、日本では GC 以外の第一選択薬はなく、早期に使用できる生物学的製剤のアンメット・メディカル・ニーズがある。

以上を踏まえ、月齢 8 カ月以上の sJIA 及び AOSD 患者を対象とした国内第Ⅲ相 Sobi.ANAKIN-303 試験を実施した。なお、臨床試験の計画及び成績は CTD 2.5 に記載した。

1.5.5　参考文献

Hannum CH, Wilcox CJ, Arend WP, Joslin FG, Dripps DJ, Heimdal PL, et al. Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor. Nature. 1990;343(6256):336-340.

Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, Bindoli S, Anton J, Belot A, et al. EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. Ann Rheum Dis. 2024;83(12):1614-1627.

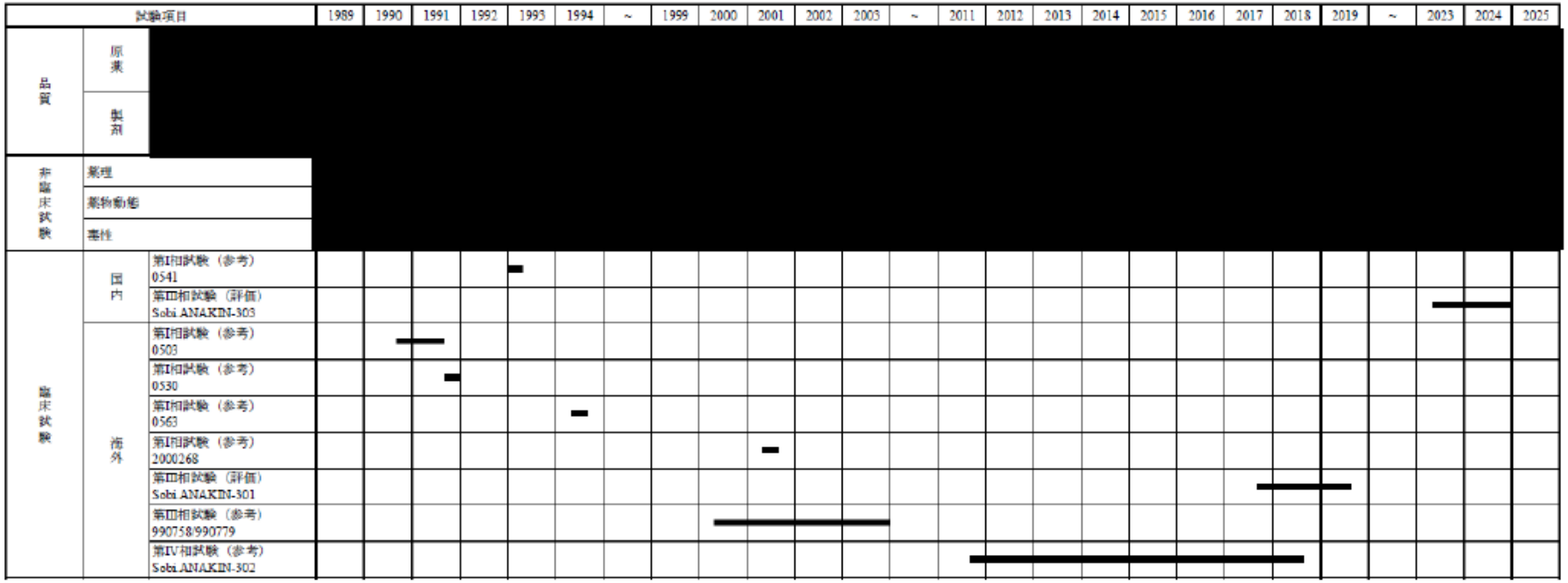
Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-392.

Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still’s disease. J Rheumatol. 1992;19(3):424-430.

難病情報センター. 2024. 若年性特発性関節炎（指定難病 107）
https://www.nanbyou.or.jp/entry/3946（アクセス日：2025 年 6 月 27 日）

難病情報センター. 2024. 成人発症スチル病（指定難病 54）
https://www.nanbyou.or.jp/entry/282 （アクセス日：2025 年 6 月 27 日）

図 1.5-1　開発の経緯図


試験項目
1989
1990
1991
1992
1993
1994
~
1999
2000
2001
2002
2003
~
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
~
2023
2024
2025
品質
原薬
製剤
非臨床試験
薬理
薬物動態
毒性
臨床試験
国内
第I相試験（参考）
0541
第III相試験（評価）
Sobi.ANAKIN-303
海外
第I相試験（参考）
0503
第I相試験（参考）
0530
第I相試験（参考）
0563
第I相試験（参考）
2000268
第III相試験（評価）
Sobi.ANAKIN-301
第III相試験（参考）
990758/990779
第IV相試験（参考）
Sobi.ANAKIN-302

キネレット皮下注 100 mg シリンジ

＜アナキンラ（遺伝子組換え）＞

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料.....3
1.6.1　外国における使用状況.....3
1.6.2　外国における添付文書.....4
1.6.2.1　EU の製品概要（SmPC）.....4
1.6.2.2　米国の添付文書（USPI）.....4
1.6.2.3　企業中核データシート（CCDS）.....4

表目次

表 1.6-1　主要国における承認状況-スチル病（sJIA 及び AOSD を含む）.....3
表 1.6-2　主要国における承認状況-スチル病（sJIA 及び AOSD を含む）以外.....3

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況

アナキンラ（海外商品名：Kineret®）は 2001 年 11 月に米国で関節リウマチの適応症で最初に承認されて以降、2026 年 3 月現在、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、CAPS の重症型である新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）、スチル病（全身型若年性特発性関節炎（sJIA）、成人発症スチル病（AOSD））、家族性地中海熱（FMF）、インターロイキン 1 受容体拮抗分子欠損症（DIRA）、及び COVID-19 肺炎の適応症で欧州連合（EU）及び欧州経済領域（EEA）、英国、カナダ、オーストラリアなど 40 以上の国又は地域で承認されている。

スチル病（全身型若年性特発性関節炎（sJIA）、成人発症スチル病（AOSD））については、2015 年 3 月にオーストラリアで全身型若年性特発性関節炎（sJIA）の治療薬として承認されて以降、EU/EEA、英国を含む、30 以上の国又は地域で承認されている。主要国におけるスチル病（sJIA 及び AOSD を含む）の適応症の承認状況を表 1.6-1 に示す。

また、スチル病（全身型若年性特発性関節炎（sJIA）、成人発症スチル病（AOSD）を含む）以外の適応症における主要国での承認状況を表 1.6-2 に示す。

表 1.6-1　主要国における承認状況-スチル病（sJIA 及び AOSD を含む）

国又は地域	販売名	承認年月日	効能又は効果
オーストラリア	Kineret®	2015 年 3 月 13 日	sJIA
欧州連合／欧州経済地域（EU/EEA）	Kineret®	2018 年 4 月 6 日	スチル病（sJIA 及び AOSD）
英国	Kineret®	2021 年 1 月 1 日（EU 承認から国内承認へ移行）	スチル病（sJIA 及び AOSD）

表 1.6-2　主要国における承認状況-スチル病（sJIA 及び AOSD を含む）以外

国又は地域	販売名	承認年月日	効能又は効果
米国	Kineret®	2001 年 11 月 14 日	RA
		2012 年 12 月 21 日	NOMID
		2020 年 12 月 18 日	DIRA
		2022 年 11 月 08 日	COVID-19 肺炎（緊急使用許可）
欧州連合／欧州経済地域（EU/EEA）	Kineret®	2002 年 3 月 08 日	RA
		2013 年 11 月 15 日	CAPS
		2020 年 4 月 28 日	FMF
		2021 年 12 月 17 日	COVID-19 肺炎

国又は地域	販売名	承認年月日	効能又は効果
英国	Kineret®	2021 年 1 月 1 日（EU 承認から国内承認へ移行）	RA
		同上	CAPS
		同上	FMF
カナダ	Kineret®	2002 年 5 月 24 日	RA
		2017 年 5 月 18 日	NOMID
オーストラリア	Kineret®	2003 年 6 月 13 日	RA
		2014 年 9 月 9 日	CAPS

Abbreviations: AOSD, Adult-onset Still's disease; CAPS, Cryopyrin-associated periodic syndromes; COVID-19, Coronavirus disease 2019; DIRA, Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist; EU, European Union; FMF, Familial Mediterranean fever; NOMID, Neonatal onset multisystem inflammatory disease; RA, Rheumatoid arthritis; sJIA, Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.

1.6.2　外国における添付文書

スチル病の適応症を有する EU の製品概要（Summary of Product Characteristics；SmPC）と和訳及び参考として米国の添付文書をそれぞれ添付する。また、企業中核データシート（Company Core Data Sheet；CCDS）を添付する。

1.6.2.1　EU の製品概要（SmPC）

［1.6.2.1_SmPC_Kineret］、［1.6.2.1_SmPC_Kineret_和訳］参照。

1.6.2.2　米国の添付文書（USPI）

［1.6.2.2_USPI_KINERET］参照。

1.6.2.3　企業中核データシート（CCDS）

［1.6.2.3_CORE DATA SHEET FOR ANAKINRA］参照。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kineret 100 mg/0.67 ml solution for injection in pre-filled syringe.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each graduated pre-filled syringe contains 100 mg of anakinra* per 0.67 ml (150 mg/ml).

* Human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra) produced in *Escherichia coli* cells by recombinant DNA technology.

Excipient(s) with known effect
This medicinal product contains 0.70 mg of polysorbate 80 in each pre-filled syringe, which is equivalent to 1.04 mg/ml.
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Clear, colourless-to-white solution for injection that may contain some product-related translucent-to-white amorphous particles.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rheumatoid Arthritis (RA)
Kineret is indicated in adults for the treatment of the signs and symptoms of RA in combination with methotrexate, with an inadequate response to methotrexate alone.

COVID-19
Kineret is indicated for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adult patients with pneumonia requiring supplemental oxygen (low- or high-flow oxygen) who are at risk of progressing to severe respiratory failure determined by plasma concentration of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) ≥ 6 ng/ml (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

Periodic fever syndromes
Kineret is indicated for the treatment of the following autoinflammatory periodic fever syndromes in adults, adolescents, children and infants aged 8 months and older with a body weight of 10 kg or above:

Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)
Kineret is indicated for the treatment of CAPS, including:
- Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID) / Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome (CINCA)
- Muckle-Wells Syndrome (MWS)
- Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)

Familial Mediterranean Fever (FMF)
Kineret is indicated for the treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF). Kineret should be given in combination with colchicine, if appropriate.

Still's Disease
Kineret is indicated in adults, adolescents, children and infants aged 8 months and older with a body weight of 10 kg or above for the treatment of Still's disease, including Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and Adult-Onset Still's Disease (AOSD), with active systemic features of moderate to high disease activity, or in patients with continued disease activity after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or glucocorticoids.

Kineret can be given as monotherapy or in combination with other anti-inflammatory drugs and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

4.2 Posology and method of administration

Kineret treatment should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of RA, COVID-19, CAPS, FMF and Still's disease, respectively.

suPAR testing
If specified in the indication, patient selection for treatment with Kineret based on suPAR level ≥ 6 ng/ml should be measured by a validated test (see sections 4.1, 4.4, and 5.1).

Posology

RA: Adults
The recommended dose of Kineret is 100 mg administered once a day by subcutaneous injection. The dose should be administered at approximately the same time each day.

COVID-19: Adults
The recommended dose of Kineret is 100 mg administered once a day by subcutaneous injection for 10 days.

CAPS: Adults, adolescents, children and infants aged 8 months and older with a body weight of 10 kg or above

Starting dose
The recommended starting dose in all CAPS subtypes is 1-2 mg/kg/day by subcutaneous injection. The therapeutic response is primarily reflected by reduction in clinical symptoms such as fever, rash, joint pain, and headache, but also in inflammatory serum markers (CRP/SAA levels), or occurrence of flares.

Maintenance dose in mild CAPS (FCAS, mild MWS)
Patients are usually well-controlled by maintaining the recommended starting dose (1-2 mg/kg/day).

Maintenance dose in severe CAPS (MWS and NOMID/CINCA)
Dose increases may become necessary within 1-2 months based on therapeutic response. The usual maintenance dose in severe CAPS is 3-4 mg/kg/day, which can be adjusted to a maximum of 8 mg/kg/day.

In addition to the evaluation of clinical symptoms and inflammatory markers in severe CAPS, assessments of inflammation of the CNS, including the inner ear (MRI or CT, lumbar puncture, and audiology) and eyes (ophthalmological assessments) are recommended after an initial 3 months of treatment, and thereafter every 6 months, until effective treatment doses have been identified. When patients are clinically well-controlled, CNS and ophthalmological monitoring may be conducted yearly.

FMF
The recommended dose for patients weighing 50 kg or more is 100 mg/day by subcutaneous injection. Patients weighing less than 50 kg should be dosed by body weight with a recommended dose of 1-2 mg/kg/day.

Still's disease
The recommended dose for patients weighing 50 kg or more is 100 mg/day by subcutaneous injection. Patients weighing less than 50 kg should be dosed by body weight with a starting dose of 1-2 mg/kg/day.

Response to treatment should be evaluated after 1 month: In case of persistent systemic manifestations dose may be adjusted in children or continued treatment with Kineret should be reconsidered by the treating physician.

Elderly population (≥ 65 years)
RA and COVID-19: No dose adjustment is required. Posology and administration are the same as for adults 18 to 64 years of age.

CAPS: Data in elderly patients are limited. No dose adjustments are expected to be required.

Still's disease: Data in elderly patients are limited. No dose adjustment are expected to be required.

Paediatric population (< 18 years)
No data are available in children under the age of 8 months.

RA: The efficacy of Kineret in children with RA (JIA) aged 0 to 18 years has not been established.

COVID-19: The efficacy of Kineret in children with COVID-19 aged 0 to 18 years has not been established.

CAPS: Posology and administration in children and infants aged 8 months and older with a body weight of 10 kg or above are the same as for adult CAPS patients, based on body weight.

FMF: Children weighing less than 50 kg are dosed by body weight with a recommended dose of 1-2 mg/kg/day, patients weighing 50 kg or more are dosed with 100 mg/day. In children with inadequate response the dose can be escalated up to 4 mg/kg/day.

The efficacy data of Kineret in children under 2 years of age with FMF are limited.

Still's disease: Children weighing less than 50 kg are dosed by body weight with a starting dose of 1-2 mg/kg/day, patients weighing 50 kg or more are dosed with 100 mg/day. In children with inadequate response the dose can be escalated up to 4 mg/kg/day.

Hepatic impairment
No dose adjustment is required for patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). Kineret should be used with caution in patients with severe hepatic impairment.

Renal impairment
No dose adjustment is needed for patients with mild renal impairment (CLcr 60 to 89 ml/min). Kineret should be used with caution in patients with moderate renal impairment (CLcr 30 to 59 ml/min). In patients with severe renal impairment (CLcr < 30 ml/min) or end stage renal disease, including dialysis, administration of the prescribed dose of Kineret every other day should be considered.

Method of administration
Kineret is administered by subcutaneous injection.

Kineret is supplied ready for use in a graduated pre-filled syringe. The graduated pre-filled syringe allows for doses between 20 and 100 mg. As the minimum dose is 20 mg the syringe is not suitable for paediatric patients with a body weight below 10 kg. The pre-filled syringe should not be shaken. The instructions for use and handling are given in section 6.6.

Alternating the injection site is recommended to avoid discomfort at the site of injection. Cooling of the injection site, warming the injection liquid to room temperature, use of cold packs (before and after the injection), and use of topical glucocorticoids and antihistamines after the injection can alleviate the signs and symptoms of injection site reactions.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or to *E. coli* derived proteins.

Kineret treatment must not be initiated in patients with neutropenia (ANC $<1.5 \times 10^9$/l) (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Allergic reactions
Allergic reactions, including anaphylactic reactions and angioedema have been reported uncommonly. The majority of these reactions were maculopapular or urticarial rashes.

If a severe allergic reaction occurs, administration of Kineret should be discontinued and appropriate treatment initiated.

Hepatic Events
In clinical studies transient elevations of liver enzymes have been seen. These elevations have not been associated with signs or symptoms of hepatocellular damage, except for one patient with SJIA that developed a serious hepatitis in connection with a cytomegalovirus infection.

During post-marketing use hepatic events, not affecting liver function, have been reported. The majority of patients have been treated for Still's disease or have had predisposing factors, e.g. a history of transaminase elevations. In addition cases of non-infectious hepatitis, including occasional events of acute liver failure, have been reported in patients with Still's disease during Kineret treatment.

Hepatic events in patients with Still's disease predominantly occur during the first month of Kineret treatment. Routine testing of hepatic enzymes during the first month should be considered, especially if the patient has pre-disposing factors or develops symptoms indicating liver dysfunction.
The efficacy and safety of Kineret in patients with AST/ALT $\geq$ 1.5 x upper level of normal have not been evaluated.

Serious infections
Kineret has been associated with an increased incidence of serious infections (1.8%) vs. placebo (0.7%) in RA patients. For a small number of patients with asthma, the incidence of serious infection was higher in Kineret-treated patients (4.5%) vs. placebo-treated patients (0%), these infections were mainly related to the respiratory tract.

The safety and efficacy of Kineret treatment in patients with chronic and serious infections have not been evaluated.

Kineret treatment should not be initiated in patients with active infections. Kineret treatment should be discontinued in RA patients if a serious infection develops. In Kineret treated CAPS or FMF patients, there is a risk for disease flares when discontinuing Kineret treatment. With careful monitoring, Kineret treatment can be continued also during a serious infection. Treatment with Kineret for COVID-19 can be continued despite (secondary) infections.

Physicians should exercise caution when administering Kineret to patients with a history of recurring infections or with underlying conditions which may predispose them to infections.

The safety of Kineret in individuals with latent tuberculosis is unknown. There have been reports of tuberculosis in patients receiving several biological anti-inflammatory treatment regimens. Patients should be screened for latent tuberculosis prior to initiating Kineret. The available medical guidelines should also be taken into account.

Other anti-rheumatic therapies have been associated with hepatitis B reactivation. Therefore, screening for viral hepatitis should be performed in accordance with published guidelines also before starting therapy with Kineret.

Renal impairment
Kineret is eliminated by glomerular filtration and subsequent tubular metabolism. Consequently plasma clearance of Kineret decreases with decreasing renal function.

No dose adjustment is needed for patients with mild renal impairment (CLcr 60 to 89 ml/min). Kineret should be used with caution in patients with moderate renal impairment (CLcr 30 to 59 ml/min). In patients with severe renal impairment (CLcr <30 ml/min) or end stage renal disease, including dialysis, administration of the prescribed dose of Kineret every other day should be considered.

Neutropenia
Kineret was commonly associated with neutropenia (ANC < 1.5 x 10^9/l) in placebo-controlled studies in RA and cases of neutropenia have been observed in patients with COVID-19, CAPS and Still's disease. For more information on neutropenia see section 4.3 and 4.8.

Kineret treatment should not be initiated in patients with neutropenia (ANC < 1.5 x 10^9/l). It is recommended that neutrophil counts be assessed prior to initiating Kineret treatment, and while receiving Kineret, monthly during the first 6 months of treatment and quarterly hereafter. In patients who become neutropenic (ANC < 1.5 x 10^9/l) the ANC should be monitored closely and Kineret treatment should be discontinued. The safety and efficacy of Kineret in patients with neutropenia have not been evaluated.

Pulmonary Events
During post-marketing use events of interstitial lung disease, pulmonary alveolar proteinosis and pulmonary hypertension have been reported mainly in paediatric patients with Still's disease treated with IL-6 and IL-1 inhibitors, including Kineret. Patients with trisomy 21 seem to be overrepresented. In company-sponsored clinical studies in Still's disease no such events were reported. In a non-interventional long-term safety study in 306 paediatric patients with Still's disease one patient experienced a serious pulmonary event, an unspecified interstitial lung disease. There was no patient with pulmonary alveolar proteinosis or pulmonary hypertension in the study. A causal relationship between Kineret and pulmonary events has not been established.

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
During post-marketing use, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) has rarely been reported in patients treated with Kineret, predominantly in paediatric patients with Still's disease [systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)]. Patients with DRESS may require hospitalization, as this condition may be fatal. If signs and symptoms of DRESS are present and an alternative aetiology cannot be established, Kineret should be discontinued and a different treatment considered.

Amyloidosis (systemic)
In patients with NOMID/CINCA who received high doses of Kineret over extended periods of time and presented with injection site amyloid deposits (see section 4.8) isolated cases of systemic AIL1RAP (IL-1 receptor antagonist protein) amyloidosis have been reported during post-marketing use.

In patients with confirmed injection site amyloid deposits, observation for symptoms of systemic amyloidosis, including close monitoring for proteinuria, is recommended.

Immunosuppression
The impact of treatment with Kineret on pre-existing malignancy has not been studied. Therefore the use of Kineret in patients with pre-existing malignancy is not recommended.

Malignancies
RA patients may be at a higher risk (on average 2-3 fold) for the development of lymphoma. In clinical studies, whilst patients treated with Kineret had a higher incidence of lymphoma than the expected rate in the general population, this rate is consistent with rates reported in general for RA patients.

In clinical studies, the crude incidence rate of malignancy was the same in the Kineret-treated patients and the placebo-treated patients and did not differ from that in the general population. Furthermore, the overall incidence of malignancies was not increased during 3 years of patient exposure to Kineret.

Vaccinations
In a placebo-controlled clinical study (n = 126), no difference was detected in anti-tetanus antibody response between the Kineret and placebo treatment groups when a tetanus/diphtheria toxoid vaccine was administered concurrently with Kineret. No data are available on the effects of vaccination with other inactivated antigens, or COVID-19 vaccines, in patients receiving Kineret.

No data are available on either the effects of live vaccination or on the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving Kineret. Therefore, live vaccines should not be given concurrently with Kineret.

Elderly population (≥ 65 years)
A total of 752 RA patients ≥ 65 years of age, including 163 patients ≥ 75 years of age, and 173 COVID-19 patients ≥ 65 years of age were studied in clinical studies. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients. There is limited experience in treating elderly CAPS, FMF and Still's disease patients. Because there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used in treating elderly patients.

Concurrent Kineret and TNF-α antagonist treatment
Concurrent administration of Kineret and etanercept has been associated with an increased risk of serious infections and neutropenia compared to etanercept alone in RA patients. This treatment combination has not demonstrated increased clinical benefit.

The concurrent administration of Kineret and etanercept or other TNF-α antagonists is not recommended (see section 4.5).

COVID-19 Patients
The effect of treatment with Kineret has not been established in COVID-19 patients with suPAR < 6 ng/ml.

Kineret treatment should not be initiated in patients requiring non-invasive or invasive mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as efficacy has not been established in these patient populations.

Excipients
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 100 mg dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

This medicinal product contains 0.70 mg of polysorbate 80 in each pre-filled syringe, which is equivalent to 1.04 mg/ml. Polysorbates may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interactions between Kineret and other medicinal products have not been investigated in formal studies. In clinical studies, interactions between Kineret and other medicinal products (including nonsteroidal anti-inflammatory medicinal products, glucocorticoids, and DMARDs) have not been observed.

Concurrent Kineret and TNF-α antagonist treatment
In a clinical study with RA patients receiving background methotrexate, patients treated with Kineret and etanercept were observed to have a higher rate of serious infections (7%) and neutropenia than patients treated with etanercept alone and higher than observed in previous studies where Kineret was used alone. Concurrent Kineret and etanercept treatment has not demonstrated increased clinical benefit.

The concurrent use of Kineret with etanercept or any other TNF-α antagonist is not recommended (see section 4.4).

Cytochrome P450 Substrates
The formation of CYP450 enzymes is suppressed by increased levels of cytokines (e.g., IL-1) during chronic inflammation. Thus, it may be expected that for an IL-1 receptor antagonist, such as anakinra, the formation of CYP450 enzymes could be normalized during treatment. This would be clinically relevant for CYP450 substrates with a narrow therapeutic index (e.g. warfarin and phenytoin). Upon start or end of Kineret treatment in patients on these types of medicinal products, it may be relevant to consider therapeutic monitoring of the effect or concentration of these products and the individual dose of the medicinal product may need to be adjusted.

For information on vaccinations see section 4.4.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are limited amount of data from the use of anakinra in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of anakinra during pregnancy and in woman of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding
It is unknown whether anakinra/metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/ infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Kineret.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
In placebo-controlled studies in RA patients, the most frequently reported adverse reactions with Kineret were injection site reactions (ISRs), which were mild to moderate in the majority of patients. The most common reason for withdrawal from study in Kineret-treated RA patients was injection site reaction. The subject incidence of serious adverse reactions in RA studies at the recommended dose of Kineret (100 mg/day) was comparable with placebo (7.1% compared with 6.5% in the placebo group). The incidence of serious infection was higher in Kineret-treated patients compared to patients receiving placebo (1.8% vs. 0.7%). Neutrophil decreases occurred more frequently in patients receiving Kineret compared with placebo.

Adverse reactions data in COVID-19 are based on a randomized placebo-controlled study of 405 Kineret-treated patients with COVID-19 pneumonia (SAVE-MORE study). The incidence of serious adverse reactions in the anakinra-treatment group was comparable with the placebo group. Neutropenia, elevation of liver function test, rash and injection site reactions were reported more frequently in patients receiving Kineret compared with placebo. The overall safety profile in patients with COVID-19 treated with Kineret is similar to that in Kineret-treated patients with RA.

Adverse reactions data in CAPS patients are based on an open-label study of 43 patients with NOMID/CINCA treated with Kineret for up to 5 years, with a total Kineret exposure of 159.8 patient years. During the 5-year study 14 patients (32.6%) reported 24 serious events. Eleven serious events in 4 (9.3%) patients were considered related to Kineret. No patient withdrew from Kineret treatment due to adverse reactions.

Adverse events data in patients with Still's disease is based on a partially open-label and partially blinded, placebo-controlled study of 15 SJIA patients, treated for up to 1.5 years and a randomised double blind placebo-controlled study of 11 adult and paediatric patients with Still's disease (6 Kineret and 5 placebo) treated for 12 weeks and followed for an additional 4 weeks. In addition, a non-interventional long-term safety study in 306 paediatric patients with Still's disease, post-marketing adverse event reports and published studies constitute supporting data.

Adverse events data in patients with FMF are based on post-marketing adverse event reports and published studies.

There are no indications either from these studies or from post-marketing adverse reaction reports that the overall safety profile in patients with CAPS, FMF or Still's disease is different from that in patients with RA, with the exception of the postmarketing observation of a higher frequency of reported hepatic events in patients with Still's disease. The adverse reactions table below therefore applies to Kineret treatment of RA, CAPS, FMF and Still's disease. During long term treatment of RA, CAPS, and Still's disease the safety profile remains unchanged over time.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed according to MedDRA system organ class and frequency category. Frequency categories are defined using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

MedDRA Organ System	Frequency	Undesirable Effect
Infections and infestations	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Serious infections
Blood and lymphatic system disorders	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Neutropenia Thrombocytopenia
Immune system disorders	Uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100)	Allergic reactions including anaphylactic reactions, angioedema, urticaria and pruritus
Nervous system disorders	Very common (≥ 1/10)	Headache
Hepatobiliary disorders	Uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100)	Hepatic enzyme increased
	Not known (cannot be estimated from the available data)	Non-infectious hepatitis
General disorders and administration site conditions	Very common (≥ 1/10)	Injection site reaction
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100)	Rash
	Not known (cannot be estimated from the available data)	Injection site amyloid deposits Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
Investigations	Very common (≥ 1/10)	Blood cholesterol increased

Serious infections

The incidence of serious infections in RA studies conducted at the recommended dose (100 mg/day) was 1.8% in Kineret treated patients and 0.7% in placebo-treated patients. In observations up to 3 years, the serious infection rate remained stable over time. The infections observed consisted primarily of bacterial events such as cellulitis, pneumonia, and bone and joint infections. Most patients continued on study medicinal product after the infection resolved.

In the clinical study in COVID-19, secondary serious infections were common, however less frequently observed in patients treated with Kineret compared to placebo-treated patients.

In a study with 43 CAPS patients followed for up to 5 years the frequency of serious infections was 0.1/year, the most common being pneumonia and gastroenteritis. Kineret was temporarily stopped in one patient, all other patients continued Kineret treatment during the infections.

In a study with 15 SJIA patients followed for up to 1.5 years, one patient developed a serious hepatitis in connection with a cytomegalovirus infection. In a study with 11 patients with Still's disease (SJIA and AOSD) randomized to Kineret (6 patients) or Placebo (5 patients) and followed for 16 weeks, no serious infections were reported. In a non-interventional long-term safety study of Kineret in 306 paediatric patients with Still's disease followed for up to more than 9 years (mean duration of a treatment course with Kineret was 17.0 (standard deviation 21.1) months and the median duration was 8.9 months), serious infections were reported in 13 patients. There are no indications from post-marketing adverse event reports and published studies that types and severity of infections in patients with FMF differ from those in patients with RA, CAPS or Still's disease.

In clinical studies and during post-marketing use, rare cases of opportunistic infections have been observed and have included fungal, mycobacterial, bacterial, and viral pathogens. Infections have been noted in all organ systems and have been reported in patients receiving Kineret alone or in combination with immunosuppressive agents.

Neutropenia

In placebo-controlled RA studies with Kineret, treatment was associated with small reductions in the mean values for total white blood count and absolute neutrophil count (ANC). Neutropenia (ANC < 1.5 x 10^9/l) was reported in 2.4% patients receiving Kineret compared with 0.4% of placebo patients. None of these patients had serious infections associated with the neutropenia.

In the clinical study in COVID-19, events of neutropenia were reported in 3.0% of Kineret-treated patients and 0.5% of patients receiving placebo. All adverse events of neutropenia were mild or moderate in severity.

In a study with 43 CAPS patients followed for up to 5 years neutropenia was reported in 2 patients. Both episodes of neutropenia resolved over time with continued Kineret treatment.

In a study with 15 SJIA patients followed for up to 1.5 years, one event of transient neutropenia was reported. In a study with 11 patients with Still's disease (SJIA and AOSD) randomized to Kineret (6 patients) or Placebo (5 patients) and followed for 16 weeks, no neutropenia was reported. In a non-interventional long-term safety study in 306 paediatric patients with Still's disease followed for up to more than 9 years, (mean duration of treatment course with Kineret was 17.0 (standard deviation 21.1) months and the median duration was 8.9 months), 5 events of neutropenia including 1 event of febrile neutropenia, were reported.

Thrombocytopenia
In clinical studies in RA patients, thrombocytopenia has been reported in 1.9% of treated patients compared to 0.3% in the placebo group. The thrombocytopenias have been mild, i.e. platelet counts have been > 75 $x10^9$/l. Mild thrombocytopenia has also been observed in CAPS patients.

During post-marketing use of Kineret, thrombocytopenia has been reported, including occasional case reports indicating severe thrombocytopenia (i.e. platelet counts <10 $x10^9$/l).

Allergic reactions
Allergic reactions including anaphylactic reactions, angioedema, urticaria, rash, and pruritus have been reported uncommonly with Kineret. The majority of these reactions were maculopapular or urticarial rashes.

In a study with 43 CAPS patients followed for up to 5 years, no allergic event was serious and no event required discontinuation of Kineret treatment.

In a study with 15 SJIA patients followed for up to 1.5 years, no allergic event was serious and no event required discontinuation of Kineret. In a study with 11 patients with Still's disease (SJIA and AOSD) randomised to Kineret (6 patients) or Placebo (5 patients) and followed for 16 weeks, no allergic reactions were reported.

In a study with 12 FMF patients treated 4 months with Kineret in a published randomized controlled study no allergic event was reported as serious and no event required discontinuation of Kineret.

In the clinical study in COVID-19, no allergic reaction was considered related to Kineret.

Immunogenicity
In clinical studies in RA, up to 3% of adult patients tested seropositive at least once during the study for neutralizing anti-anakinra antibodies. The occurrence of antibodies was typically transient and not associated with clinical adverse reactions or diminished efficacy. In addition, in a clinical study 6% of 86 paediatric patients with JIA, whereof none of the 15 SJIA subtype patients, tested seropositive at least once during the study for neutralizing anti-anakinra antibodies. In a clinical study with 6 patients randomized to anakinra for 12 weeks for Still's disease (SJIA and AOSD), all patients developed ADAs but none of the patients were tested seropositive for neutralizing anti anakinra antibodies.

The majority of CAPS patients in Study 03-AR-0298 developed anakinra anti-drug antibodies. This was not associated with any clinically significant effects on pharmacokinetics, efficacy, or safety.

Hepatic Events
In clinical studies transient elevations of liver enzymes have been seen. These elevations have not been associated with signs or symptoms of hepatocellular damage, except for one patient with SJIA that developed serious hepatitis in connection with a cytomegalovirus infection.

During post-marketing use isolated case reports indicating non-infectious hepatitis have been received. Hepatic events during post-marketing use have mainly been reported in patients that have been treated for Still's disease and in patients with predisposing factors, e.g. a history of transaminase elevations before start of Kineret treatment.

Injection site reactions
ISRs typically appear within 2 weeks of therapy and disappear within 4-6 weeks. The development of ISRs in patients who had not previously experienced ISRs was uncommon after the first month of therapy.

In RA patients the most common and consistently reported treatment-related adverse reactions associated with Kineret were ISRs. The majority (95%) of ISRs were reported as mild to moderate. These were typically characterised by 1 or more of the following: erythaema, ecchymosis, inflammation, and pain. At a dose of 100 mg/day, 71% of RA patients developed an ISR compared to 28% of the placebo treated patients.

In a study with 43 CAPS patients followed for up to 5 years no patient permanently or temporarily discontinued Kineret treatment due to injection site reactions.

In a study with 15 SJIA patients followed for up to 1.5 years, the most common and consistently reported treatment-related adverse reactions associated with Kineret treatment were ISRs. One out of the 15 patients discontinued due to ISRs. In a placebo-controlled study with 11 patients with Still's disease (SJIA and AOSD) randomized to Kineret (6 patients) or Placebo (5 patients) for 12 weeks, ISRs occurred in both treatment groups, of which all were mild in severity. No patient discontinued treatment due to ISRs. In a non-interventional long-term safety study in 306 paediatric patients with Still's disease followed for up to more than 9 years (mean duration of a treatment course with Kineret was 17.0 (standard deviation 21.1) months and the median duration was 8.9 months), ISRs of moderate or severe intensity had an incidence rate of 1.6 per 100 patient years.

In patients with FMF the types and frequencies of ISRs are similar to those seen in RA and SJIA. Discontinuations due to ISRs have occurred also in patients with FMF.

In patients with COVID-19 treated with Kineret, injection site reactions were reported with low frequency.

Injection site amyloid deposits
During post-marketing use, isolated cases of injection site amyloid deposits have been reported in patients with NOMID/CINCA who received high doses of Kineret injected subcutaneously into the same area of skin over long periods of time. Rotation of injection sites is therefore recommended.

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
During post-marketing use, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) has rarely been reported in patients treated with Kineret, predominantly in paediatric patients with Still's disease [systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)]. See section 4.4.

Blood cholesterol increase
In clinical studies of RA, 775 patients treated with daily Kineret doses of 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg or 2 mg/kg, there was an increase of 2.4% to 5.3% in total cholesterol levels 2 weeks after start of Kineret treatment, without a dose-response relationship. A similar pattern was seen after 24 weeks Kineret treatment. Placebo treatment (n=213) resulted in a decrease of approximately 2.2% in total cholesterol levels at week 2 and 2.3% at week 24. No data are available on LDL or HDL cholesterol.

Paediatric population
Kineret has been studied in 36 patients with CAPS, 21 patients with SJIA and 71 patients with other forms of JIA, aged 8 months to <18 years, for up to 5 years. With the exception of infections and related symptoms that were more frequently reported in patients <2 years of age, the safety profile was similar in all paediatric age groups. In addition, 306 paediatric patients with Still's disease have been followed for up to more than 9 years in a non-interventional long-term safety study. The safety profile in paediatric patients was similar to that seen in adult populations and no clinically relevant new adverse reactions were seen.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No dose-limiting toxicities were observed during clinical studies.
In studies of sepsis, 1 015 patients received Kineret at doses up to 2 mg/kg/hour i.v. (~35 times the recommended dose in RA) over a 72 hour treatment period. The adverse event profile from these studies show no overall difference from that seen in the rheumatoid arthritis studies.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, Interleukin inhibitors, ATC code: L04AC03

Mechanism of action
Anakinra neutralises the biologic activity of interleukin-1α (IL-1α) and interleukin-1β (IL-1β) by competitively inhibiting their binding to interleukin-1 type I receptor (IL-1RI). Interleukin-1 (IL-1) is a pivotal pro-inflammatory cytokine mediating many cellular responses including those important in synovial inflammation.

Pharmacodynamic effects
IL-1 is found in the plasma and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis, and a correlation has been reported between IL-1 concentrations in the plasma and the activity of the disease. Anakinra inhibits responses elicited by IL-1 *in vitro*, including the induction of nitric oxide and prostaglandin E_2 and/or collagenase production by synovial cells, fibroblasts, and chondrocytes.

In COVID-19 patients, progression from lower respiratory tract infection (LRTI) to severe respiratory failure (SRF) is dependent on the early release of IL-1α from virally infected lung epithelial cells, which in turn stimulates further cytokine production including IL-1β from alveolar macrophages.

Spontaneous mutations in the CIAS1/NLRP3 gene have been identified in a majority of patients with CAPS. CIAS1/NLRP3 encodes for cryopyrin, a component of the inflammasome. The activated inflammasome results in proteolytic maturation and secretion of IL-1β, which has a broad range of effects including systemic inflammation. Untreated CAPS patients are characterized by increased CRP, SAA and IL-6 relative to normal serum levels. Administration of Kineret results in a decrease in the acute phase reactants and a decrease in IL-6 expression level has been observed. Decreased acute phase protein levels are noted within the first weeks of treatment.

In patients with FMF, mutation of the MEFV gene encoding for pyrin is leading to malfunctioning and overproduction of interleukin-1β (IL-1β) in the FMF inflammasome. Untreated FMF is characterized by increased CRP and SAA. Administration of Kineret results in a decrease in acute phase reactants (e.g. CRP and SAA).

Still's disease, in addition to various degrees of arthritis, is characterised by systemic inflammatory features such as spiking fever, skin rash, hepatosplenomegaly, serositis, and increased acute phase reactants driven by IL-1 activity. Systemically, IL-1 is known to cause the hypothalamic fever response and promote hyperalgesia. The role of IL-1 in the pathogenesis of Still's disease has been demonstrated by *ex vivo* and gene expression studies.

Clinical efficacy and safety in RA

The safety and efficacy of anakinra in combination with methotrexate have been demonstrated in 1 790 RA patients ≥ 18 years of age with varying degrees of disease severity.

A clinical response to anakinra generally appeared within 2 weeks of initiation of treatment and was sustained with continued administration of anakinra. Maximal clinical response was generally seen within 12 weeks after starting treatment.

Combined anakinra and methotrexate treatment demonstrates a statistically and clinically significant reduction in the severity of the signs and symptoms of RA in patients who have had an inadequate response to methotrexate alone (38% vs. 22% responders as measured by ACR_{20} criteria). Significant improvements are seen in the pain, tender joint count, physical function (HAQ score), acute phase reactants and in the patient's and physician's global assessment.

X-ray examinations have been undertaken in one clinical study with anakinra. These have shown no deleterious effect on joint cartilage.

Clinical efficacy and safety in COVID-19

The safety and efficacy of Kineret was evaluated in patients with COVID-19 pneumonia ≥ 18 years of age with a risk of developing severe respiratory failure in a randomized double-blind placebo-controlled study. The patient population enrolled into the SAVE-MORE study was hospitalized with confirmed COVID-19 pneumonia (LRTI radiologically confirmed by chest X-ray or CT) and was considered to be at risk of developing SRF, determined by an elevation in suPAR (≥ 6 ng/ml). Patients had suPAR level ≥ 6 ng/ml measured by the suPARnostic Quick Triage kit. These patients had not yet progressed to SRF (i.e., exclusion criteria were: pO2/FiO2 ratio less than 150 mmHg or the requirement of mechanical ventilation, NIV, or ECMO). The majority of patients received low- or high-flow supplementary oxygen at screening (81.6%). The study enrolled 606 patients and efficacy analysis was performed in the intention-to-treat (ITT) population comprising of 594 patients of whom 189 patients were randomized to the placebo+SoC arm and 405 patients to the anakinra+SoC arm. The majority of the patients (91.4%) had severe COVID-19 pneumonia and 8.6 % of patients had moderate COVID-19 pneumonia at start of treatment. 85.9% of patients received dexamethasone. The mean (SD) duration of Kineret treatment was 8.4 (2.1) days. The primary endpoint of the study was the comparative 11-point WHO Clinical Progression ordinal Scale (CPS) between the two arms of treatment by Day 28. The 11-point WHO CPS provides a measure of illness severity across a range from 0 (not infected); 1-3 (mild disease), 4-5 (hospitalized – moderate disease), 6-9 (hospitalized – severe disease with increasing degrees of NIV, MV and ECMO) to 10 (dead). Of the patients randomised in the SAVE-MORE study 8.6% had a baseline WHO-CPS of 4; 84.7% had a baseline WHO-CPS of 5 and 6.7% had a baseline WHO-CPS of 6.

In patients treated with Kineret for up to 10 days a significant improvement of the clinical status according to the WHO-CPS was demonstrated by Day 28 compared to placebo (OR: 0.36 [95% CI 0.26 to 0.50] P<0.001). Improvement of the patients' clinical status was seen by Day 14. The treatment benefit of Kineret was supported by increase in the number of patients fully recovered and reduction in the number of patients who progressed to severe respiratory failure or death compared to placebo. No new safety signals or safety concerns were observed from the use of Kineret for treatment of COVID-19.

Clinical efficacy and safety in CAPS

The safety and efficacy of Kineret have been demonstrated in CAPS patients with varying degrees of disease severity. In a clinical study including 43 adult and paediatric patients (36 patients aged 8 months to < 18 years) with severe CAPS (NOMID/CINCA and MWS), a clinical response to anakinra was seen within 10 days after initiation of treatment in all patients and was sustained for up to 5 years with the continued administration of Kineret.

Kineret treatment significantly decreases the manifestations of CAPS, including a reduction in frequently occurring symptoms as fever, rash, joint pain, headache, fatigue, and eye redness. A rapid and sustained decrease in the levels of the inflammatory biomarkers; serum amyloid A (SAA), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR), and a normalization of inflammatory hematological changes are seen. In the severe form of CAPS, long-term treatment improves the systemic inflammatory organ manifestations of the eye, inner ear, and CNS. Hearing and visual acuity did not deteriorate further during anakinra treatment.

Analysis of treatment-emergent AEs classified by presence of CIAS1 mutation showed that there were no major differences between the CIAS1 and non-CIAS1 groups in overall AE reporting rates, 7.4 and 9.2, respectively. Similar rates were obtained for the groups on the SOC level, except for eye disorders with 55 AEs (rate 0.5), whereof 35 ocular hyperemia (which could also be a symptom of CAPS) in the CIAS1 group, and 4 AEs in the non-CIAS1 group (rate 0.1).

Clinical efficacy and safety in FMF

The safety and efficacy of Kineret in the treatment of patients with colchicine resistant FMF has been demonstrated in a randomized, double-blind, and placebo-controlled published study with a treatment period of 4 months. Primary efficacy outcomes were number of attacks per month, and number of patients with a mean of <1 attack per month. 25 patients with colchicine resistant FMF were enrolled; 12 randomized to receive Kineret and 13 to receive placebo. The mean number of attacks per patient per month was significantly lower in those receiving Kineret (1.7) compared to placebo (3.5). The number of patients with <1 attack per month was significantly higher in the Kineret group; 6 patients, compared to none in the placebo group.

Additional published data in patients with FMF, intolerant to colchicine or with colchicine resistant FMF, demonstrate that the clinical effect of Kineret is evident in both clinical symptoms of attacks as well as in reduced levels of inflammatory markers, such as CRP and SAA. In the published studies the safety profile of anakinra in patients with FMF was generally similar to that in other indications.

Clinical efficacy and safety in Still's disease

The efficacy and safety of Kineret for the treatment of Still's disease (SJIA and AOSD) were evaluated in a randomized double-blind placebo-controlled multi-center study of 11 patients (aged 1 to 51 years) treated for 12 weeks, whereof 6 patients received Kineret. Kineret was efficacious in the treatment of Still's disease as demonstrated by superiority to placebo in the primary endpoint ACR30 response with absence of fever at Week 2 (p-value = 0.0022). The demonstrated efficacy of Kineret in ACR30, ACR50, ACR70 and ACR90 responses at Week 2 were sustained throughout the 12 weeks treatment period. No relevant unexpected safety findings were observed in the study, and the results were in line with the known safety profile of Kineret.

The safety and efficacy have been demonstrated in a published randomized controlled study in 24 SJIA patients treated with Kineret for up to 1 year. After a 1-month blinded phase, 8 of 12 patients in the Kineret treated group were identified as modified ACRpedi30 responders compared to 1 of 12 in the placebo group. At the same time point, 7 of 12 in the Kineret treated group were classified as ACRpedi50 and 5 of 12 as ACRpedi70 responders compared to none in the placebo group. 16 patients completed the subsequent open label phase and among 7 responders at month 12, 6 had stopped glucocorticoid treatment and 5 of them had inactive disease.

In a published prospective, uncontrolled, observational cohort study of 20 patients with new-onset SJIA Kineret was used as initial therapy after failure to respond to NSAIDs, but before the use of DMARDs, systemic glucocorticoids, or other biologic agents. Treatment with Kineret resulted in normalization of body temperature in 18 of 20 patients. At 1 year follow-up, 18 of 20 patients showed at least an adapted ACRpedi 70 response, and 17 of 20 patients reached an adapted ACRpedi 90 response as well as inactive disease.

A non-interventional safety study in 306 paediatric patients with Still's disease confirmed the long-term safety profile of Kineret without any new safety findings. Approximately half (46.1%) of the patients were continuously treated with Kineret for at least 1 year, and 28.1% for at least 2 years. The pattern and frequency of AEs, including SAEs, were in line with the known safety profile of Kineret. In general, the rate of AEs was highest during the first 6 months of treatment and considerably lower during later time periods. There were no deaths during Kineret treatment. Few patients discontinued due to AEs. The main reason for Kineret discontinuation was inefficacy however, the second most common reason for discontinuation was disease remission. Long-term treatment with Kineret in SJIA patients was well tolerated, with no overall increase in incidence rate of AEs, including Macrophage activation syndrome (MAS), over time.

The safety and efficacy of Kineret versus DMARD have been reported in a published 24-week multicenter, randomized, open-label study of 22 patients with glucocorticoid-dependent refractory AOSD. At Week 24, 6 of 12 patients on Kineret were in remission versus 2 of 10 patients on DMARDs. During an open-label extension phase, switching or add-on treatment with the comparator drug was possible if improvement did not occur within 24 weeks. 17 patients completed the open-label extension phase (Week 52), of which 7 of 14 Kineret-treated patients, and 2 of 3 patients on DMARDs, were in remission at that time point.

Additional published data in Still's disease indicate that Kineret induces a rapid resolution of systemic features such as fever, rash, and elevation of acute phase reactants. Glucocorticoid doses can in many cases be reduced after initiation of Kineret therapy.

Paediatric population
Overall, the efficacy and safety profile of Kineret is comparable in adult and paediatric patients with CAPS or Still's disease.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Kineret in one or more subsets of the paediatric population in CAPS and RA (JIA) (see section 4.2 for information on paediatric use).

Safety in paediatric RA (JIA) patients
Kineret was studied in a single randomized, blinded multi-center study in 86 patients with polyarticular course JIA (ages 2-17 years) receiving a dose of 1 mg/kg subcutaneously daily, up to a maximum dose of 100 mg. The 50 patients who achieved a clinical response after a 12-week open-label run-in were randomized to Kineret (25 patients) or placebo (25 patients), administered daily for an additional 16 weeks. A subset of these patients continued open-label treatment with Kineret for up to 1 year in a companion extension study. An adverse event profile similar to that seen in adult RA patients was observed in these studies. These study data are insufficient to demonstrate efficacy and, therefore, Kineret is not recommended for paediatric use in JIA.

Immunogenicity
See section 4.8.

5.2 Pharmacokinetic properties

The absolute bioavailability of anakinra after a 70 mg subcutaneous bolus injection in healthy subjects (n = 11) is 95%. The absorption process is the rate-limiting factor for the disappearance of anakinra from the plasma after subcutaneous injection. In subjects with RA, maximum plasma concentrations of anakinra occurred at 3 to 7 hours after subcutaneous administration of anakinra at clinically relevant

doses (1 to 2 mg/kg; n = 18). The plasma concentration decreased with no discernible distribution phase and the terminal half-life ranged from 4 to 6 hours. In RA patients, no unexpected accumulation of anakinra was observed after daily subcutaneous doses for up to 24 weeks. Mean (SD) estimates of clearance (CL/F) and volume of distribution (Vd/F) by population analysis of data from two PK studies in 35 RA patients were 105(27) ml/min and 18.5(11) l, respectively. Human and animal data demonstrated that the kidney is the major organ responsible for elimination of anakinra. The clearance of anakinra in RA patients increased with increasing creatinine clearance.

The influence of demographic covariates on the pharmacokinetics of anakinra was studied using population pharmacokinetic analysis encompassing 341 patients receiving daily subcutaneous injection of anakinra at doses of 30, 75, and 150 mg for up to 24 weeks. The estimated anakinra clearance increased with increasing creatinine clearance and body weight. Population pharmacokinetic analysis demonstrated that the mean plasma clearance value after subcutaneous bolus administration was approximately 14% higher in men than in women and approximately 10% higher in subjects < 65 years than in subjects ≥ 65 years. However, after adjusting for creatinine clearance and body weight, gender and age were not significant factors for mean plasma clearance. No dose adjustment is required based on age or gender.

In general the pharmacokinetics in CAPS patients is similar to that in RA patients. In CAPS patients approximate dose linearity with a slight tendency to higher than proportional increase has been noted. Pharmacokinetic data in children < 4 years are lacking, but clinical experience is available from 8 months of age, and when started at the recommended daily dose of 1-2 mg/kg, no safety concerns have been identified. Pharmacokinetic data are lacking in older CAPS patients. Distribution into the cerebrospinal fluid has been demonstrated.

The median steady-state dose-normalized anakinra concentration in SJIA patients (aged 3 to 17 years) over 28 weeks was comparable to that observed in RA patients.

Hepatic impairment
A study including 12 patients with hepatic dysfunction (Child-Pugh Class B) given a single 1mg/kg intravenous dose has been performed. Pharmacokinetic parameters were not substantially different from healthy volunteers, other than a decrease in clearance of approximately 30% in comparison with data from a study with healthy volunteers. A corresponding decrease in creatinine clearance was seen in the hepatic failure population. Accordingly, the decrease in clearance is most likely explained by a decrease in renal function in this population. These data support that no dose adjustment is required for patients with hepatic dysfunction of Child-Pugh Class B. See section 4.2.

Renal impairment
The mean plasma clearance of Kineret in subjects with mild (creatinine clearance 50-80 ml / min) and moderate (creatinine clearance 30-49 ml/min) renal insufficiency was reduced by 16% and 50%, respectively. In severe renal insufficiency and end stage renal disease (creatinine clearance < 30 ml/min), mean plasma clearance declined by 70% and 75%, respectively. Less than 2.5% of the administered dose of Kineret was removed by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. These data support that no dose adjustment is needed for patients with mild renal impairment (CLcr 50 to 80 ml/minute). See section 4.2.

5.3 Preclinical safety data

Anakinra had no observed effect on the fertility, early development, embryo-foetal development, or peri- and postnatal development in the rat at doses up to 100 times the human dose (2 mg/kg/day). No effects on embryo-foetal development in the rabbit were observed at doses 100 times the human dose.

In a standard battery of tests designed to identify hazards with respect to DNA, anakinra did not induce bacterial or mammalian cell gene mutations. Neither did anakinra increase the incidence of chromosomal abnormalities or micronuclei in bone marrow cells in mice. Long-term studies have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of anakinra. Data from mice over expressing IL-1ra and IL-1ra mutant knock-out mice, did not indicate an increased risk of tumour development.

A formal toxicologic and toxicokinetic interaction study in rats revealed no evidence that Kineret alters the toxicologic or pharmacokinetic profile of methotrexate.

Juvenile rats treated at doses up to 100 times the human dose from day 7 postparturition up to adolescence did not show any signs of adverse effects of the treatment.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Citric acid, anhydrous
Sodium chloride
Disodium edetate dihydrate
Polysorbate 80
Sodium hydroxide
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
Do not freeze.
Store in the original container in order to protect from light.

For the purpose of ambulatory use, Kineret may be kept at room temperature up to 25 °C for a maximum of 72 hours. After removal from the refrigerator, Kineret must be used within 72 hours or discarded. Once stored at room temperature, Kineret should not be placed back in the refrigerator.

6.5 Nature and contents of container

0.67 ml of solution for injection in a graduated pre-filled syringe (Type I glass) with a plunger stopper (bromobutyl rubber) and 29 gauge needle. The pre-filled syringe has an outer rigid plastic needle shield attached to an inner needle cover.

Pack sizes of 1, 7 or 28 (multipack containing 4 packs of 7 pre-filled syringes) pre-filled syringes.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Kineret is a sterile solution. For single use only.

Do not shake. Allow the pre-filled syringe to reach room temperature before injecting.

Before administration, visually inspect the solution for particulate matter and discolouration. Only clear, colourless-to-white solutions that may contain some product-related translucent-to-white amorphous particles should be injected.

The presence of these particles does not affect the quality of the product.

The pre-filled syringe is for single use only. Discard any unused medicinal product.
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/02/203/005 – 1-pack
EU/1/02/203/006 – 7-pack
EU/1/02/203/007 – 28-pack

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 8 March 2002
Date of latest renewal: 20 March 2007

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
A-1121 Vienna
Austria

Pfizer Health AB
Mariefredsvägen 37
SE-645 41 Strängnäs
Sweden

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Sweden

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2)

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

The MAH shall ensure that in each Member State where Kineret is marketed, all healthcare professionals and patients/caregivers who are expected to prescribe or use Kineret have access to/are provided with the following educational package:

- Physician educational material
- Patient and caregiver information pack

The physician educational material should contain:

- The Summary of Product Characteristics
- Guide for healthcare professionals

The Guide for healthcare professionals shall contain the following key elements:

- The importance of explaining the use of the syringe and correct injection technique to patients and/or caregivers
- The importance of providing patients and/or caregivers with the educational material

The patient and caregiver information pack should contain:

- Patient information leaflet
- The patient and caregiver guide

The patient and caregiver guide shall contain the following key elements:

- Instructions on use of the syringe
- Instructions on correct injection procedures and disposal of used syringes
- How to manage injection site reactions

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

PRE-FILLED SYRINGE CARTON (CONTAINS BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kineret 100 mg/0.67 ml solution for injection in pre-filled syringe
Anakinra

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 0.67 ml graduated pre-filled syringe contains 100 mg of anakinra.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: anhydrous citric acid, sodium chloride, disodium edetate dihydrate, polysorbate 80, sodium hydroxide, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe
1 GRADUATED pre-filled syringe
7 GRADUATED pre-filled syringes
Multipack: 28 (4 x 7) GRADUATED pre-filled syringes

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Single use.
For subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Store in the original container in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/02/203/005 – 1-pack
EU/1/02/203/006 – 7-pack
EU/1/02/203/007 – 28-pack

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Kineret 100 mg 0.67 ml

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC {number}
SN {number}
NN {number}

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF 7 PRE-FILLED SYRINGES AS AN INTERMEDIATE PACK (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kineret 100 mg/0.67 ml solution for injection in pre-filled syringe
Anakinra

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 0.67 ml graduated pre-filled syringe contains 100 mg of anakinra.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: anhydrous citric acid, sodium chloride, disodium edetate dihydrate, polysorbate 80, sodium hydroxide, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe
7 GRADUATED pre-filled syringes
This box containing 7 pre-filled syringes is part of a 28-multipack.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Single use.
For subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Store in the original container in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/02/203/007

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Kineret 100 mg 0.67 ml

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC {number}
SN {number}
NN {number}

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED SYRINGES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Kineret 100 mg/0.67 ml injection
Anakinra

SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

0.67 ml

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Kineret 100 mg/0.67 ml solution for injection in pre-filled syringe
Anakinra

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Kineret is and what it is used for
2. What you need to know before you use Kineret
3. How to use Kineret
4. Possible side effects
5. How to store Kineret
6. Contents of the pack and other information

1. What Kineret is and what it is used for

Kineret contains the active substance anakinra. This is a type of cytokine (an immunosuppressive agent) that is used to treat:
- Rheumatoid Arthritis (RA)
- COVID-19 in patients who have pneumonia, need extra oxygen and are at risk of lung failure
- Periodic fever syndromes:
  - Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)
    - Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID), also called Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome (CINCA),
    - Muckle-Wells Syndrome (MWS),
    - Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)
  - Familial Mediterranean Fever (FMF)
- Still's disease including Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and Adult-Onset Still's Disease (AOSD)

Cytokines are proteins made by your body that co-ordinate communication between cells and help control cell activity. In RA, CAPS, FMF, Still's disease, and in COVID-19 pneumonia, your body produces too much of a cytokine called interleukin-1. This results in harmful effects leading to inflammation, causing the symptoms of the disease. Normally, your body produces a protein that blocks the harmful effects of interleukin-1. The active substance of Kineret is anakinra, this works in the same way as your natural interleukin-1 blocking protein. Anakinra is produced by DNA technology using the micro-organism *E. coli*.

For RA, Kineret is used to treat the signs and symptoms of the disease in adults (age 18 years and over) in combination with another medicine called methotrexate. Kineret is for patients whose response to methotrexate on its own is not good enough to control the rheumatoid arthritis.

For COVID-19, Kineret is used to treat the hyperinflammation (stronger than the usual inflammation) associated with the disease in adults (age 18 years and over) who have pneumonia, need extra oxygen to help them breathe (low- or high-flow oxygen) and are at risk of lung failure.

For CAPS, Kineret is used to treat the signs and symptoms of inflammation associated with the disease such as rash, joint pain, fever, headache and fatigue in adults and children (age 8 months and older).

For FMF, Kineret is used to treat the signs and symptoms of inflammation associated with the disease such as recurrent fever, fatigue, abdominal pain, muscle or joint pain and rash. Kineret can be used together with colchicine, if appropriate.

For Still's disease, Kineret is used to treat the signs and symptoms of inflammation associated with the disease such as rash, joint pain and fever.

2. What you need to know before you use Kineret

Do not use Kineret
- if you are allergic to anakinra or any of the other ingredients of this medicine, listed in section 6;
- if you are allergic to other products that are produced by DNA technology using the micro-organism *E. coli*;
- if you have neutropenia (low white blood cell count) determined after a blood test.

Contact your doctor immediately
- if you get a rash all over your body, shortness of breath, wheezing, fast pulse or sweating after your Kineret injection. These may be signs that you are allergic to Kineret.
- if you have ever developed an atypical, widespread rash or skin peeling after taking Kineret.

Warnings and precautions
Talk to your doctor before using Kineret:
- if you have a history of recurring infections, or if you suffer from asthma. Kineret may worsen these conditions;
- if you have cancer. Your doctor will have to decide if you can still be given Kineret;
- if you have a history of increased levels of liver enzymes;
- if you require vaccinations. You must not be given live vaccines while being treated with Kineret.

Still's disease
- In rare cases patients with Still's disease, mainly children, may develop lung disease, also during Kineret treatment. The risk may be increased in patients with Down's syndrome (trisomy 21). Symptoms of lung disease can be e.g. shortness of breath during light exercise, morning cough, and difficulties breathing. If you develop signs of lung disease you should contact your health care provider as soon as possible.
- The serious skin reaction, DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), has rarely been reported in association with Kineret treatment, predominantly in children with Still's disease [systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)]. Seek medical attention immediately if you notice an atypical, widespread rash, which may occur in conjunction with high body temperature and enlarged lymph nodes.

CAPS
- Few cases of systemic amyloidosis (a condition where abnormal proteins build up in tissues and organs) have been reported in patients with NOMID/CINCA, who first developed lumps under the skin at the injection sites (amyloid deposits). These patients had been using anakinra in high doses for several years. Symptoms of systemic amyloidosis can include swelling (particularly in the legs and ankles), foamy urine, increased or decreased urination, muscle cramps, unexplained weight loss, diarrhoea or constipation, and fatigue. Tell your doctor if you notice any of these symptoms.

Children and adolescents
- RA: Use of Kineret in children and adolescents with Rheumatoid Arthritis has not been fully investigated and therefore cannot be recommended.
- COVID-19: Use of Kineret in children and adolescents with COVID-19 has not been investigated and therefore cannot be recommended.
- CAPS, FMF, Still's disease: Kineret is not recommended for children younger than 8 months of age because there is no data in this age group.

Other medicines and Kineret
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Medicines called tumour necrosis factor (TNF-α) inhibitors, such as etanercept should not be used with Kineret because this may increase the risk of infections.

When you start taking Kineret the chronic inflammation in your body will decrease. This could mean that the doses of some other medicines, e.g. warfarin or phenytoin, have to be adjusted.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Kineret has not been tested in pregnant women. Use of Kineret is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. It is important to tell your doctor if you are pregnant, if you think you may be pregnant or are planning to have a baby. Your doctor will discuss with you the potential risks of taking Kineret during pregnancy.

It is not known whether anakinra is excreted in human milk. You must not breast-feed if you use Kineret.

Kineret contains sodium and polysorbate 80
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 100 mg dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

This medicine contains 0.70 mg of polysorbate 80 in each pre-filled syringe, which is equivalent to 1.04 mg/ml. Polysorbates may cause allergic reactions. Tell your doctor if you have any known allergies.

3. How to use Kineret

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure. Kineret must be injected under your skin (subcutaneous) daily. You should try to have the injection at the same time each day.

The recommended dose is either 20 to 90 mg or 100 mg. Your doctor will tell you the dose that you need or whether you need a dose higher than 100 mg.

COVID-19: The recommended dose is 100 mg injected under your skin (subcutaneous) daily for 10 days.

Injecting Kineret yourself
Your doctor may decide that it would be more convenient for you to inject Kineret yourself. Your doctor or nurse will show you how to inject yourself. Do not try to inject yourself if you have not been trained.

For instructions on how to inject yourself or your child with Kineret, please read the "Instructions for preparing and giving an injection of Kineret" section at the end of this leaflet.

If you use more Kineret than you should
You should have no serious problems if you accidentally take more Kineret than you need. However, you should contact your doctor, nurse or pharmacist if this does happen. If you feel unwell in any way you should contact your doctor or nurse immediately.

If you forget to use Kineret
If you have forgotten to take a dose of Kineret, you should contact your doctor to discuss when you should take the next dose.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Possible side effects are similar regardless if you are treated with Kineret for RA, CAPS, FMF, Still's disease, or COVID-19.

If any of the following happen, tell your doctor immediately:

- **Serious infections** such as pneumonia (a chest infection) or infections of the skin can occur during Kineret treatment. Symptoms might be persistent high fever, shivers, cough, headache, and redness and tenderness of the skin. Also persistent low-grade fever, weight loss, and persistent cough can be signs of an infection.

- **Serious allergic reactions** are uncommon. However, any of the following symptoms may indicate an allergic reaction to Kineret, so you should seek immediate medical attention. Do not inject more Kineret.
  - Swelling of the face, tongue or throat
  - Trouble swallowing or breathing
  - Suddenly feeling fast pulse or sweating
  - Itchy skin or rash

- Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (**DRESS)**, the serious skin reaction, has rarely been reported in association with Kineret treatment, predominantly in children with Still's disease (systemic juvenile idiopathic arthritis). Signs of DRESS may include an atypical, widespread rash, which may occur in conjunction with high body temperature and enlarged lymph nodes.

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):
- Redness, swelling, bruising or itching at the injection site. These symptoms are generally mild to moderate and are more common at the start of your treatment.
- Headaches.
- Increased total blood cholesterol levels.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):
- Neutropenia (low white blood cell count) determined after a blood test. This might increase the risk of you getting an infection. Symptoms of infection might include a fever or a sore throat.
- Serious infections such as pneumonia (a chest infection) or infections of the skin.
- Thrombocytopenia (low level of blood platelets).

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):
- Serious allergic reactions including swelling of the face, tongue or throat, trouble swallowing or breathing, suddenly feeling fast pulse or sweating and itchy skin or rash.
- Elevated levels of liver enzymes determined after a blood test.

Side effects with frequency not known (frequency cannot be estimated from the available data):
- Signs of liver disorders such as yellow skin and eyes, nausea, loss of appetite, dark-coloured urine and light-coloured stools.
- If Kineret is injected repeatedly at the same place, there is a risk of a lump (amyloid deposit) forming under the skin. Rotate the injection site to avoid this.
- Signs of atypical, widespread rash, which may occur in conjunction with high body temperature and enlarged lymph nodes.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Kineret

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C). Do not freeze.
Store in original carton in order to protect from light.

Do not use Kineret if you think it has been frozen. Once a syringe has been removed from the refrigerator and has reached room temperature (up to 25 °C) it must either be used within 72 hours or discarded. Do not place it back in the refrigerator if it has been stored at room temperature.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Kineret contains
- The active substance is anakinra. Each graduated pre-filled syringe contains 100 mg of anakinra.
- The other ingredients are anhydrous citric acid, sodium chloride, disodium edetate dihydrate, polysorbate 80 and sodium hydroxide and water for injections.

What Kineret looks like and contents of the pack
Kineret is a clear, colourless-to-white solution for injection and is supplied ready for use in a pre-filled syringe. It may contain some translucent-to-white particles of protein. The presence of these particles does not affect the quality of the product.

Pack sizes of 1, 7 or 28 (multipack containing 4 packs of 7 pre-filled syringes) pre-filled syringes.
Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Sweden

This leaflet was last revised in

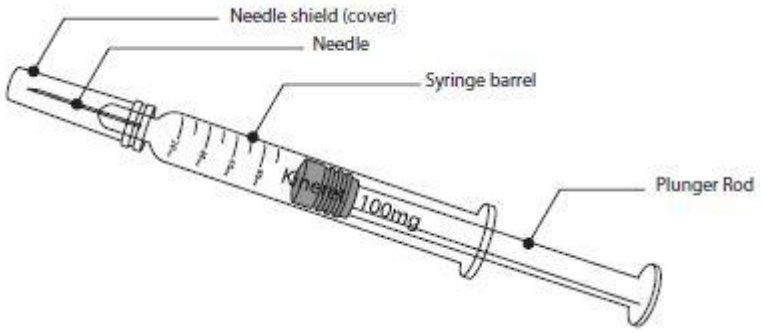
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

INSTRUCTIONS FOR PREPARING AND GIVING AN INJECTION OF KINERET

This section contains information on how to give yourself or your child an injection of Kineret. It is important that you do not try to give yourself or your child the injection unless you have received training from a doctor, nurse or pharmacist. If you have questions about how to inject, please ask your doctor, nurse or pharmacist for assistance.

How do you or the person injecting you, use the Kineret pre-filled syringe?

You will need to give yourself or your child an injection at the same time every day. Kineret is injected just under the skin. This is called a subcutaneous injection.



Equipment:

To give yourself or your child a subcutaneous injection you will need:

- a pre-filled syringe of Kineret
- alcohol wipes or similar; and
- a sterile gauze or tissue

What should you do before you give yourself or your child a subcutaneous injection of Kineret?

1. Take your Kineret pre-filled syringe out of the refrigerator.
2. Do not shake the pre-filled syringe.
3. Check the expiry date on the pre-filled syringe label (EXP). Do not use it if the date has passed the last day of the month shown.
4. Check the appearance of Kineret. It must be a clear, colourless-to-white solution. There may be some translucent-to-white particles of protein in the solution. The presence of these particles does not affect the quality of the product. The solution should not be used if it is discoloured or cloudy, or if any particles other than translucent-to-white particles are present.
5. For a more comfortable injection, leave at room temperature for approximately 30 minutes or hold the pre-filled syringe gently in your hand for a few minutes. **Do not** warm Kineret in any other way (for example, do not warm it in a microwave or in hot water).
6. **Do not** remove the cover from the syringe until you are ready to inject.
7. **Wash your hands thoroughly**.
8. Find a comfortable, well-lit, clean surface and put all the equipment you need within reach.

9. Make sure you know what Kineret dose your doctor has prescribed; 20 to 90 mg, 100 mg or higher.
   - If your doctor has prescribed a 100 mg dose you should continue to the "**How to prepare a 100 mg dose**" section.
   - If your doctor has prescribed a lower dose you should continue to the "**How to prepare a 20 to 90 mg dose**" section.

How to prepare a 100 mg dose

Before you inject Kineret you must do the following:

1. Hold the syringe barrel and gently remove the cover from the needle without twisting. Pull straight as shown in **Figure A**. Do not touch the needle or push the plunger. Immediately discard the needle cover.

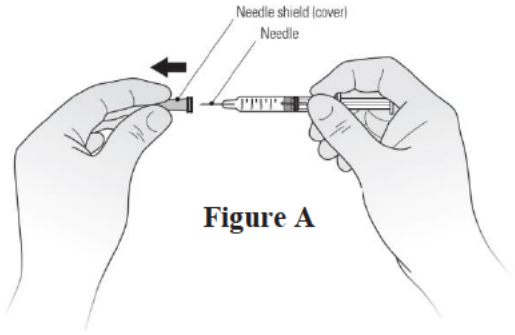


Figure A

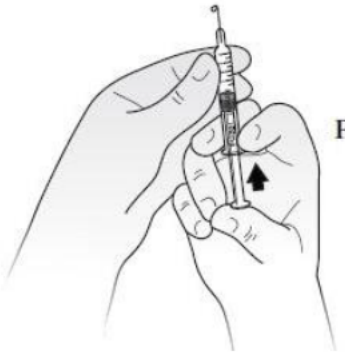
2. You may notice a small air bubble in the pre-filled syringe. You do not have to remove the air bubble before injecting. Injecting the solution with the air bubble is harmless.

3. You can now use the pre-filled syringe as described in the "**Where should you give your injection?**" section and "**How do you give your injection?**" section.

How to prepare a 20 to 90 mg dose

Before you inject Kineret you must do the following:

1. Hold the syringe barrel and gently remove the cover from the needle without twisting. Pull straight as shown in **Figure A**. Do not touch the needle or push the plunger. Immediately discard the needle cover.


Figure B

2. You should position the syringe in one hand with the needle pointing straight upwards as shown in **Figure B**. Put your thumb on the plunger rod and push slowly until you see a tiny liquid drop at the tip of the needle.

3. Turn the syringe so that the needle is now pointing downwards. Place a sterile gauze or tissue on a flat surface and hold the syringe above it with the needle pointing towards the gauze or tissue, as shown in **Figure C**. Make sure the needle does not touch the gauze or tissue.

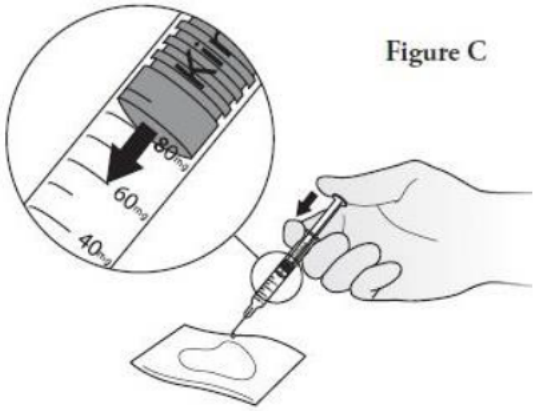


Figure C

4. Put your thumb on the plunger rod and push slowly until the plunger front has reached the scale mark of your Kineret dose. (Your doctor will have told you what dose you need to use.) The ejected liquid will be absorbed by the gauze or tissue as shown in **Figure C**.

5. If you are not able to set the correct dose, dispose of the syringe and use a new one.

6. You can now use the pre-filled syringe as described in the "**Where should you give your injection?**" section and the "**How do you give your injection?**" section.

Where should you give your injection?

The most suitable places to inject yourself or your child are (See **Figure D**):

- the abdomen (except for the area around the navel)
- the top of the thighs
- the upper outer areas of the buttocks; and
- the outer area of the upper arms

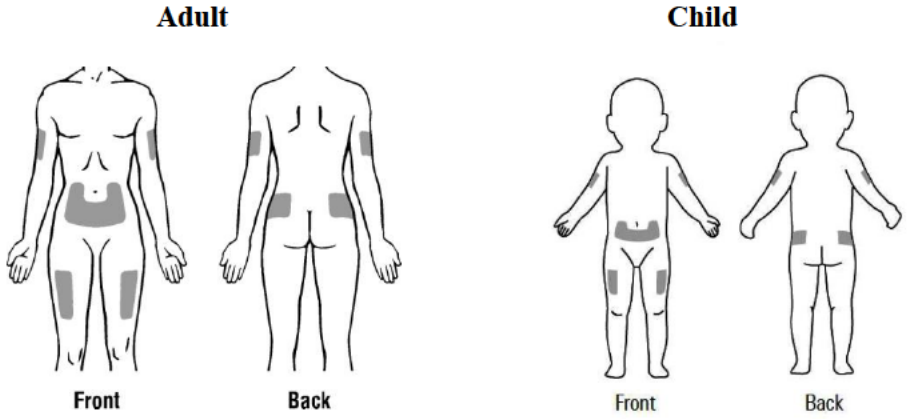


Figure D

Change the place that you inject each time so you don't become sore in one area. If someone else is injecting for you, they can also use the back of your arms.

How do you give your injection?

1. Disinfect the skin by using the alcohol wipe and pinch the skin between your thumb and forefinger, without squeezing it.

2. Put the needle fully into the skin as shown by your nurse or doctor.

3. Inject the liquid slowly and evenly, always keeping the skin pinched as in **Figure E**.

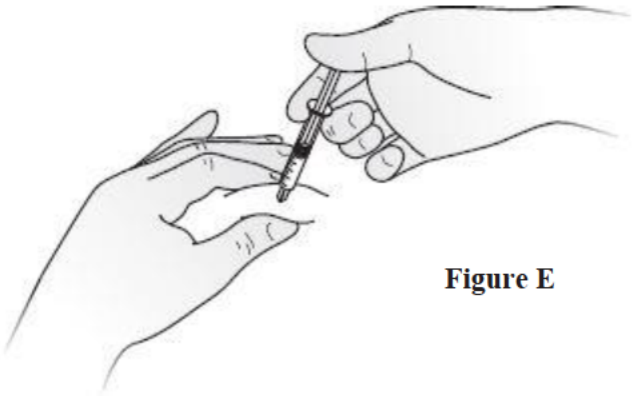


Figure E

4. After injecting the liquid, remove the needle and let go of the skin.

5. Any unused medicine must be discarded. Only use each syringe for one injection. Do not reuse a syringe as this can cause infection.

Remember

If you have any problems, please do not be afraid to ask your doctor or nurse for help and advice.

Disposing of used syringes and supplies

- Do not put the cover back on used needles.
- Keep used syringes out of reach and sight of children.
- Never put the pre-filled syringes that you have used into your normal household rubbish bin.
- If you had a dose lower than 100 mg you will have been told to eject liquid from the syringe onto a gauze or tissue. After your injection discard the wet gauze or tissue with your syringe and clean the surface with a fresh tissue.
- The used pre-filled syringe and any gauze or tissue with Kineret solution should be disposed of in accordance with local requirements. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

添付資料Ⅰ

製品特性概要

1. 製品名

Kineret100 mg/0.67 mLプレフィルドシリンジ注射液

2. 組成・成分

目盛付きプレフィルドシリンジ1本に、0.67 mL中に100 mg （150 mg/mL）のアナキンラを含有する。

* 組換えDNA技術により大腸菌を用いて生産されるヒトインターロイキン-1受容体アンタゴニスト（r-metHuIL-1ra）

既知の作用を有する添加剤
本剤には、1本のプレフィルドシリンジあたり0.70 mgのポリソルベート80が含まれており、これは1.04 mg/mlに相当する。
添加剤の一覧については、6.1項を参照のこと。

3. 性状

注射用溶液（注射液）

本剤は、無色～白色の澄明な注射液で、製品由来の半透明の白色の非晶質微粒子を含むことがある。

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

関節リウマチ（RA）
Kineretは、成人の関節リウマチにおいて、メトトレキサート単独では効果不十分な場合にメトトレキサートとの併用治療を適応とする。

COVID-19
Kineretは、肺炎を伴い酸素補充（低流量又は高流量酸素）が必要な成人患者で、可溶性ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体（suPAR）の血漿中濃度≧6 ng/mLによって判定される重度の呼吸不全に進行するリスクがあると判断された新型コロナウイルス感染症2019（COVID-19）の治療を適応とする。4.2、4.4及び5.1項参照）

周期性発熱症候群
Kineretは、成人、青少年、小児及び体重が10 kg以上の生後8ヵ月以上の乳児における以下の自己炎症性周期性発熱症候群の治療を適応とする。

クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）
Kineretは、以下を含むCAPSの治療を適応とする：
- 新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）/慢性乳児神経皮膚関節症候群（CINCA）
- マックル・ウェルズ症候群（MWS）
- 家族性寒冷自己炎症性症候群（FCAS）

家族性地中海熱（FMF）

Kineretは家族性地中海熱（FMF）の治療を適応とする。必要に応じて、Kineretはコルヒチンと併用して投与する。

スチル病
Kineretは、中等度から重度の疾患活動性を伴う全身症状がある、又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）もしくはグルココルチコイドによる治療後も疾患活動性が持続している、成人、青年、小児及び生後8ヵ月以上かつ体重10 kg以上の乳児の全身型若年性特発性関節炎（SJIA）及び成人発症スチル病（AOSD）を含むスチル病を適応とする。

Kineretは単剤療法として、又は他の抗炎症薬や疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）と併用して投与できる。

4.2　用法・用量

Kineret投与は、関節リウマチ、COVID-19、CAPS、FMF及びスチル病の診断及び投与にそれぞれ十分な知識・経験をもつ医師によって開始及び管理されるべきである。

suPARの測定
適応に明記されている場合、Kineretによる治療のための患者選択は、suPAR濃度が6 ng/ml以上であることを基準とし、これは検証済みの検査によって測定される必要がある。（4.1、4.4、5.1項参照）

用量

関節リウマチ：成人
Kineretの推奨用量は100 mg、1日1回皮下注射で投与すること。毎日ほぼ同じ時間に投与すること。

COVID-19：成人
Kineretの推奨用量は100 mg、1日1回、10日間皮下注射で投与すること。

CAPS：成人、青少年、小児及び体重10 kg以上の生後8ヵ月以上の乳児

開始用量
CAPSのすべてのサブタイプにおける推奨開始用量は、皮下注射による1～2 mg/kg/日である。治療効果は、主に発熱、発疹、関節痛、頭痛などの臨床症状の軽減、もしくは血清炎症性マーカー（CRP／SAAレベル）の低下、又は再燃の軽減において認められる。

軽度CAPS（FCAS、軽度MWS）における維持用量
患者は通常、推奨開始用量（1～2 mg/kg/日）を維持することにより、良好にコントロールされる。

重度のCAPS（MWS及びNOMID/CINCA）における維持用量
用量は、治療効果に基づいて1～2ヵ月以内に増量が必要となる可能性がある。
重度CAPSにおける通常の維持用量は3～4 mg/kg/日であり、最大8 mg/kg/日まで調節可能である。

重度のCAPSにおける臨床症状及び炎症マーカーの評価に加えて、内耳（MRI又はCT、腰椎穿刺、聴覚検査）及び眼（眼科学的評価）を含む中枢神経系の炎症評価が、初期の3ヵ月間の治療後に推奨され、その後は6ヵ月ごとに、有効な治療用量が同定されるまで継続する。患者が臨床的に良好にコントロールされている場合、中枢神経系及び眼科学的モニタリン

グは年に一度の頻度で実施してもよい。

FMF
体重50 kg以上の患者に対する推奨用量は100 mg/日の皮下注射である。体重50 kg未満の患者には、1～2 mg/kg/日の推奨用量を体重に基づいて投与する。

スチル病
体重50 kg以上の患者に対する推奨用量は100 mg/日の皮下注射である。
体重が50 kg未満の患者には、開始用量を1～2 mg/kg/日とし、体重に基づいて投与する。

治療効果は1ヵ月後に評価すること：持続性の全身症状がみられた場合には、Kineretによる治療の継続又は小児では用量調節を担当医師が再検討すること。

高齢者集団（65歳以上）
関節リウマチとCOVID-19：用量調節は不要である。用法・用量は、18～64歳の成人と同様である。

CAPS：高齢患者におけるデータは限られている。用量調節の必要はないと考えられる。

スチル病：高齢患者におけるデータは限られている。用量調節の必要はないと考えられる。

小児集団（18歳未満）
生後8ヵ月未満の小児に関するデータは得られていない。

関節リウマチ：0～18歳の小児の関節リウマチ（若年性特発性関節炎（JIA））患者に対するKineretの有効性は確立していない。

COVID-19：0～18歳のCOVID-19の小児に対するKineretの有効性は確立されていない。

CAPS：小児及び体重10 kg以上の生後8ヵ月以上の乳児における用法・用量は、体重を基準として、成人CAPS患者と同じである。

FMF：体重50 kg未満の小児には1～2 mg/kg/日の推奨用量を体重別に投与し、体重50 kg以上の患者には100 mg/日を投与する。効果が不十分な小児では、4 mg/kg/日まで増量できる。

2歳未満のFMF患児におけるKineretの有効性データは限られている。

スチル病：体重50 kg未満の小児には、1～2 mg/kg/日を開始用量とし、体重50 kg以上の患者には100 mg/日を投与する。効果が不十分な小児では、4 mg/kg/日まで増量できる。

肝障害
中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類グレードB）では用量調節の必要はない。重度の肝機能障害患者には慎重に使用すること。

腎機能障害
軽度腎機能障害患者（CLcr 60～89 mL/min）では用量調節は不要である。中等度腎機能障害（CLcr 30～59 mL/min）のある患者には、慎重に使用すること。重度の腎機能障害（CLcr <30 mL/min）又は透析を含む末期腎不全患者では、Kineretの処方用量での隔日投与を考慮すること。

投与方法
Kineretは皮下注射で投与する。

Kineretは、目盛りのついたプレフィルドシリンジで供給される。目盛り付きのプレフィルドシリンジは、20～100 mgの用量で使用できる。最小投与量は20 mgであるため、体重10 kg未満の小児患者には適さない。プレフィルドシリンジを振らないこと。取扱説明書は6.6項に記載されている。
注射部位の不快感を避けるため、注射部位を交互に変えることが望ましい。注射部位の冷却、注射液を室温まで温めること、注射前後の冷パックの使用、注射後の局所グルココルチコイド及び抗ヒスタミン薬の使用により、注射部位反応の徴候及び症状を緩和することができる。

4.3 禁忌

有効成分又は6.1項に示す添加剤又は大腸菌由来タンパク質に対する過敏症

好中球減少症(ANC <1.5×10^9/L）が認められる患者には、Kineretの投与を開始してはならない（4.4項参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

トレーサビリティ
生物学的製剤のトレーサビリティを向上させるために、投与された製品の名称及びロット番号を明確に記録すること。

アレルギー反応
アナフィラキシー反応や血管性浮腫を含むアレルギー反応はまれに報告されている。これらのアレルギー反応の大部分は斑状丘疹状皮疹又は蕁麻疹様皮疹であった。

重度のアレルギー反応が発現した場合には、Kineretの投与を中止し、適切な治療を開始すること。

肝関連事象
臨床試験において、肝酵素の一過性の上昇が認められている。これらの上昇は、サイトメガロウイルス感染に関連して重篤な肝炎を発症したSJIA患者1例を除き、肝細胞障害の徴候又は症状と関連していなかった。

市販後の使用において、肝機能に影響を及ぼさない肝関連事象が報告されている。患者の大半はスチル病の治療を受けているか、又はトランスアミナーゼ上昇の既往などの素因を有していた。また、Kineret投与中のスチル病患者において、偶発的な急性肝不全の事象を含む非感染性肝炎の症例が報告されている。

スチル病患者の肝関連事象は、主にKineret治療の最初の1ヵ月間に発生する。特に患者に素因があるか、肝機能障害を示す症状が発現した場合には、最初の1ヵ月間は肝酵素の定期的な検査を考慮すべきである。
AST/ALTが正常値上限の1.5倍以上の患者におけるKineretの有効性及び安全性は評価されていない。

重篤な感染症
関節リウマチ患者において、Kineret（1.8%）はプラセボと比較して、重篤な感染症の発生率の増加と関連している（Kineret：1.8%、プラセボ：0.7%）。少数の喘息患者について

は、重篤な感染症の発現率はプラセボ投与患者（0%）に対してKineret投与患者（4.5%）で高く、これらの感染症は主に気道に関連していた。

慢性及び重篤な感染症患者におけるKineret治療の安全性及び有効性は評価されていない。

活動性感染症の患者にはKineretの投与を開始すべきではない。重篤な感染症が発現した場合は、関節リウマチ患者ではKineretの投与を中止すべきである。Kineret投与を受けたCAPS又はFMF患者では、Kineret投与を中止すると疾患が再燃するリスクがある。注意深いモニタリングにより、重篤な感染症の間もKineret投与を継続することができる。COVID-19に対するKineretによる治療は、（二次）感染でも継続することができる。
医師は、感染症の再発の既往がある患者、又は感染症の素因となる可能性のある基礎疾患を有する患者にKineretを投与する際には、注意を払うべきである。

潜在性結核を有する者におけるKineretの安全性は不明である。複数の生物学的抗炎症レジメンによる治療を受けている患者に結核の報告がある。Kineretの投与を開始する前に、患者は潜在性結核のスクリーニングを受けるべきである。適用可能な医療ガイドラインも考慮すべきである。

他の抗リウマチ療法は、B型肝炎の再活性化と関連している。したがって、ウイルス性肝炎のスクリーニングは、Kineretによる治療を開始する前に、公表されているガイドラインに従って実施すべきである。

腎機能障害
Kineretは、糸球体ろ過とそれに続く尿細管代謝によって排泄される。そのため、Kineretの血漿クリアランスは腎機能の低下に伴い減少する。

軽度腎機能障害患者（CLcr 60~89 mL/min）では用量調節は不要である。中等度腎機能障害（CLcr 30~59 mL/min）の患者には、Kineretを慎重に使用すること。重度の腎機能障害（CLcr <30 mL/min）又は透析を含む末期腎不全患者では、Kineretの処方量の隔日投与を考慮すること。

好中球減少症
Kineretは、関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照試験において好中球減少症（ANC <1.5×10^9/L）と関連していることが多く、好中球減少症はCOVID-19、CAPS及びスチル病患者で観察されている。好中球減少症に関する詳しい情報については4.3及び4.8項を参照のこと。

好中球減少（ANC <1.5×10^9/L）が認められる患者では、Kineret投与を開始すべきではない。Kineret治療開始前、及びKineret投与中は、治療開始後6ヵ月間は月1回、以後は四半期ごとに好中球数を評価することが推奨される。好中球減少（ANC <1.5×10^9/L）を示した症例では、好中球絶対数（ANC）を注意深くモニタリングし、Kineret投与を中止すべきである。好中球減少症患者におけるKineretの安全性及び有効性は評価されていない。

肺関連事象
市販後使用時に、Kineretを含むIL-6及びIL-1阻害薬で治療されたスチル病の主に小児患者において、間質性肺疾患、肺胞蛋白症及び肺高血圧症が報告されている。トリソミー21を持つ患者が大部分を占めるようである。スチル病を対象とした企業主導の臨床試験において、このような有害事象は報告されなかった。スチル病小児患者306例を対象とした非介入長期安全性試験において、1例に重篤な肺関連事象、未特定の間質性肺疾患が認められた。この試験では肺胞蛋白症や肺高血圧症の患者は認められなかった。Kineretと肺関連事象と

の因果関係は確認されていない。

薬剤性過敏症症候群（DRESS）
市販後の使用において、Kineretで治療された患者、主にスチル病の小児患者［全身型若年性特発性関節炎（sJIA）］で、薬剤性過敏症症候群（DRESS）がまれに報告されている。DRESSの患者は、この状態が致死的となることがあるため、入院が必要となることがある。DRESSの徴候及び症状が認められ、別の病因が確定できない場合は、Kineretの投与を中止し、別の治療法を検討すべきである。

免疫抑制
Kineretによる治療が既往の悪性腫瘍に及ぼす影響は検討されていない。したがって、既往の悪性腫瘍を有する患者へのKineretの使用は推奨されない。

悪性腫瘍
関節リウマチ患者は、リンパ腫の発症リスクが高い（平均2～3倍）可能性がある。臨床試験では、Kineretで治療された患者は一般集団で予測された割合よりもリンパ腫の発生率が高かったが、この割合は関節リウマチ患者について一般に報告されている割合と一致している。

臨床試験において、悪性腫瘍の粗罹患率はKineret投与患者とプラセボ投与患者で同じであり、一般集団との間に差は認められなかった。さらに、3年間のKineret投与期間中に悪性腫瘍の全体的な発生率は増加しなかった。

予防接種
プラセボを対照とした臨床試験（n = 126）において、破傷風及びジフテリアトキソイドワクチンをKineretと同時投与したとき、Kineret投与群とプラセボ投与群との間で抗破傷風抗体反応に差は認められなかった。Kineretを投与された患者における他の不活化抗原、又はCOVID-19ワクチンによるワクチン接種の効果に関するデータは得られていない。

Kineret投与患者における生ワクチン接種の効果又は生ワクチンによる二次感染に関するデータは得られていない。したがって、生ワクチンはKineretと同時に接種すべきではない。

高齢者（65歳以上）
65歳以上の関節リウマチ患者752例（75歳以上の患者163例を含む）、65歳以上のCOVID-19患者173例を臨床試験で検討した。これらの患者と若年患者との間で、安全性又は有効性の全体的な差は観察されなかった。高齢CAPS、FMF及びスチル病患者の治療経験は限られている。一般に高齢者集団では感染症の発現率が高いため、高齢患者の治療には注意が必要である。

KineretとTNF-αアンタゴニストの併用
Kineretとエタネルセプトの併用は、関節リウマチ患者におけるエタネルセプト単剤投与と比較して、重篤な感染症及び好中球減少症のリスク増加と関連している。この併用療法では、臨床的ベネフィットの増加は示されていない。

Kineretとエタネルセプト又は他のTNF-αアンタゴニストの併用は推奨されない（4.5項参照）。

COVID-19 患者
Kineretによる治療の効果は、suPAR値 < 6 ng/mLのCOVID-19患者では確立されていない。

これらの患者集団では有効性が確立されていないため、非侵襲的又は侵襲的な機械的換気、又は体外式膜型人工肺（ECMO）を必要とする患者ではKineret投与を開始すべきではない。

添加剤本剤は、1回100 mgあたり1 mmol（23 mg）未満のナトリウムを含有する、すなわち実質的に「ナトリウムフリー」である。

本剤には、1本のプレフィルドシリンジあたり0.70 mgのポリソルベート80が含まれており、これは1.04 mg/mlに相当する。ポリソルベートはアレルギー反応を引き起こすことがある。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

Kineretと他の医薬品との相互作用は、薬物相互作用試験としては検討されていない。臨床試験において、Kineretと他の医薬品（非ステロイド性抗炎症薬、グルココルチコイド及びDMARDを含む）との相互作用は認められていない。

KineretとTNF-αアンタゴニストの併用
メトトレキサートによる背景治療下の関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、Kineretとエタネルセプトを投与された患者は、エタネルセプト単剤投与の患者よりも重篤な感染症（7%）及び好中球減少症の発現率が高く、Kineretを単剤投与された過去の試験よりも発現率が高いことが観察された。Kineretとエタネルセプトの併用投与による臨床ベネフィットの増加は示されていない。

Kineretとエタネルセプト又は他のTNF-αアンタゴニストとの併用は推奨されない（4.4項参照）。

チトクロームP450基質
CYP450酵素の形成は、慢性炎症時のサイトカイン（IL-1など）レベルの上昇により抑制される。したがって、アナキンラのようなIL-1受容体アンタゴニストについては、投与中にCYP450酵素の形成を正常化することができると予想される。このことは、治療係数が小さいCYP450基質（ワルファリン及びフェニトインなど）に対して臨床的に大きな影響を与えると考えられる。これらの種類の医薬品を投与されている患者へのKineretの治療開始時又は終了時には、これら医薬品の有効性もしくは濃度をモニターすることが適切であり、医薬品個々の用量を調整する必要がある。

ワクチン接種に関する情報については4.4項を参照のこと。

4.6　生殖能、妊婦及び授乳婦

妊婦
妊婦へのアナキンラの使用に関するデータは限られている。動物試験では、生殖毒性に関して直接的又は間接的な有害な影響は示されていない（5.3項参照）。予防措置として、妊娠中及び避妊をしていない妊娠の可能性のある女性ではアナキンラの使用を避けることが望ましい。

授乳婦
アナキンラ及び代謝物がヒトの乳汁中に分泌されるかどうかは不明である。新生児及び乳児に対するリスクは除外できない。Kineretによる治療中は授乳を中止すべきである。

4.7　運転及び機械操作能力への影響

関連なし。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約
関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照試験において、最も多く報告されたKineretの副作用は注射部位反応（ISR）であり、大部分の患者で軽度から中等度であった。Kineretを投与した関節リウマチ患者における試験中止の最も多い理由は注射部位反応であった。
Kineretの推奨用量（100 mg/日）での関節リウマチ患者を対象とした試験における重篤な副作用の発現率は、プラセボと同程度であった（Kineret投与群7.1%、プラセボ投与群6.5%）。重篤な感染症の発現率は、Kineret投与患者がプラセボ投与患者と比較して高かった（1.8%対0.7%）。好中球減少は、プラセボと比較してKineretを投与された患者において高い頻度で発現した。

COVID-19における副作用データは、Kineret治療を受けたCOVID-19肺炎患者405例を対象とした無作為化プラセボ対照試験（SAVE-MORE試験）に基づいている。アナキンラ投与群における重篤な副作用の発現率はプラセボ群と同程度であった。
好中球減少症、肝機能検査値上昇、発疹及び注射部位反応は、プラセボと比較してKineretを投与された患者で多く報告された。Kineretで治療されたCOVID-19患者における全体的な安全性プロファイルは、Kineretで治療された関節リウマチ患者におけるものと同様である。
CAPS患者における副作用データは、Kineretを最長5年間投与した新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）及び慢性乳児神経皮膚関節症候群（CINCA）患者43例を対象とした非盲検試験に基づいており、Kineretの総曝露量は159.8人年である。5年間の試験中に、14例（32.6%）が24件の重篤な事象を報告した。4例（9.3%）に認められた11件の重篤な事象はKineretとの因果関係ありと判定された。副作用のためにKineret投与を中止した患者はいなかった。

スチル病患者における有害事象データは、SJIA患者15例を対象とした部分的非盲検・部分的盲検プラセボ対照試験（最長1.5年間投与）と、スチル病の成人及び小児患者12例（Kineret6例、プラセボ6例）を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験（12週間投与、その後の追跡期間4週間）に基づいている。さらに、スチル病の小児患者306例を対象とした非介入長期安全性試験、市販後の有害事象報告及び公表された研究が裏付けデータとなっている。

FMF患者における有害事象データは、市販後の有害事象報告及び公表された試験に基づいている。

これらの試験や市販後の副作用報告から、CAPS、FMF又はスチル病患者の全般的な安全性プロファイルが関節リウマチ患者とは異なることを示すものはないが、スチル病患者で肝臓関連有害事象の頻度が高いとの報告が市販後の観察にある。したがって、以下の副作用の一覧表は、関節リウマチ、CAPS、FMF及びスチル病の患者にKineretを投与した場合に適用される。関節リウマチ、CAPS、スチル病の長期投与中の安全性プロファイルは、経時的に変化しない。

副作用一覧表
副作用は、MedDRAの器官別大分類及び発現頻度の区分に従って一覧表にした。発現頻度は次の規定で定義される：

非常によくみられる（≧1/10）
よくみられる（≧1/100～＜1/10）
あまりみられない（≧1/1000～＜1/100）
まれな（≧1/10000～＜1/1000）
非常にまれな（<1/10000）
不明（入手可能なデータから推定できない）
各頻度分類のうち、重篤度の高い順に副作用を示す。

器官別大分類	発現頻度	副作用
感染症および寄生虫症	よくみられる（≧1/100～＜1/10）	重篤な感染症
血液およびリンパ系障害	よくみられる（≧1/100～＜1/10）	好中球減少症、血小板減少症
免疫系障害	あまりみられない（≧1/1000～＜1/100）	アナフィラキシー反応、血管性浮腫、蕁麻疹及びそう痒症を含むアレルギー反応
神経系障害	非常によくみられる（≧1/10）	頭痛
肝胆道系障害	あまりみられない（≧1/1000～＜1/100）	肝酵素上昇
	不明（入手可能なデータから推定できない）	非感染性肝炎
一般・全身障害および投与部位の状態	非常によくみられる（≧1/10）	注射部位反応
皮膚および皮下組織障害	あまりみられない（≧1/1000～＜1/100）	発疹
	不明（入手可能なデータから推定できない）	注射部位アミロイド沈着、薬剤性過敏症症候群（DRESS）
臨床検査	非常によくみられる（≧1/10）	血中コレステロール増加

重篤な感染症
推奨用量（100 mg/日）で実施された関節リウマチ患者を対象とした試験における重篤な感染症の発現率は、Kineret投与患者で1.8%、プラセボ投与患者で0.7%であった。
3年までの観察では、重篤な感染症の発現率は経時的に安定していた。観察された感染症は、主に蜂巣炎、肺炎、骨及び関節の感染症などの細菌性の事象であった。ほとんどの患者は感染が消失した後も投与を継続した。
COVID-19の臨床試験では、二次的な重篤な感染症がよくみられたが、プラセボ投与患者と比較して、Kineret投与患者では発現頻度が低かった。

最長5年間追跡したCAPS患者43例を対象とした試験では、重篤な感染症の発現頻度は0.1/年であり、発現頻度が高かった事象は肺炎及び胃腸炎であった。1例ではKineret投与が一時的に中止されたが、他の全例では感染中Kineret投与が継続された。

SJIA患者15例を最長1.5年間追跡した試験では、1例がサイトメガロウイルス感染に関連した重篤な肝炎を発症した。スチル病（SJIA及びAOSD）患者11例をKineret群（6例）又はプラセボ群（5例）に無作為に割り付け、16週間追跡した試験では、重篤な感染症の報告はなかった。
スチル病の小児患者306例を対象としたKineretの非介入長期安全性試験において、9年以上（Kineretによる治療コースの平均期間は17.0（標準偏差21.1）ヵ月、期間の中央値は8.9ヵ

月）追跡したところ、13例で重篤な感染症が報告された。FMF患者における感染症の種類及び重症度が、関節リウマチ、CAPS又はスチル病患者のものと異なることを示す市販後の有害事象報告及び公表された研究からの指摘はない。

臨床試験及び市販後の使用中に、日和見感染症のまれな症例が観察されており、真菌、マイコバクテリア、細菌、及びウイルス性病原体が含まれている。感染症はすべての器官系で認められており、Kineret単剤投与又は免疫抑制剤との併用投与を受けた患者で報告されている。

好中球減少症
関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照試験では、Kineret投与により総白血球数及び好中球絶対数（ANC）の平均値がわずかに低下した。好中球減少症（ANC <1.5×10^9/L）は、Kineret投与群では2.4%であったのに対し、プラセボ群では0.4%であった。これらの患者では、好中球減少症に関連した重篤な感染症は認められなかった。

COVID-19の臨床試験において、好中球減少症の事象は、Kineret投与患者の3.0%、プラセボ投与患者の0.5%で報告された。好中球減少症の有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

CAPS患者43例を最長5年間追跡した試験では、2例で好中球減少症が報告された。いずれの好中球減少症も、Kineret投与継続中に、経時的に消失した。

SJIA患者15例を対象に最長1.5年間追跡した試験では、一過性の好中球減少症の有害事象が1件報告された。スチル病（SJIA及びAOSD）患者11例をKineret（6例）プラセボ（5例）に無作為に割り付けた試験で16週間追跡したが、好中球減少症は報告されなかった。スチル病の小児患者306例を対象に9年以上追跡した非介入長期安全性試験（Kineretによる平均投与期間は17.0（標準偏差21.1）ヵ月、期間中央値は8.9ヵ月）において、発熱性好中球減少症1件を含む5件の好中球減少症が報告された。

血小板減少症
関節リウマチ患者を対象とした臨床試験では、血小板減少症が投与患者の1.9%で報告されているのに対し、プラセボ群では0.3%であった。血小板減少症は軽度、すなわち、血小板数は>75×10^9/Lである。CAPS患者でも軽度の血小板減少症が観察されている。

Kineretの市販後使用中に、重度の血小板減少症（すなわち、血小板数10×10^9/L未満）などの、血小板減少症が報告されている。

アレルギー反応
アナフィラキシー反応、血管性浮腫、蕁麻疹、発疹、そう痒症などのアレルギー反応は、Kineretではまれにしか報告されていない。これらの大部分は斑状丘疹状皮疹又は蕁麻疹様皮疹であった。
CAPS患者43例を最長5年間追跡した試験では、重篤なアレルギー有害事象はなく、Kineret治療の中止を必要とした有害事象はなかった。

SJIA患者15例を対象に最長1.5年間追跡した試験では、重篤なアレルギー有害事象は認められず、Kineretの投与中止を必要とした有害事象も認められなかった。スチル病（SJIA及びAOSD）患者11例をKineret群（6例）又はプラセボ群（5例）に無作為に割り付け、16週間追跡した試験では、アレルギー反応は報告されなかった。

公表された無作為化対照試験において、FMF患者12例を対象にKineretを4ヵ月間投与した試

験では、重篤として報告されたアレルギーの有害事象はなく、Kineretの投与中止を必要としたものもなかった。

COVID-19の臨床試験において、Kineretに関連すると考えられるアレルギー反応は認められなかった。

免疫原性

関節リウマチを対象とした臨床試験では、成人患者の最大3%が、試験期間中に少なくとも1回、抗アナキンラ中和抗体について血清反応陽性を示した。抗体の発現は典型的な一過性のものであり、臨床的副作用や有効性の減弱とは関連していなかった。さらに、小児JIA患者を対象とした臨床試験では、小児JIA患者86例中6%が試験期間中に少なくとも一回、抗アナキンラ中和抗体に対して陽性反応を示したが、15例のSJIAサブタイプ患者には血清反応陽性を示した患者はいなかった。スチル病（SJIA及びAOSD）患者6例をアナキンラ12週間投与に無作為に割り付けた臨床試験では、全例に抗薬物抗体（ADA）が発現したが、抗アナキンラ中和抗体について血清反応陽性の患者はいなかった。

03-AR-0298試験のCAPS患者の大半はアナキンラ抗薬物抗体を発現していた。これは、薬物動態、有効性、又は安全性に対する臨床的に重要な影響とは関連していなかった。

肝臓関連事象

臨床試験において、肝酵素の一過性の上昇が認められている。これらの上昇は、サイトメガロウイルス感染に関連して重篤な肝炎を発症したSJIA患者1例を除いて、肝細胞障害の徴候又は症状とは関連していない。

市販後の使用において、非感染性肝炎を示す単発的な症例報告が得られている。市販後使用中の肝臓関連の事象は、主にスチル病の治療歴のある患者や、Kineret投与開始前にトランスアミナーゼ上昇の既往があるなどの素因のある患者で報告されている。

注射部位反応

ISRは典型的には投与から2週間以内に現れ、4～6週間以内に消失する。以前にISRを経験したことのない患者におけるISRの発現は、治療の最初の1ヵ月以降はあまりみられない。

関節リウマチ患者において、Kineretに関連して最も多く、かつ一貫して報告された副作用はISRであった。ISRの大半（95%）は軽度から中等度と報告された。これらは典型的には、紅斑、斑状出血、炎症、及び疼痛のうち1つ以上を特徴とした。100 mg/日の用量では、関節リウマチ患者の71%がISRを発現したのに対し、プラセボ投与患者では28%であった。

CAPS患者43例を最長5年間追跡した試験では、注射部位反応によりKineret投与を永続的に又は一時的に中止した患者はいなかった。

SJIA患者15例を対象に最長1.5年間追跡した試験では、Kineret投与に関連して最も多く、かつ一貫して報告された投与に関連する副作用はISRであった。15例中1例がISRのために治療を中止した。スチル病（SJIA及びAOSD）患者11例をKineret（6例）又はプラセボ（5例）に無作為に割付け、12週間投与したプラセボ対照試験において、ISRは両群に発現したが、軽度であった。ISRによる投与中止患者はなかった。スチル病の小児患者306例を対象とした非介入長期安全性試験において、9年以上の（Kineret投与による治療の平均期間は17.0ヵ月（標準偏差21.1）、中央値8.9ヵ月）追跡調査を行い、中等度又は重度のISRの発現率は100人年当たり1.6であった。

FMF患者では、ISRの種類及び頻度は関節リウマチ患者及びSJIA患者でみられるものと類似している。FMF患者においては、ISRによる投与中止が生じている。

Kineretを投与したCOVID-19の患者では、注射部位反応の報告の頻度は低かった。

注射部位アミロイド沈着
市販後の使用において、NOMID／CINCA患者に高用量のKineretを同じ部位の皮膚に長期間にわたり皮下注射したところ、注射部位アミロイド沈着の孤発例が報告されている。したがって、注射部位を変えることが推奨される。

薬剤性過敏症症候群（DRESS）
市販後の使用において、Kineretを投与された患者、主にスチル病の小児患者［全身型若年性特発性関節炎（sJIA）］で、薬剤性過敏症症候群（DRESS）がまれに報告されている。詳細は4.4項を参照。

血中コレステロール増加
関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、Kineret 30 mg、75 mg、150 mg、1 mg/kg又は2 mg/kgの1日1回投与を受けた患者775例では、Kineret投与開始2週間後に総コレステロール値の2.4%～5.3%の上昇が認められたが、用量反応関係は認められなかった。24週間のKineret投与後にも同様のパターンが見られた。
プラセボ投与（n=213）では、2週目に総コレステロール値が約2.2%低下し、24週目には2.3%低下した。LDL又はHDLコレステロールに関するデータは得られていない。

小児集団
Kineretについては、生後8ヵ月以上18歳未満のCAPS患者36例、SJIA患者21例、他の種類のJIA患者71例に対して、最長5年間の試験が実施されている。2歳未満の患者で高頻度に報告された感染症及び関連症状を除いて、安全性プロファイルは全ての小児年齢群で同様であった。さらに、スチル病の小児患者306例を対象に、非介入長期安全性試験で9年以上にわたり追跡調査を行った。小児患者における安全性プロファイルは成人集団で認められたものと同様であり、臨床的に重要な新たな副作用は認められなかった。

副作用が疑われる場合の報告
医薬品の承認後に副作用が疑われるものを報告することは重要である。それにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録Vに記載されている国別報告システムにより副作用の疑いがあるものについて報告するよう求められている。

4.9 過量投与

臨床試験中、用量制限毒性は認められなかった。
敗血症の試験では、1015例の患者がKineretを最大2 mg/kg/時まで72時間の治療期間にわたって静脈内投与された（関節リウマチにおける推奨用量の約35倍）。これらの試験から得られた有害事象プロファイルは、関節リウマチ患者を対象とした試験で認められたものと全般的に違いは示さなかった。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法群：免疫抑制薬、インターロイキン阻害薬、ATCコード： L04AC03

作用機序

アナキンラは、インターロイキン-1受容体タイプI（IL-1RI）への結合を競合的に阻害することにより、インターロイキン-1α（IL-1α）とインターロイキン-1β（IL-1β）の生物活性を中和する。インターロイキン-1（IL-1）は、滑膜炎症において重要なものを含む多くの細胞応答を仲介する中心的な炎症誘発性サイトカインである。

薬力学的作用

IL-1は、関節リウマチ患者の血漿及び関節液中に認められ、血漿中のIL-1濃度と疾患の活動性との間に相関が報告されている。
アナキンラは、滑膜細胞、線維芽細胞、及び軟骨細胞による一酸化窒素及びプロスタグランジンE_2及び／又はコラゲナーゼ産生の誘導を含む、IL-1によって誘発される反応をin vitroで阻害する。

COVID-19患者では、下気道感染（LRTI）から重症呼吸不全（SRF）への進行は、ウイルス感染した肺上皮細胞からのIL-1αの早期放出に依存し、それは次に肺胞マクロファージからのIL-1βを含むサイトカインの産生をさらに刺激する。

CIAS1／NLRP3遺伝子の自然発生的変異は、CAPS大部分の患者で確認されている。CIAS1／NLRP3は、インフラマソームの構成要素であるクリオピリンをコードしている。活性化されたインフラマソームは、全身性炎症を含む広範な効果を有するIL-1βのプロテアーゼによる成熟と分泌をもたらす。未治療のCAPS患者は、CRP、SAA及びIL-6が正常な血清レベルに比べて増加する特徴がある。Kineretを投与すると急性期反応物質が減少し、IL-6発現量の低下が認められている。急性期タンパク質濃度の低下は、投与から最初の数週間以内に認められる。

FMF患者では、パイリンをコードするMEFV遺伝子の変異が、FMFインフラマソームにおけるインターロイキン-1β（IL-1β）の機能不全及び過剰産生につながっている。未治療のFMFはCRPとSAAの増加を特徴とする。Kineretを投与すると、急性期反応物質（CRPやSAAなど）が減少する。

スチル病は、様々な程度の関節炎に加えて、スパイク熱、皮膚発疹、肝脾腫、漿膜炎、IL-1活性によって引き起こされる急性期反応物質の増加などの全身性の炎症を特徴とする。全身的に、IL-1は視床下部の発熱反応を引き起こし、痛覚過敏を促進することが知られている。スチル病の病因におけるIL-1の役割は、ex vivo及び遺伝子発現研究によって実証されている。

関節リウマチにおける臨床的有効性と安全性

メトトレキサートと併用したアナキンラの安全性及び有効性は、疾患の重症度が様々な、18歳以上の関節リウマチ患者1790例で示されている。

アナキンラに対する臨床反応は、一般的に治療開始から2週間以内に現れ、アナキンラの継続投与で持続した。最大の臨床的な反応は、投与開始後12週間以内に一般的に認められた。

アナキンラとメトトレキサートの併用療法は、メトトレキサート単剤で効果不十分な患者において、関節リウマチの徴候及び症状の重症度が統計学的及び臨床的に有意に軽減することを実証している（ACR20基準で評価した場合、達成率は38%対22%）。疼痛、圧痛関節数、身体機能（HAQスコア）、急性期反応物質、及び患者と医師の総合評価で有意な改善が見られる。

アナキンラを用いた1件の臨床試験でX線検査が実施されている。これらは関節軟骨に対する有害な影響を示さなかった。

COVID-19における臨床的有効性と安全性
無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、重度の呼吸不全を発症するリスクがある18歳以上のCOVID-19肺炎患者を対象に、Kineretの安全性と有効性を評価した。SAVE-MORE試験に登録された患者集団は、COVID-19肺炎（胸部X線又はCTにより放射線学的に確認されたLRTI）が確定して入院し、suPAR値の上昇（≧6 ng/ml）によって判定されたSRF発症のリスクがあると考えられた。患者は、suPARnostic Quick Triageキットで測定したsuPAR濃度≧6 ng/mlであった。これらの患者はまだSRFに進行していなかった（すなわち、除外基準はpO2/FiO2比が150 mmHg未満、又は人工呼吸、NIV、又はECMOの必要のある患者）。大部分の患者（81.6%）はスクリーニング時に低流量又は高流量の補助的な酸素を供給された。本試験には患者606例が登録され、このうち594例からなるintention-to-treat（ITT）集団を対象に有効性解析が実施され、内訳は189例がプラセボ+SoC群に、405例がアナキンラ+SoC群に無作為に割り付けられた。投与開始時に、大部分の患者（91.4%）は重度のCOVID-19肺炎であり、患者の8.6%は中等度のCOVID-19肺炎であった。患者の85.9%がデキサメタゾンの投与を受けた。Kineret治療の平均（標準偏差）期間は8.4（2.1）日であった。本試験の主要評価項目は、28日目までの2つの治療群間のWHO臨床進行スケール（CPS）比較11ポイントとした。11ポイントのWHO-CPSは、0（感染していない）;1～3（軽度疾患）、4～5（入院－中等度疾患）、6～9（入院－重度疾患で、NIV、MV、ECMOの程度で増加する）、10（死亡）の範囲にわたる疾患重症度の尺度である。SAVE-MORE試験でランダム化された患者のうち、8.6%はベースラインのWHO-CPSが4であり、84.7%はベースラインのWHO-CPSが5、6.7%はベースラインのWHO-CPSが6であった。

Kineretを最長10日間投与した患者では、WHO-CPSによる臨床状態の顕著な改善がプラセボと比較して28日目までに示された（OR： 0.36［95% CI 0.26～0.50] P<0.001）。14日目までに患者の臨床状態の改善が認められた。Kineret投与のベネフィットは、プラセボと比較して、完全に回復した患者数が増加し、重度の呼吸不全又は死亡に進行した患者数が減少したことにより裏付けられた。COVID-19に対するKineret投与において、新たな安全性シグナル又は安全性の懸念は認められなかった。

CAPSにおける臨床的有効性と安全性
Kineretの安全性及び有効性は、様々な程度の疾患重症度のCAPS患者において実証されている。
重度CAPS（NOMID/CINCA及びMWS）の成人及び小児患者43例（8ヵ月以上18歳未満の患者36例）を対象とした臨床試験において、アナキンラに対する臨床反応は全例で投与開始後10日以内に認められ、Kineretの投与は最長5年間継続した。

Kineret投与は、発熱、発疹、関節痛、頭痛、疲労及び眼の発赤のような頻繁に発生する症状の軽減を含め、CAPSの症状発現を有意に減少させる。
炎症性バイオマーカーである血清アミロイドA（SAA）、C反応性タンパク（CRP）及び赤血球沈降速度（ESR）の急速かつ持続的な低下、及び炎症性血液学的変化の正常化が見られる。CAPSの重症型では、長期治療により、眼、内耳、及び中枢神経系の全身性炎症性臓器症状が改善する。聴力と視力はアナキンラ投与中にそれ以上悪化することはなかった。

治療に伴う有害事象をCIAS1変異の有無で分類して解析した結果、全有害事象報告率においてCIAS1群と非CIAS1群との間に大きな違いは認められず、それぞれ7.4及び9.2であった。器官別大分類では、眼障害が55件（発現率0.5）、うちCIAS1群では眼充血35件（CAPSの症状である可能性もある）、非CIAS1群では眼充血4件（発現率0.1）であったことを除

き、両群とも同程度の発現率であった。

FMFにおける臨床的有効性と安全性
コルヒチン抵抗性FMF患者の治療におけるKineretの安全性及び有効性は、投与期間4ヵ月の無作為化二重盲検プラセボ対照試験で示されている。主要有効性評価項目は、月あたりの発作回数、及び月平均発作回数が1回未満の患者数であった。コルヒチン抵抗性FMF患者25例を登録し、12例をKineret投与群に、13例をプラセボ投与群に無作為に割り付けた。1カ月あたりの患者ごとの平均発作回数は、Kineret投与群（1.7）がプラセボ投与群（3.5）と比較して有意に少なかった。月平均発作回数が1回未満の患者数は、Kineret投与群で6例であり、プラセボ投与群の該当なしに比べて有意に多かった;。

コルヒチン不耐性FMF又はコルヒチン抵抗性FMF患者における追加の公表データにより、Kineretの臨床効果は、発作の臨床症状並びにCRP及びSAAなどの炎症マーカーのレベル低下の両方において明らかであることが実証されている。公表されている試験において、FMF患者におけるアナキンラの安全性プロファイルは、他の適応症と概ね同様であった。

スチル病における臨床的有効性と安全性
スチル病（SJIA及びAOSD）の治療に対するKineretの有効性及び安全性は、11例（1～51歳）の患者を対象とした12週間の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験において評価され、うち6例にKineretが投与された。主要評価項目である2週時の発熱を伴わないACR30反応において、プラセボよりも優れていたことから、Kineretはスチル病の治療において有効であることが検証された（p値=0.0022）。2週目のACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応におけるKineretの有効性は、12週間の投与期間を通じて持続した。本試験では、予期しない関連のある安全性所見は認められず、この結果はKineretの既知の安全性プロファイルと一致していた。

Kineretを最長1年間投与したSJIA患者24例を対象とした公表された無作為化比較試験において、安全性と有効性が示されている。1ヵ月間の盲検期後、Kineret投与群では12例中8例が修正ACRpedi30レスポンダーであったのに対し、プラセボ群では12例中1例であった。同時点で、Kineret投与群の12例中7例がACRpedi50レスポンダーに、12例中5例がACRpedi70レスポンダーに分類されたのに対し、プラセボ群では該当者はいなかった。16例がその後の非盲検投与期間を完了し、12ヵ月目の奏効例7例のうち、6例がグルココルチコイドによる治療を中止し、うち5例が疾患活動性なしであった。

SJIA新規発症患者20例を対象とした公表された前向き非対照観察コホート研究では、NSAIDが奏効しなかったが、DMARD、グルココルチコイド、又は他の生物学的製剤の使用前に、Kineretが初期治療として使用された。Kineret投与の結果、20例中18例で体温が正常化した。1年後のフォローアップでは、20例中18例が少なくともadaptedACRpedi70反応を達成し、20例中17例が疾患活動性なしと同様であるadaptedACRpedi90反応に達した。

スチル病の小児患者306例を対象とした非介入安全性試験により、Kineretの長期安全性プロファイルが確認されたが、新たな安全性所見は認められなかった。患者の約半数（46.1%）は少なくとも1年Kineret投与を継続しており、28.1%は少なくとも2年継続していた。重篤な有害事象を含む有害事象のパターン及び発現頻度は、Kineretの既知の安全性プロファイルと一致していた。一般的に、有害事象の発現率は投与開始後6ヵ月間が最も高く、それ以降の期間ではかなり低かった。Kineret投与中の死亡例はなかった。有害事象による中止例は少数であった。Kineret投与中止の主な理由は効果無しであったが、2番目に多かった中止理由は疾患の寛解であった。SJIA患者を対象としたKineretの長期投与は忍容性が良好であり、マクロファージ活性化症候群（MAS）を含む有害事象の発現率の経時的・全体的な上昇は認められなかった。

グルココルチコイド依存性難治性AOSD患者22例を対象とした24週間の多施設共同無作為化非盲検試験で、KineretとDMARDの安全性及び有効性が報告されている。24週時には、Kineret群の12例中6例が寛解状態であったのに対し、DMARD群では10例中2例が寛解状態であった。非盲検継続投与期には、24週間以内に改善が認められなかった場合には、対照薬の切替え又は追加投与が可能であった。非盲検継続投与期（52週）を完了した患者は17例であり、そのうちKineret投与患者14例中7例、DMARD投与患者3例中2例はその時点で寛解状態であった。

スチル病で追加報告されたデータは、Kineretが発熱、発疹、急性期反応物質の増加などの全身症状の迅速な消失を導くことを示している。多くの場合、Kineret投与の開始後にグルココルチコイドの用量を減らすことができる。

小児集団
全体として、Kineretの有効性及び安全性プロファイルは、CAPS又はスチル病の成人患者と小児患者で同等である。

欧州医薬品庁は、CAPS及び関節リウマチ（JIA）の小児集団の1つ以上のサブセットにおけるKineretを用いた試験結果の提出義務を免除している（小児への使用に関する情報については4.2項を参照のこと）。

小児関節リウマチ（JIA）患者における安全性
多関節性のJIA患者（2～17歳）86例を対象に、Kineretを1 mg/kg、最大用量100 mgまで連日皮下投与する単回無作為化盲検多施設共同試験が実施された。12週間の非盲検導入後に臨床効果が得られた50例を、Kineret群（25例）又はプラセボ群（25例）に無作為に割り付け、さらに16週間1日1回投与した。これらの患者のサブセットは、継続試験にて最長1年間Kineretによる非盲検投与を継続した。これらの試験では、成人関節リウマチ患者と同様の有害事象プロファイルが観察された。これらの試験データは有効性を示すには不十分であるため、KineretはJIAの小児への使用は推奨されない。

免疫原性については4.8項参照。

5.2 薬物動態学的特性

健康被験者（n = 11）における70 mg皮下ボーラス投与後のアナキンラの絶対的バイオアベイラビリティは95%である。吸収過程は皮下投与後の血漿からアナキンラが消失する律速因子である。関節リウマチ患者では、実際の臨床現場で使用される用量（1～2 mg/kg; n = 18）のアナキンラ皮下投与後3～7時間にアナキンラの最高血漿中濃度が認められた。血漿中濃度は明らかな分布相を示さず低下し、終末相半減期は4～6時間であった。関節リウマチ患者において、最長24週間までの連日の皮下投与後、予測外のアナキンラの蓄積は認められなかった。関節リウマチ患者35例を対象とした2つのPK試験のデータの母集団解析によるクリアランス（CL/F）及び分布容積（Vd/F）の平均（標準偏差）推定値は、それぞれ105（27） mL/min及び18.5（11） Lであった。ヒト及び動物のデータから、腎臓がアナキンラの排泄に関与する主要な臓器であることが実証された。関節リウマチ患者におけるアナキンラのクリアランスはクレアチニンクリアランスの増加とともに増加した。

アナキンラの薬物動態に及ぼす人口統計学的共変量の影響について、アナキンラを30、75及び150 mgの用量で最長24週間連日皮下投与した341例の患者を包含する母集団薬物動態解析を用いて検討した。アナキンラクリアランスの推定値は、クレアチニンクリアランス及び体重の増加に伴い増加した。母集団薬物動態解析の結果、皮下ボーラス投与後の平均血

漿クリアランス値は、女性よりも男性で約14%、65歳以上の被験者よりも65歳未満の被験者で約10%高かった。
しかし、クレアチニンクリアランスと体重で調整後、年齢と性別は平均血漿クリアランスに対する有意な因子ではなかった。年齢や性別に応じた用量調節は不要である。

一般的に、CAPS患者における薬物動態は関節リウマチ患者と同様である。CAPS患者では、比例増加よりもわずかに高い傾向を示す、ほぼ用量線形性が認められている。
4歳未満の小児における薬物動態データは不足しているが、生後8ヵ月から臨床経験が得られており、1日推奨用量である1～2 mg/kgから開始した場合、安全性に問題は確認されていない。高齢のCAPS患者では薬物動態データが不足している。脳脊髄液への分布が示されている。

28週間にわたるSJIA患者（3～17歳）の定常状態における用量で標準化したアナキンラ濃度の中央値は、関節リウマチ患者で観察された濃度と同程度であった。

肝障害
肝機能障害患者（Child-PughクラスB）12例に1 mg/kgを単回静脈内投与した試験が実施されている。薬物動態パラメータは、健康被験者を対象とした試験のデータと比較して、クリアランスが約30%低下した以外は、健康被験者と大きな差はなかった。これに対応してクレアチニンクリアランスの低下が肝不全患者群でみられた。したがって、クリアランスの低下は、この集団における腎機能の低下によって説明される可能性が最も高い。これらのデータは、Child-PughクラスBの肝機能障害患者に対して用量調節は不要であることを裏付けている。4.2項参照。

腎機能障害
軽度（クレアチンクリアランス50～80 mL/ min）及び中等度（クレアチンクリアランス30～49 mL/ min）の腎機能不全の被験者におけるKineretの平均血漿クリアランスは、それぞれ16%及び50%低下した。
重度腎機能不全及び末期腎疾患（クレアチンクリアランス＜30 mL/ min）では、平均血漿クリアランスはそれぞれ70%及び75%低下した。血液透析又は連続携行式腹膜透析により、Kineretの投与量の2.5%未満が除去された。これらのデータは、軽度の腎機能障害（CLcr 50～80 mL/ min）を有する患者には用量調節は不要であることを裏付けている。4.2項参照。

5.3 非臨床安全性試験成績

アナキンラは、ヒト用量（2 mg/kg/日）の100倍までの用量でラットの受胎能、初期胚発生、胚・胎児発生、周産期及び出生後の発生に影響を示さなかった。ヒト用量の100倍の用量で、ウサギの胚・胎児発生への影響は認められなかった。

遺伝毒性のバッテリー試験において、アナキンラは細菌又は哺乳類細胞の遺伝子突然変異を誘発しなかった。アナキンラはマウスの骨髄細胞における染色体異常又は小核の発現割合のどちらも増加させなかった。アナキンラの発がん性を評価するための長期試験は実施されていない。IL-1raを過剰発現させたマウス及びIL-1ra変異体ノックアウトマウスのデータからは、腫瘍発生のリスク増大は示されなかった。

ラットを用いた標準の毒性学的及びトキシコキネティクスの相互作用試験では、Kineretがメトトレキサートの毒性学的及びトキシコキネティクス的プロファイルを変化させる証拠は認められなかった。

生後7日目から青年期まで、幼若ラットへ、ヒト用量の最大100倍用量まで投与した結果、

投与による有害作用の徴候は認められなかった。

6. 薬剤特性

6.1 添加物の一覧

無水クエン酸
塩化ナトリウム
エデト酸二ナトリウム
ポリソルベート80
水酸化ナトリウム
注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験が実施されていない場合には、本製品を他の製品と混合してはならない。

6.3 有効期間

3年。

6.4 貯法上の特別な注意

冷蔵庫（2～8℃）で保管する。
凍結しないこと。
遮光のため供給時の外箱に入れたまま保管する。

外来での使用を目的とする場合は、Kineretを25℃までの室温で最大72時間保持してもよい。冷蔵庫から取り出した後は、Kineretを72時間以内に使用するか、廃棄すること。一旦室温にしたKineretは、冷蔵庫に戻してはならない。

6.5 容器及び包装単位

プランジャーストッパー（ブロモブチルゴム）と29ゲージ針のついた目盛付きのプレフィルドシリンジ（I型ガラス）に入った注射用溶液0.67 mL。プレフィルドシリンジは、内部の針カバーに取り付けられた外側の硬質プラスチック製針シールドを有する。

包装サイズは、1本、7本、又は28本（7本入りのプレフィルドシリンジ4パックを含むマルチパック）のプレフィルドシリンジである。
すべてのパックサイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄及びその他の取扱い上の注意

Kineretは無菌の溶液である。単回のみ使用。

振り混ぜないこと。投与前にプレフィルドシリンジを室温に戻してから投与する。

投与前に、粒子状物質及び変色がないか溶液を目視により検査する。製品由来の半透明～白色の非晶質微粒子を含むことがある無色～白色の澄明な液剤のみを注射すること。

これらの微粒子の存在は製品の品質に影響を及ぼさない。

プレフィルドシリンジは単回のみの使用である。未使用薬は廃棄すること。
未使用薬又は廃棄物は、各国の要件に従って廃棄すること。

7.　製造販売業者

Swedish Orphan Biovitrum AB （publ）
SE-112 76 ストックホルム
スウェーデン

8.　製造販売承認番号

EU/1/02/203/005 – 1-pack
EU/1/02/203/006 – 7-pack
EU/1/02/203/007 – 28-pack

9.　最初の承認日/更新日

初回承認日：2002年3月8日
最新更新日：2007年3月20日

10.　改訂日

この医薬品に関する詳細は、欧州医薬品庁のウェブサイトhttps://www.ema.europa.euで入手できる。https://www.ema.europa.eu/

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use KINERET safely and effectively. See full prescribing information for KINERET.

KINERET® (anakinra) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2001

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Dosage and Administration, Administration (2.5)	10/2025
Warnings and Precautions, Amyloidosis (5.5)	10/2025

----------INDICATIONS AND USAGE----------

KINERET is an interleukin-1 receptor antagonist indicated for:

Rheumatoid Arthritis (RA)
- Reduction in signs and symptoms and slowing the progression of structural damage in moderately to severely active rheumatoid arthritis, in patients 18 years of age or older who have failed 1 or more disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) (1.1)

Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)
- Treatment of Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID) (1.2)

Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)
- Treatment of Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA) (1.3)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

Rheumatoid Arthritis (RA)
- The recommended dose of KINERET for the treatment of patients with rheumatoid arthritis is 100 mg/day administered daily by subcutaneous injection. The dose should be administered at approximately the same time every day (2.1)
- Physicians should consider a dose of 100 mg of KINERET administered every other day for RA patients who have severe renal insufficiency or end stage renal disease (defined as creatinine clearance < 30 mL/min, as estimated from serum creatinine levels) (2.4)

Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)
- The recommended starting dose of KINERET is 1-2 mg/kg daily for NOMID patients. The dose can be individually adjusted to a maximum of 8 mg/kg daily to control active inflammation. (2.2)
- Physicians should consider administration of the prescribed KINERET dose every other day for NOMID patients who have severe renal insufficiency or end stage renal disease (defined as creatinine clearance < 30 mL/min, as estimated from serum creatinine levels) (2.4)

Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)
- The recommended starting dose of KINERET is 1-2 mg/kg daily for patients with DIRA. The dose can be individually adjusted to a maximum of 8 mg/kg daily to control active inflammation. (2.3)
- Physicians should consider administration of the prescribed KINERET dose every other day for patients with DIRA who have severe renal insufficiency or end stage renal disease (defined as creatinine clearance < 30 mL/min, as estimated from serum creatinine levels) (2.4)

See full prescribing information for administration instructions (2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Injection: 100 mg/0.67 mL solution in a single-use prefilled syringe for subcutaneous injection. Graduated syringe allows for doses between 20 mg and 100 mg. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

Known hypersensitivity to *E coli*-derived proteins, Kineret, or to any component of the product. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- In RA, discontinue use if serious infection develops. In KINERET-treated NOMID or DIRA patients, the risk of a disease flare when discontinuing KINERET treatment should be weighed against the potential risk of continued treatment. Do not initiate KINERET in patients with active infections. (5.1)
- Use in combination with Tumor Necrosis Factor (TNF) blocking agents is not recommended (5.2)
- Hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions and angioedema, and serious cutaneous reactions including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) can occur; discontinue KINERET, treat promptly, and monitor until reaction resolves. Patients with DIRA may have an increased risk of allergic reactions, particularly in the first several weeks after starting KINERET treatment (5.3)
- The impact of treatment with KINERET on active and/or chronic infections and the development of malignancies is not known (5.4)
- Recommend patients to rotate injection sites to reduce the risk of injection site amyloid deposits (5.5)
- Live vaccines should not be given concurrently with KINERET (5.6)
- Neutrophil counts should be assessed prior to initiating KINERET treatment, and while receiving KINERET, monthly for 3 months, and thereafter quarterly for a period up to 1 year (5.7)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Rheumatoid Arthritis (RA)
Most common adverse reactions (incidence ≥ 5%) are injection site reaction, worsening of rheumatoid arthritis, upper respiratory tract infection, headache, nausea, diarrhea, sinusitis, arthralgia, flu like-symptoms, and abdominal pain (6.1)

NOMID
The most common AEs during the first 6 months of treatment (incidence > 10%) are injection site reaction, headache, vomiting, arthralgia, pyrexia, and nasopharyngitis (6.2)

DIRA
The most common AEs are upper respiratory tract infections, rash, pyrexia, influenza like illness, and gastroenteritis (6.3)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Swedish Orphan Biovitrum at 1-866-547-0644 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

----------DRUG INTERACTIONS----------
- A higher rate of serious infections has been observed in RA patients treated with concurrent KINERET and etanercept therapy than in patients treated with etanercept alone. Use of KINERET in combination with TNF blocking agents is not recommended (7)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Pediatric use: KINERET is indicated for use in pediatric patients with NOMID and DIRA (8.4)
- Geriatric use: Because there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used in treating the elderly (8.5)
- Renal impairment: This drug is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 10/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Active Rheumatoid Arthritis
- 1.2 Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)
- 1.3 Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Active Rheumatoid Arthritis
- 2.2 Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)
- 2.3 Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)
- 2.4 Renal Impairment
- 2.5 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Serious Infections
- 5.2 Use with TNF Blocking Agents
- 5.3 Hypersensitivity Reactions
- 5.4 Immunosuppression
- 5.5 Amyloidosis
- 5.6 Immunizations
- 5.7 Neutrophil Count

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Studies Experience in RA

6.2 Clinical Studies Experience in NOMID
6.3 Clinical Studies Experience in DIRA
6.4 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
7.1 TNF Blocking Agents

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Clinical studies in RA
14.2 Clinical studies in NOMID
14.3 Clinical studies in DIRA
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Active Rheumatoid Arthritis

KINERET is indicated for the reduction in signs and symptoms and slowing the progression of structural damage in moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA), in patients 18 years of age or older who have failed 1 or more disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). KINERET can be used alone or in combination with DMARDs other than Tumor Necrosis Factor (TNF) blocking agents *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

1.2 Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)

KINERET is indicated for the treatment of Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID).

1.3 Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

KINERET is indicated for the treatment of Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Active Rheumatoid Arthritis

The recommended dose of KINERET for the treatment of patients with rheumatoid arthritis is 100 mg/day administered daily by subcutaneous injection. Higher doses did not result in a higher response. The dose should be administered at approximately the same time every day.

2.2 Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)

The recommended starting dose of KINERET is 1-2 mg/kg for NOMID patients. The dose can be individually adjusted to a maximum of 8 mg/kg daily to control active inflammation.

Adjust doses in 0.5 to 1 mg/kg increments. Once daily administration is generally recommended, but the dose may be split into twice daily administrations. Each syringe is intended for a single use. A new syringe must be used for each dose. Any unused portion after each dose should be discarded.

2.3 Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

The recommended starting dose of KINERET is 1-2 mg/kg daily for patients with DIRA. The dose can be individually adjusted to a maximum of 8 mg/kg daily to control active inflammation. Adjust doses in 0.5 to 1 mg/kg increments.

Each syringe is intended for a single use. A new syringe must be used for each dose. Any unused portion after each dose should be discarded.

2.4 Renal Impairment

Physicians should consider administration of the prescribed dose of KINERET every other day for patients who have severe renal insufficiency or end stage renal disease (defined as creatinine clearance < 30 mL/min, as estimated from serum creatinine levels) *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.5 Administration

Instructions on appropriate use should be given by the healthcare provider to the patient or caregiver. Patients or caregivers should not be allowed to administer KINERET until the patient or caregiver has demonstrated a thorough understanding of procedures and an ability to inject the product correctly. The prescribed dose of KINERET should be administered according to the instructions for use and any unused portions discarded. After administration of KINERET it is essential to follow the proper procedure for disposal of syringes and any residual drug. Recommend patients to rotate their injection sites to reduce the risk of injection site reactions and injection site amyloid deposits *[see Warnings and precautions (5.5)]*. See the "Information for Patients" insert for detailed instructions on the handling and injection of KINERET.

Do not use KINERET beyond the expiration date shown on the carton. Visually inspect the solution for particulate matter and discoloration before administration. There may be trace amounts of small, translucent-to-white amorphous particles of protein in the solution. The prefilled syringe should not be used if the solution is discolored or cloudy, or if foreign particulate matter is present. If the number of translucent-to-white amorphous particles in a given syringe appears excessive, do not use this syringe.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 100 mg/0.67 mL solution in a single-use prefilled syringe for subcutaneous injection. Graduated syringe allows for doses between 20 and 100 mg.

4 CONTRAINDICATIONS

KINERET is contraindicated in patients with known hypersensitivity to *E coli*-derived proteins, KINERET, or any components of the product *[see Hypersensitivity Reactions (5.3)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

KINERET has been associated with an increased incidence of serious infections (2%) vs. Placebo (< 1%) in clinical trials in RA. Administration of KINERET in RA should be discontinued if a patient develops a serious infection. In KINERET treated NOMID and DIRA patients the risk of a disease flare when discontinuing KINERET treatment should be weighed against the potential risk of continued treatment. Treatment with KINERET should not be initiated in patients with active infections. The safety and efficacy of KINERET in immunosuppressed patients or in patients with chronic infections have not been evaluated.

Drugs that affect the immune system by blocking tumor necrosis factor (TNF) have been associated with an increased risk of reactivation of latent tuberculosis (TB). It is possible that taking drugs such as KINERET that blocks IL-1 increases the risk of TB or other atypical or opportunistic infections. Health care providers should follow current CDC guidelines both to evaluate for and to treat possible latent tuberculosis infections before initiating therapy with KINERET.

5.2 Use with TNF Blocking Agents

In a 24-week study of concurrent KINERET and etanercept therapy in RA patients, the rate of serious infections in the combination arm (7%) was higher than with etanercept alone (0%). The combination of KINERET and etanercept did not result in higher ACR response rates compared to etanercept alone *[see Clinical Studies (14)]*. Use of KINERET in combination with TNF blocking agents is not recommended.

5.3 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions and angioedema, have been reported with KINERET. Serious cutaneous reactions, including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), have been reported in patients with autoinflammatory conditions treated with KINERET. If a severe hypersensitivity reaction occurs, immediately discontinue KINERET; treat promptly and monitor until signs and symptoms resolve.

KINERET is the recombinant form of IL-1Ra that DIRA patients are lacking. Patients with DIRA may have an increased risk of allergic reactions, particularly in the first several weeks after starting KINERET treatment. Patients should be closely monitored during this time period. If a severe allergic reaction occurs, appropriate treatment should be initiated and discontinuation of KINERET should be considered.

5.4 Immunosuppression

The impact of treatment with KINERET on active and/or chronic infections and the development of malignancies is not known *[see Adverse Reactions (6)]*.

5.5 Amyloidosis

Post-marketing cases of injection site amyloid deposits *[see Postmarketing Experience (6.4)]* have been reported in NOMID patients after receiving high doses of Kineret injected subcutaneously into the same area of skin over long periods of time. Systemic AIL1RAP (IL-1 receptor antagonist protein) amyloidosis occurred in some of these patients with injection site amyloid deposits; these patients presented with proteinuria. Recommend patients to rotate their injection sites. In patients with confirmed injection site amyloid deposits, monitor proteinuria for systemic amyloidosis.

5.6 Immunizations

In a placebo-controlled clinical trial (n = 126), no difference was detected in anti-tetanus antibody response between the KINERET and placebo treatment groups when the tetanus/diphtheria toxoids vaccine was administered concurrently with KINERET. No data are available on the effects of vaccination with other inactivated antigens in patients receiving KINERET. No data are available on either the effects of live vaccination or the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving KINERET. Therefore, live vaccines should not be given concurrently with KINERET.

5.7 Neutrophil Count

Patients receiving KINERET may experience a decrease in neutrophil counts. Neutrophil counts should therefore be assessed prior to initiating KINERET treatment, and while receiving KINERET, monthly for 3 months, and thereafter quarterly for a period up to 1 year.

In the placebo-controlled studies, 8% of RA patients receiving KINERET had decreases in neutrophil counts of at least one World Health Organization (WHO) toxicity grade compared with 2% in the placebo control group. Nine KINERET-treated patients (0.4%) experienced neutropenia (ANC < 1 x 10^9/L). This is discussed in more detail in the *Adverse Reactions (6): Hematologic Events (6.1)* section.

In 43 NOMID patients followed for up to 60 months 2 patients experienced neutropenia that resolved over time during continued KINERET treatment. *[see Adverse Reactions (6.2)]*

6 ADVERSE REACTIONS

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

6.1 Clinical Studies Experience in RA

The most serious adverse reactions were:

- Serious Infections – *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Neutropenia, particularly when used in combination with TNF blocking agents

The most common adverse reaction with KINERET is injection-site reactions. These reactions were the most common reason for withdrawing from studies.

The data described herein reflect exposure to KINERET in 3025 patients, including 2124 exposed for at least 6 months and 884 exposed for at least one year. Studies 1 and 4 used the recommended dose of 100 mg per day. The patients studied were representative of the general population of patients with rheumatoid arthritis.

Injection-site Reactions

The most common and consistently reported treatment-related adverse event associated with KINERET is injection-site reaction (ISR). In Studies 1 and 4, 71% of patients developed an ISR, which was typically reported within the first 4 weeks of therapy. The majority of ISRs were reported as mild (72.6% mild, 24.1% moderate and 3.2% severe). The ISRs typically lasted for 14 to 28 days and were characterized by 1 or more of the following: erythema, ecchymosis, inflammation, and pain.

Infections

In Studies 1 and 4 combined, the incidence of infection was 39% in the KINERET-treated patients and 37% in placebo-treated patients during the first 6 months of blinded treatment. The incidence of serious infections in Studies 1 and 4 was 2% in KINERET-treated patients and 1% in patients receiving placebo over 6 months. The incidence of serious infection over 1 year was 3% in KINERET-treated patients and 2% in patients receiving placebo. These infections consisted primarily of bacterial events such as cellulitis, pneumonia, and bone and joint infections. Majority of patients (73%) continued on study drug after the infection resolved. No serious opportunistic infections were reported. Patients with asthma appeared to be at higher risk of developing serious infections when treated with KINERET (8 of 177 patients, 4.5%) compared to placebo (0 of 50 patients, 0%).

In open-label extension studies, the overall rate of serious infections was stable over time and comparable to that observed in controlled trials. In clinical studies and postmarketing experience, cases of opportunistic infections have been observed and included fungal, mycobacterial and bacterial pathogens. Infections have been noted in all organ systems and have been reported in patients receiving KINERET alone or in combination with immunosuppressive agents.

In patients who received both KINERET and etanercept for up to 24 weeks, the incidence of serious infections was 7%. The most common infections consisted of bacterial pneumonia (4 cases) and cellulitis (4 cases). One patient with pulmonary fibrosis and pneumonia died due to respiratory failure.

Malignancies

Among 5300 RA patients treated with KINERET in clinical trials for a mean of 15 months (approximately 6400 patient years of treatment), 8 lymphomas were observed for a rate of 0.12 cases/100 patient years. This is 3.6 fold higher than the rate of lymphomas expected in the general population, based on the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database.[3] An increased rate of lymphoma, up to several fold, has been reported in the RA population, and may be further increased in patients with more severe disease activity. Thirty-seven malignancies other than lymphoma were observed. Of these, the most common were breast, respiratory system, and digestive system. There were 3 melanomas observed in Study 4 and its long-term open-label extension, greater than the 1 expected case. The significance of this finding is not known. While patients with RA, particularly those with highly active disease, may be at a higher risk (up to several fold) for the development of lymphoma, the role of IL-1 blockers in the development of malignancy is not known.

Hematologic Events

In placebo-controlled studies with KINERET, 8% of patients receiving KINERET had decreases in total white blood counts of at least one WHO toxicity grade, compared with 2% of placebo patients. Nine KINERET-treated patients (0.4%) developed neutropenia (ANC < 1 x 10^9/L). 9 % of patients receiving KINERET had increases in eosinophil differential percentage of at least one WHO toxicity grade, compared with 3 % of placebo patients. Of patients treated concurrently with KINERET and etanercept 2% developed neutropenia (ANC < 1 x 10^9/L). While neutropenic, one patient developed cellulitis which recovered with antibiotic therapy. 2% of patients receiving KINERET had decreases in platelets, all of WHO toxicity grade one, compared to 0% of placebo patients.

Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions, angioedema, urticaria, rash, and pruritus have been reported with KINERET.

Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. In Studies 1 and 4, from which data is available for up to 36 months, 49% of patients tested positive for anti-anakinra binding antibodies at one or more time points using a biosensor assay. Of the 1615 patients with available data at Week 12 or later, 30 (2%) tested positive for neutralizing antibodies in a cell-based bioassay. Of the 13 patients with available follow-up data, 5 patients remained positive for neutralizing antibodies at the end of the studies. No correlation between antibody development and adverse events was observed.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assays. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including sample handling, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to KINERET with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Lipids

Cholesterol elevations were observed in some patients treated with KINERET.

Other Adverse Events

Table 1 reflects adverse events in Studies 1 and 4, that occurred with a frequency of ≥ 5% in KINERET-treated patients over a 6-month period.

Table 1: Percent of RA Patients Reporting Adverse Events (Studies 1 and 4)

Preferred term	Placebo (n = 733)	KINERET 100 mg/day (n = 1565)
Injection Site Reaction	29%	71%
Worsening of RA	29%	19%
Upper Respiratory Tract Infections	17%	14%
Headache	9%	12%
Nausea	7%	8%
Diarrhea	5%	7%
Sinusitis	7%	7%
Arthralgia	6%	6%
Flu Like Symptoms	6%	6%
Abdominal Pain	5%	5%

6.2 Clinical Study Experience in NOMID

The data described herein reflect an open-label study in 43 NOMID patients exposed to KINERET for up to 60 months adding up to a total exposure of 159.8 patient years.

Patients were treated with a starting dose of 1 to 2 mg/kg/day and an average maintenance dose of 3-4 mg/kg/day adjusted depending on the severity of disease. Among pediatric NOMID patients, doses up to 7.6 mg/kg/day have been maintained for up to 15 months.

There were 24 serious adverse events (SAEs) reported in 14 of the 43 treated patients. The most common type of SAEs reported were infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Five SAEs were related to lumbar puncture, which was part of the study procedure.

There were no permanent discontinuations of study drug treatment due to AEs. Doses were adjusted in 5 patients because of AEs; all were dose increases in connection with disease flares.

The reporting frequency of AEs was highest during the first 6 months of treatment. The incidence of AEs did not increase over time, and no new types of AEs emerged.

The most commonly reported AEs during the first 6 months of treatment (incidence >10%) were injection site reaction (ISR), headache, vomiting, arthralgia, pyrexia, and nasopharyngitis (Table 2).

The most commonly reported AEs during the 60-month study period, calculated as the number of events/patient years of exposure, were arthralgia, headache, pyrexia, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, and rash.

The AE profiles for different age groups <2 years, 2-11 years, and 12-17 years corresponded to the AE profile for patients ≥18 years, with the exception of infections and related symptoms being more frequent in patients <2 years.

Infections

The reporting rate for infections was higher during the first 6 months of treatment (2.3 infections/patient-year) compared to after the first 6 months (1.7 infections/patient year). The most common infections were upper respiratory tract infection, sinusitis, ear infections, and nasopharyngitis.

There were no deaths or permanent treatment discontinuations due to infections. In one patient KINERET administration was temporarily stopped during an infection and in 5 patients the dose of KINERET was increased due to disease flares in connection with infections. Thirteen infections in 7 patients were classified as serious, the most common being pneumonia and gastroenteritis occurring in 3 and 2 patients, respectively. No serious opportunistic infections were reported.

The reporting frequency for infections was highest in patients <12 years of age.

Hematologic Events

After start of KINERET treatment neutropenia was reported in 2 patients. One of these patients experienced an upper respiratory tract infection and an otitis media infection. Both episodes of neutropenia resolved over time with continued KINERET treatment.

Injection Site Reactions

In total, 17 injection site reactions (ISRs) were reported in 10 patients during the 60-month study period. Out of the 17 ISRs, 11 (65%) occurred during the first month and 13 (76%) were reported during the first 6 months. No ISR was reported after Year 2 of treatment. The majority of ISRs were reported as mild (76% mild, 24% moderate). No patient permanently or temporarily discontinued KINERET treatment due to injection site reactions.

Immunogenicity

The immunogenicity of KINERET in NOMID patients was not evaluated.

Table 2. Most common (>10% of patients) treatment-emergent adverse events during the first 6 months of KINERET treatment

Preferred term	Safety population (N=43) Total exposure in patient years= 20.8 N (%)	Number of events /patient year
Injection site reaction	7 (16.3%)	0.5
Headache	6 (14.0%)	0.7
Vomiting	6 (14.0%)	0.6
Arthralgia	5 (11.6%)	0.6
Pyrexia	5 (11.6%)	0.4

Nasopharyngitis	5 (11.6%)	0.3

The most common adverse reactions occurring after the first 6-month period of treatment with KINERET (up to 60 months of treatment) included: arthralgia, headache, pyrexia, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, and rash.

6.3 Clinical Study Experience in DIRA

The safety data described in this section reflect exposure to KINERET in 9 patients with DIRA treated for up to 10 years in a natural history study (study 17-I-0016). Most patients received a starting dose of 1 to 2 mg/kg/day and thereafter doses were individually adjusted to reach a stable efficacious dose. The highest dose given was 7.5 mg/kg/day. Overall, the safety profile observed in patients with DIRA treated with KINERET was consistent with the safety profile in NOMID patients.

There were 16 serious adverse events (SAEs) reported in 4 out of 9 treated patients. The most common type of SAEs reported (5 events in 2 patients) were infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

The most common adverse events in patients with DIRA were upper respiratory tract infections, rash, pyrexia, influenza like illness and gastroenteritis.

There were no permanent discontinuations of KINERET treatment due to AEs.

Infections

There were 16 infections in 5 patients (reporting rate: 0.28 infections / patient year). The most common infections were upper respiratory tract infections, cellulitis and gastroenteritis.

Hypersensitivity Reactions

One patient with DIRA had a serious event of urticaria on day 10 of KINERET treatment *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Injection Site Reactions

There was one report of injection site pain, which did not cause discontinuation of KINERET treatment.

6.4 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of KINERET. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Hepato-biliary disorders:

- elevations of transaminases,
- non-infectious hepatitis

Hematologic events:

- thrombocytopenia, including severe thrombocytopenia (i.e platelet counts <$10x10^9$/L)

Skin and subcutaneous tissue disorders:

- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) *[see Warnings & Precautions (5.3)]*
- injection site amyloid deposits *[see Warnings & Precautions (5.5)]*

7 DRUG INTERACTIONS

No drug-drug interaction studies in human subjects have been conducted. Toxicologic and toxicokinetic studies in rats did not demonstrate any alterations in the clearance or toxicologic profile of either methotrexate or KINERET when the two agents were administered together.

7.1 TNF Blocking Agents

A higher rate of serious infections has been observed in patients treated with concurrent KINERET and etanercept therapy than in patients treated with etanercept alone *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Two percent of patients treated concurrently with KINERET and etanercept developed neutropenia (ANC < 1 x 10^9/L). Use of KINERET in combination with TNF blocking agents is not recommended.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from retrospective studies and case reports on KINERET use in pregnant women are insufficient to identify a drug associated risk of major birth defects, miscarriage, or maternal and fetal adverse events. There are risks to the mother and fetus associated with active rheumatoid arthritis or Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS). In animal reproduction studies, subcutaneous administration of anakinra to pregnant rats and rabbits during organogenesis demonstrated no evidence of fetal harm at doses up to 25 times the maximum recommended human dose (MRHD).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Published data suggest the risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis or CAPS is associated with increased disease activity. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (<2500 grams), and small for gestational age at birth.

Data

Human Data

The available data from retrospective studies and case reports of anakinra-exposed pregnancies have not identified an increased frequency or pattern of birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. An international multi-center retrospective study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors reported on 23 anakinra-exposed pregnancies. There were 21 live births of healthy infants, 1 miscarriage, and 1 infant with left renal agenesis. The estimated background rate of detected renal malformations is 0.2-2% of all newborns. Another retrospective study reported on 10 anakinra-exposed pregnancies in women with CAPS. There were 9 live births, 1 miscarriage, and 1 fetal demise in a twin pregnancy. The surviving twin was born healthy. Overall, these data cannot definitively establish or exclude any anakinra-associated risks during pregnancy. Methodological limitations of these data include small sample size and the inability to control for confounders such as the timing of drug exposure, underlying maternal disease, and concomitant medication use.

Animal Data

Animal reproduction studies were conducted in rats and rabbits. In embryo-fetal development studies, anakinra was administered throughout the period of organogenesis at the subcutaneous doses of 12.5, 50, and 200 mg/kg/day to pregnant rats from gestation days (GD) 7 to 17 and pregnant rabbits from GD 6 to 18. In these studies, anakinra at doses up to 25 times the MRHD (on a mg/kg basis at maternal subcutaneous doses up to 200 mg/kg/day) revealed no evidence of harm to the fetus.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of anakinra in either human or animal milk or the effects on milk production. Available published data from a small retrospective study and postmarketing case reports do not establish an association between maternal anakinra use during lactation and adverse effects on breastfed infants. The limited clinical data during lactation precludes a clear determination of the risk of KINERET to an infant during lactation. Therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KINERET and any potential adverse effects on the breastfed infant from KINERET or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID)

The NOMID study included 36 pediatric patients: 13 below 2 years, 18 between 2 and 11 years, and 5 between 12 and 17 years of age. A subcutaneous KINERET starting dose of 1–2 mg/kg/day was administered in all age groups. An average maintenance dose of 3–4 mg/kg/day was adequate to maintain clinical response throughout the study irrespective of age but a higher dose was, on occasion, required in severely affected patients. The prefilled syringe does not allow doses lower than 20 mg to be administered.

Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

The study in DIRA patients included 9 pediatric patients (ages 1 month to 9 years at start of KINERET treatment). Most patients received a starting dose of 1 to 2 mg/kg/day. Doses up to 7.5 mg/kg/day were given. The prefilled syringe does not allow doses lower than 20 mg to be administered.

Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA)

The safety and effectiveness of KINERET in the treatment of pediatric patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) have not been established. KINERET was studied in a single randomized, blinded multi-center trial in 86 patients with polyarticular course JRA; ages 2-17 years receiving a dose of 1 mg/kg subcutaneously daily, up to a maximum dose of 100 mg. The 50 patients who achieved a clinical response after a 12-week open-label run-in were randomized to KINERET (25 patients) or placebo (25 patients), administered daily for an additional 16 weeks. A subset of these patients continued open-label treatment with KINERET for up to 1 year in a companion extension study. An adverse event profile similar to that seen in adult RA patients was observed in these studies. These study data are insufficient to demonstrate efficacy and, therefore, KINERET is not recommended for pediatric use in JRA.

8.5 Geriatric Use

A total of 752 RA patients ≥ 65 years of age, including 163 patients ≥ 75 years of age, were studied in clinical trials. No differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. Because there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used in treating the elderly.

This drug is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function.

8.6 Renal Impairment

This drug is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

No formal studies have been conducted examining the pharmacokinetics of KINERET administered subcutaneously in patients with hepatic impairment.

10 OVERDOSAGE

There have been no cases of overdose reported with KINERET in clinical trials of RA or NOMID. In sepsis trials no serious toxicities attributed to KINERET were seen when administered at mean calculated doses of up to 35 times those given patients with RA over a 72-hour treatment period.

11 DESCRIPTION

KINERET (anakinra) is a recombinant, nonglycosylated form of the human interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra). KINERET differs from native human IL-1Ra in that it has the addition of a single methionine residue at its amino terminus. KINERET consists of 153 amino acids and has a molecular weight of 17.3 kilodaltons. It is produced by recombinant DNA technology using an *E coli* bacterial expression system.

KINERET is supplied in single use prefilled glass syringes with 29 gauge needles as a sterile, clear, colorless-to-white, preservative free solution for daily subcutaneous (SC) administration. The solution may contain trace amounts of small, translucent-to-white amorphous proteinaceous particles. Each prefilled glass syringe contains: 0.67 mL (100 mg) of anakinra in a solution (pH 6.5) containing anhydrous citric acid (1.29 mg), disodium EDTA (0.12 mg), polysorbate 80 (0.70 mg), and sodium chloride (5.48 mg) in Water for Injection, USP.

The prefilled syringe contains an outer rigid plastic needle shield attached to an inner needle cover. The syringe or needle shield components are not made with natural rubber latex.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

KINERET blocks the biologic activity of IL-1 alpha and beta by competitively inhibiting IL-1 binding to the interleukin-1 type I receptor (IL-1RI), which is expressed in a wide variety of tissues and organs.

IL-1 production is induced in response to inflammatory stimuli and mediates various physiologic responses including inflammatory and immunological responses. IL-1 has a broad range of activities including cartilage degradation by its induction of the rapid loss of proteoglycans, as well as stimulation of bone resorption. The levels of the naturally occurring IL-1Ra in synovium and synovial fluid from RA patients are not sufficient to compete with the elevated amount of locally produced IL-1.

Spontaneous mutations in the CIAS1/NLRP3 gene have been identified in a majority of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes such as NOMID. CIAS1/NLRP3 encodes for cryopyrin, a component of the inflammasome. The activated inflammasome results in proteolytic maturation and secretion of IL-1β, which has an important role in the systemic inflammation and manifestations of NOMID.

DIRA is an autosomal recessive monogenic autoinflammatory disease caused by mutations in the *IL1RN* gene leading to loss of secretion of the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra). The deficiency of IL-1Ra results in unopposed IL-1α and IL-1β pro-inflammatory signaling causing systemic inflammation with skin and bone involvement.

12.3 Pharmacokinetics

The absolute bioavailability of KINERET after a 70 mg subcutaneous bolus injection in healthy subjects (n = 11) is 95%. In subjects with RA, maximum plasma concentrations of KINERET occurred 3 to 7 hours after subcutaneous administration of KINERET at clinically relevant doses (1 to 2 mg/kg; n = 18); the terminal half-life ranged from 4 to 6 hours. In RA patients, no unexpected accumulation of KINERET was observed after daily subcutaneous doses for up to 24 weeks.

The influence of demographic covariates on the pharmacokinetics of KINERET was studied using population pharmacokinetic analysis encompassing 341 patients receiving daily subcutaneous injection of KINERET at doses of 30, 75, and 150 mg for up to 24 weeks. The estimated KINERET clearance increased with

increasing creatinine clearance and body weight. After adjusting for creatinine clearance and body weight, gender and age were not significant factors for mean plasma clearance.

In NOMID patients, at a median SC dose of 3 mg/kg once daily and a median treatment time of 3.5 years, the median (range) steady-state serum exposure of anakinra was C_{max} 3628 (655–8511) ng/mL (n=16) and C_{24h} 203 (53–1979) ng/mL (n=16). The median (range) half-life of anakinra was 5.7 (3.1–28.2) hours (n=12). There was no obvious gender difference.

Patients With Renal Impairment: The mean plasma clearance of KINERET in subjects with mild (creatinine clearance 50-80 mL/min) and moderate (creatinine clearance 30-49 mL/min) renal insufficiency was reduced by 16% and 50%, respectively. In severe renal insufficiency and end stage renal disease (creatinine clearance < 30 mL/min[1]), mean plasma clearance declined by 70% and 75%, respectively. Less than 2.5% of the administered dose of KINERET was removed by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Based on these observations, a dose schedule change should be considered for subjects with severe renal insufficiency or end stage renal disease *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Patients with Hepatic Dysfunction: No formal studies have been conducted examining the pharmacokinetics of KINERET administered subcutaneously in patients with hepatic impairment.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Long-term animal studies to evaluate the carcinogenic potential of KINERET were not conducted. KINERET had no effects on fertility and reproductive performance indices in male and female rats subcutaneous doses up to 200 mg/kg/day (approximately 25 times theMRHD on a mg/kg basis).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Clinical Studies in RA

The safety and efficacy of KINERET have been evaluated in three randomized, double-blind, placebo-controlled trials of 1790 patients ≥ 18 years of age with active rheumatoid arthritis (RA). An additional fourth study was conducted to assess safety. In the efficacy trials, KINERET was studied in combination with other disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) other than Tumor Necrosis Factor (TNF) blocking agents (Studies 1 and 2) or as a monotherapy (Study 3).

Study 1 involved 899 patients with active RA who had been on a stable dose of methotrexate (MTX) (10 to 25 mg/week) for at least 8 weeks. All patients had at least 6 swollen/painful and 9 tender joints and either a C-reactive protein (CRP) of ≥ 1.5 mg/dL or an erythrocyte sedimentation rate (ESR) of ≥ 28 mm/hr. Patients were randomized to KINERET or placebo in addition to their stable doses of MTX. The first 501 patients were evaluated for signs and symptoms of active RA. The total 899 patients were evaluated for progression of structural damage.

Study 2 evaluated 419 patients with active RA who had received MTX for at least 6 months including a stable dose (15 to 25 mg/week) for at least 3 consecutive months prior to enrollment. Patients were randomized to receive placebo or one of five doses of KINERET subcutaneous daily for 12 to 24 weeks in addition to their stable doses of MTX.

Study 3 evaluated 472 patients with active RA and had similar inclusion criteria to Study 1 except that these patients had received no DMARD for the previous 6 weeks or during the study. Patients were randomized to receive either KINERET or placebo. Patients were DMARD-naïve or had failed no more than 3 DMARDs.

Study 4 was a placebo-controlled, randomized trial designed to assess the safety of KINERET in 1414 patients receiving a variety of concurrent medications for their RA including some DMARD therapies, as well as patients who were DMARD-free. The TNF blocking agents etanercept and infliximab were specifically excluded. Concurrent DMARDs included MTX, sulfasalazine, hydroxychloroquine, gold, penicillamine, leflunomide, and azathioprine. Unlike Studies 1, 2 and 3, patients predisposed to infection due to a history of underlying disease such as pneumonia, asthma, controlled diabetes, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were also enrolled *[see Adverse Reactions (6)]*.

In Studies 1, 2 and 3, the improvement in signs and symptoms of RA was assessed using the American College of Rheumatology (ACR) response criteria (ACR_{20}, ACR_{50}, ACR_{70}). In these studies, patients treated with KINERET were more likely to achieve an ACR_{20} or higher magnitude of response (ACR_{50} and ACR_{70}) than patients treated with placebo (Table 3). The treatment response rates did not differ based on gender or ethnic group. The results of the ACR component scores in Study 1 are shown in Table 4.

Most clinical responses, both in patients receiving placebo and patients receiving KINERET, occurred within 12 weeks of enrollment.

Table 3: Percent of Patients with ACR Responses in Studies 1 and 3

	Study 1 (Patients on MTX)		Study 3 (No DMARDs)		
				KINERET	
Response	Placebo (n = 251)	KINERET 100 mg/day (n = 250)	Placebo (n = 119)	75 mg/day (n = 115)	150 mg/day (n = 115)
ACR_{20}					
Month 3	24%	34%[a]	23%	33%	33%
Month 6	22%	38%[c]	27%	34%	43%[a]
ACR_{50}					
Month 3	6%	13%[b]	5%	10%	8%
Month 6	8%	17%[b]	8%	11%	19%[a]
ACR_{70}					
Month 3	0%	3%[a]	0%	0%	0%
Month 6	2%	6%[a]	1%	1%	1%

[a] $p < 0.05$, KINERET versus placebo
[b] $p < 0.01$, KINERET versus placebo
[c] $p < 0.001$, KINERET versus placebo

Table 4: Median ACR Component Scores in Study 1

	Placebo/MTX (n = 251)		KINERET/MTX 100 mg/day (n = 250)	
Parameter (median)	Baseline	Month 6	Baseline	Month 6
Patient Reported Outcomes				
Disability index[a]	1.38	1.13	1.38	1.00

Patient global assessment[b]	51.0	41.0	51.0	29.0
Pain[b]	56.0	44.0	63.0	34.0
Objective Measures				
ESR (mm/hr)	35.0	32.0	36.0	19.0
CRP (mg/dL)	2.2	1.6	2.2	0.5
Physician's Assessments				
Tender/painful joints[c]	20.0	11.0	23.0	9.0
Physician global assessment[b]	59.0	31.0	59.0	26.0
Swollen joints[d]	18.0	10.5	17.0	9.0

[a] Health Assessment Questionnaire; 0 = best, 3 = worst; includes eight categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

[b] Visual analog scale; 0 = best, 100 = worst

[c] Scale 0 to 68

[d] Scale 0 to 66

A 24-week study was conducted in 242 patients with active RA on background methotrexate who were randomized to receive either etanercept alone or the combination of KINERET and etanercept. The ACR_{50} response rate was 31% for patients treated with the combination of KINERET and etanercept and 41% for patients treated with etanercept alone, indicating no added clinical benefit of the combination over etanercept alone. Serious infections were increased with the combination compared to etanercept alone *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

In Study 1, the effect of KINERET on the progression of structural damage was assessed by measuring the change from baseline at month 12 in the Total Modified Sharp Score (TSS) and its subcomponents, erosion score, and joint space narrowing (JSN) score.[2] Radiographs of hands/wrists and forefeet were obtained at baseline, 6 months and 12 months and scored by readers who were unaware of treatment group. A difference between placebo and KINERET for change in TSS, erosion score (ES) and JSN score was observed at 12 months (Table 5).

Table 5: Mean Radiographic Changes Over 12 Months in Study 1

	Placebo/MTX (N = 450)		**KINERET 100 mg/day /MTX (N = 449)**		**Placebo/MTX vs. KINERET/MTX**	
	Baseline	**Change at Month 12**	**Baseline**	**Change at Month 12**	**95% Confidence Interval***	**p-value****
TSS	52	2.6	50	1.7	0.9 [0.3, 1.6]	< 0.001
Erosion	28	1.6	25	1.1	0.5 [0.1, 1.0]	0.024
JSN	24	1.1	25	0.7	0.4 [0.1, 0.7]	< 0.001

* Differences and 95% confidence intervals for the differences in change scores between Placebo/MTX and KINERET/MTX

** Based on Wilcoxon rank-sum test

The disability index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) was administered monthly for the first six months and quarterly thereafter during Study 1. Health outcomes were assessed by the Short Form-36 (SF-36) questionnaire. The 1-year data on HAQ in Study 1 showed more improvement with KINERET than placebo. The physical component summary (PCS) score of the SF-36 also showed more improvement with KINERET than placebo but not the mental component summary (MCS).

14.2 Clinical Studies in NOMID

The efficacy of KINERET was evaluated in a prospective, long-term, open-label and uncontrolled study which incorporated a withdrawal period in a subset of 11 patients. This study included 43 NOMID patients 0.7 to 46 years of age treated for up to 60 months. Patients were given an initial KINERET dose of 1–2.4 mg/kg body weight. During the study, the dose was adjusted by 0.5 to 1 mg/kg increments to a protocol-specified maximum of 10 mg/kg daily, titrated to control signs and symptoms of disease. The maximum dose actually studied was 7.6 mg/kg/day. The average maintenance dose was 3 to 4 mg/kg daily. In general, the dose was given once daily, but for some patients, the dose was split into twice daily administrations for better control of disease activity.

NOMID symptoms were assessed with a disease-specific Diary Symptom Sum Score (DSSS), which included the prominent disease symptoms fever, rash, joint pain, vomiting, and headache. In addition, serum amyloid A (SAA), hsCRP, and ESR levels were monitored. Changes in clinical and laboratory parameters from baseline to Months 3 to 6 and from Month 3 (before withdrawal) to the end of the withdrawal period were assessed in the subset of patients who underwent withdrawal. The estimated changes from baseline in DSSS are summarized through Month 60 in Table 6. Results were consistent across all subgroups, including age, gender, presence of CIAS1 mutation, and disease phenotype. Improvements occurred in all individual disease symptoms comprising the DSSS (Table 7), as well as in the serum markers of inflammation. For the 11 patients who went through a withdrawal phase, disease symptoms and serum markers of inflammation worsened after withdrawal and promptly responded to reinstitution of KINERET therapy. Upon withdrawal of treatment, the median time until disease flare criteria were met was 5 days.

Table 6. Estimated change from baseline in DSSS in NOMID patients (N=29)

Time point	**Estimated mean change from baseline in DSSS***	**95% confidence interval**
Month 3-6	-3.5	-3.7 to -3.3
Month 12	-3.6	-3.9 to -3.3
Month 36	-3.5	-3.8 to -3.2
Month 60	-3.5	-3.8 to -3.1

*Mean (SD) baseline value was 4.5 (3.2)

Table 7. Individual diary key symptom scores by visit (ITT diary population)

Visit (month)	**Number of**	**Fever score***	**Rash score***	**Joint pain**	**Vomiting**	**Headache**

	patients			score*	score*	score*
Baseline	29	0.5 (0.8)	1.9 (1.1)	1.2 (1.1)	0.1 (0.2)	0.9 (1.0)
1	28	0.1 (0.1)	0.3 (0.5)	0.2 (0.3)	0.0 (0.0)	0.2 (0.3)
3	26	0.1 (0.2)	0.1 (0.2)	0.2 (0.4)	0.0 (0.1)	0.1 (0.2)
6	25	0.0 (0.1)	0.1 (0.1)	0.2 (0.4)	0.0 (0.1)	0.2 (0.3)
12	24	0.1 (0.1)	0.1 (0.2)	0.1 (0.2)	0.0 (0.1)	0.1 (0.2)
36	19	0.0 (0.2)	0.0 (0.2)	0.1 (0.3)	0.0 (0.0)	0.2 (0.6)
60	15	0.0 (0.0)	0.1 (0.3)	0.3 (0.7)	0.0 (0.0)	0.1 (0.3)

*mean (SD)

KINERET treatment also appeared to be associated with improvement of, or stability in, assessments of other NOMID disease manifestations, such as CNS, audiogram, and visual acuity data, up to Month 60.

14.3 Clinical Studies in DIRA

The safety and efficacy of KINERET were evaluated in a long-term natural history study including 9 DIRA patients (ages 1 month to 9 years at the start of KINERET treatment) treated with KINERET for up to 10 years. All patients had genetically confirmed DIRA. The starting dose of KINERET was 1 to 2 mg/kg/day in the 6 patients for which the dose was reported. The dose was then individually adjusted to reach a stable efficacious dose to control active inflammation. The highest KINERET dose studied was 7.5 mg/kg/day. At the last visit during the first KINERET treatment period, the dose ranged between 2.2 and 6.1 mg/kg/day. Inflammatory remission was defined as achievement of all of the following criteria: CRP ≤ 5 mg/L, no pustulosis, no inflammatory bone disease, and no concomitant glucocorticosteroid use. All 9 patients achieved inflammatory remission while on KINERET treatment.

15 REFERENCES

1. Cockcroft DW and Gault HM. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
2. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 1985; 28:1326-1335.
3. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (SEER) Program. SEER Incidence Crude Rates, 11 Registries, 1992-1999.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

KINERET is supplied in single-use preservative free, prefilled glass syringes with 29 gauge needles. Each prefilled glass syringe contains 100 mg of anakinra per 0.67 mL. The full syringe contains 100 mg anakinra. KINERET is dispensed in a 1 x 7 syringe dispensing pack containing 7 syringes (NDC 66658-234-07).

Storage

KINERET should be stored in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). **DO NOT FREEZE OR SHAKE.** Protect from light.

Rx only

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Instruct patients and their caregivers on the proper dosage and administration of KINERET and provide all patients with the "Patient information and Instructions for Use" insert. While this Patient Information and Instructions for Use provides information about the product and its use, it is not intended to take the place of regular discussions between the patient and healthcare provider. The ability to inject subcutaneously should be assessed to ensure proper administration of KINERET. Thoroughly instruct patients and their caregivers on the importance of proper disposal and caution against the reuse of needles, syringes, and drug product. A puncture-resistant container for the disposal of used syringes should be available to the patient. The full container should be disposed of according to the directions provided by the healthcare provider.

Infections: Inform patients that KINERET may lower the ability of their immune system to fight infections. Advise patients of the importance of contacting their doctor if they develop any symptoms of infection.

Injection-site reactions: Physicians should explain to patients that almost a quarter of patients in the clinical trial experienced a reaction at the injection site. Injection-site reactions may include pain, erythema, swelling, pruritus, bruising, mass, inflammation, dermatitis, edema, urticaria, vesicles, warmth, and hemorrhage. Inform patients or their caregivers that the prefilled syringe should be removed from refrigeration and left at room temperature for 30 minutes before injecting. Patients should be advised to rotate the injection site and to avoid injecting into an area that is already swollen or red. Any persistent reaction should be brought to the attention of the prescribing physician.

Hypersensitivity reactions: Inform patients that serious allergic and skin reactions have been reported with KINERET. Advise patients to stop taking KINERET and seek immediate medical attention if they experience any symptoms suggesting allergic reactions (including rash, hives, and swelling of the face, lips, tongue, and throat that may cause difficulty in breathing or swallowing). Inform patients with DIRA and their caregivers, that DIRA patients may have an increased risk of allergic reactions, particularly in the first several weeks of treatment and they should be monitored closely.

sobi
SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

Manufactured by:
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm, Sweden
U.S. License No. 1859

© Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). All rights reserved.

The product, its production and/or its use may be covered by one or more US Patents, including US Patent Nos. 6,599,873 and 6,858,409 as well as other patents or patents pending.

CORE DATA SHEET FOR ANAKINRA

2ページ～最終ページは新薬承認情報提供時に削除とした。

キネレット皮下注 100 mg シリンジ

＜アナキンラ（遺伝子組換え）＞

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

1.7　同種同効品一覧表.....3

1.7　同種同効品一覧表

アナキンラ（遺伝子組換え）は、ヒトインターロイキン-1 受容体拮抗薬であり、予定する効能又は効果は、「全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病」である。薬理作用の観点から生物学的製剤である、既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病の効能又は効果を有する、カナキヌマブ（遺伝子組換え）（販売名：イラリス®皮下注射液 150 mg）及びトシリズマブ（遺伝子組換え）（販売名：アクテムラ®点滴静注用 80 mg、アクテムラ®点滴静注用 200 mg、アクテムラ®点滴静注用 400 mg）を同種同効品とした。

同種同効品一覧表を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	キネレット皮下注 100 mg シリンジ	イラリス®皮下注射液 150 mg	アクテムラ®点滴静注用 80 mg アクテムラ®点滴静注用 200 mg アクテムラ®点滴静注用 400 mg
一般的名称	アナキンラ（遺伝子組換え）	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
会社名	Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	○全身型若年性特発性関節炎 ○成人発症スチル病	○以下の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 ○高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） ○TNF 受容体関連周期性症候群 ○シュニッツラー症候群 既存治療で効果不十分な下記疾患 ○家族性地中海熱 ○全身型若年性特発性関節炎 ○成人発症スチル病	○既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病 ○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。 ○悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群 ○SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）
添付文書 改訂年月日	－	2026 年 2 月改訂（第 4 版、効能変更、用法及び用量変更）	2025 年 3 月改訂（第 6 版）

＊＊2026年2月改訂（第4版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2025年3月改訂（第3版、効能変更、用法及び用量変更）

貯法：2～8℃に保存

有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトIL-1βモノクローナル抗体
カナキヌマブ（遺伝子組換え）注射液

承認番号	23000AMX00191000
販売開始	2018年7月

イラリス®皮下注射液150mg
ILARIS® solution for s.c. injection 150mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。また、本剤の投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2、2.1、8.1、8.2、8.6、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]

1.2 敗血症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者［感染症が悪化するおそれがある。］[1.1、1.2、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］[8.3、9.1.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イラリス皮下注射液150mg	
有効成分	1mL中[注1)] カナキヌマブ（遺伝子組換え）150.0mg	
添加剤	1mL中[注1)]	
	D-マンニトール	49.2mg
	L-ヒスチジン	2.1mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.3mg
	ポリソルベート80	0.4mg

本剤の有効成分であるカナキヌマブ（遺伝子組換え）は、マウスハイブリドーマ細胞Sp2/0-Ag14から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。本剤は、製造工程において、ヒト血清アルブミン、ヒト血清トランスフェリン及びブタトリプシン（膵臓由来）を使用している。

注1）注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから1mLを注射するに足る量を確保するため過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	イラリス皮下注射液150mg
性状	無色～微黄褐色の澄明又は混濁した液
pH	6.2～6.8
浸透圧	350～450mOsm/kg

4. 効能又は効果

○以下の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

○高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）

○TNF受容体関連周期性症候群

＊＊○シュニッツラー症候群

既存治療で効果不十分な下記疾患

○家族性地中海熱

○全身型若年性特発性関節炎

＊○成人発症スチル病

5. 効能又は効果に関連する注意

＊＊〈シュニッツラー症候群〉

5.1「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の臨床症状及び治療歴を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.6参照]

〈家族性地中海熱〉

5.2 コルヒチンによる適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

＊〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉

5.3 副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.4 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、休薬を考慮し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

6. 用法及び用量

〈クリオピリン関連周期性症候群〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）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。

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こと。

〈高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では6mg/kg、体重40kgを超える患者では450mgとする。

〈TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱〉

通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では4mg/kg、体重40kgを超える患者では300mgとする。

®登録商標

＊＊〈シュニッツラー症候群〉

通常、成人にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として体重40kg以下の患者では1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者では1回150mgを8週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では4mg/kg、体重40kgを超える患者では300mgとする。

＊〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉

通常、カナキヌマブ（遺伝子組換え）として1回4mg/kgを、4週毎に皮下投与する。1回最高用量は300mgとする。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤の至適用量は患者の体重及び臨床症状によって異なり、投与量は患者毎に設定する必要がある。

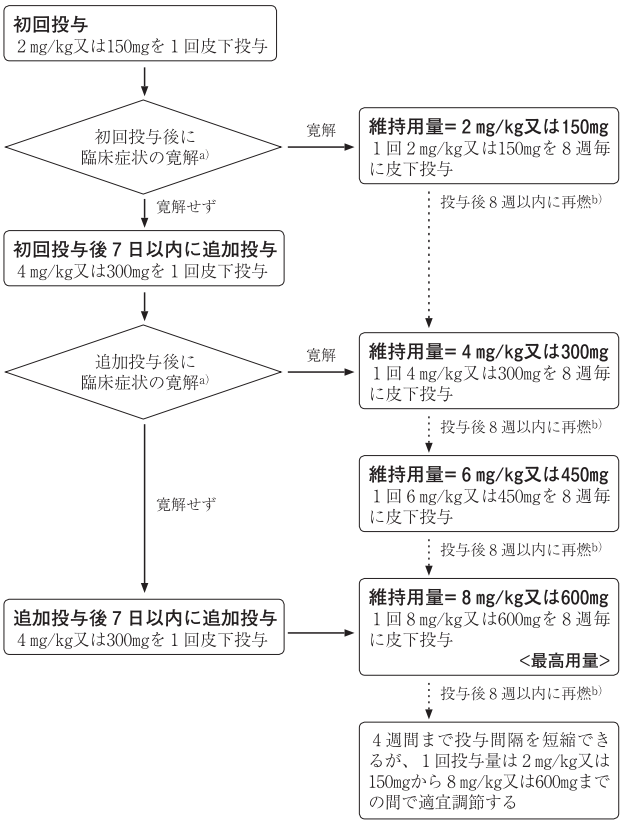
7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

＊＊〈クリオピリン関連周期性症候群、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）、TNF受容体関連周期性症候群、シュニッツラー症候群、家族性地中海熱〉

7.3 投与は1回2mg/kg又は150mgの低用量から開始し、十分な効果がみられない、もしくは再燃がみられた場合に限り、下図を参考に投与量の増量を行うこと。[17.1.1、17.1.5、17.1.6参照]

十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法

〈クリオピリン関連周期性症候群〉



a）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[注2)]が軽微以下

２．皮膚疾患の評価[注2)]が軽微以下

＜血清学的寛解＞

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

b）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＞

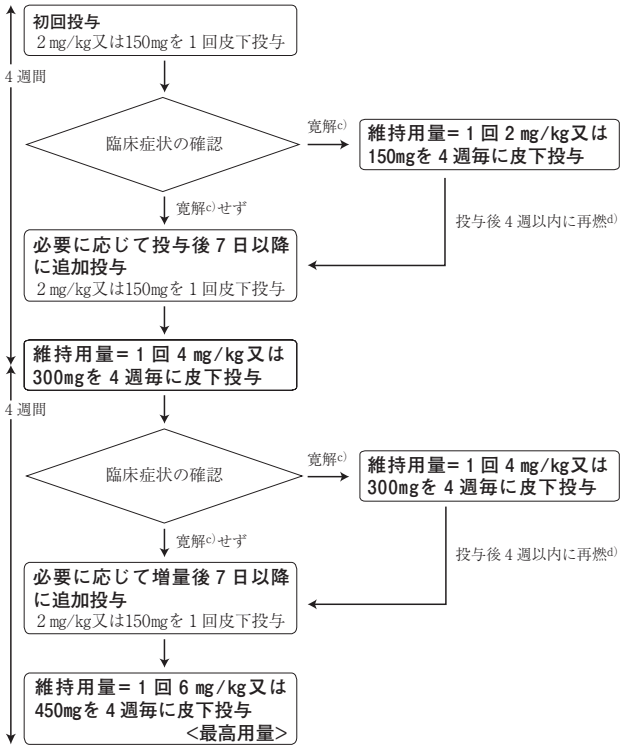
１．医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価[注2)]が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価[注2)]が軽微かつ皮膚疾患の評価[注2)]が軽度以上

＜血清学的再燃＞

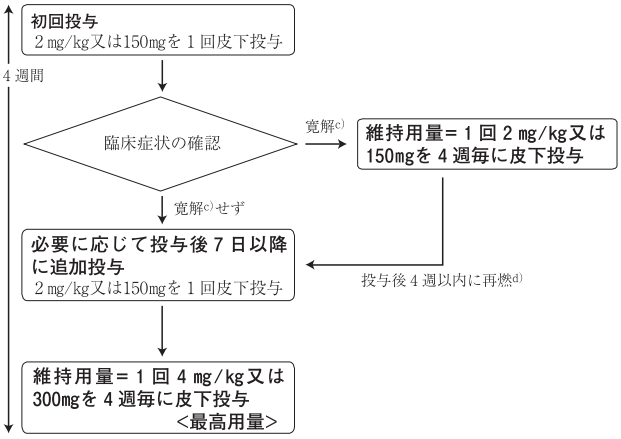
２．CRPが30mg/L（＝3 mg/dL）超又はSAAが30mg/L（=30μg/mL）超

注2）評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の５段階

〈高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）〉



〈TNF受容体関連周期性症候群及び家族性地中海熱〉



c）臨床試験における寛解の基準（以下の１～２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[注3)]が軽微以下

＜血清学的寛解＞

２．CRPが10mg/L以下又はベースラインと比べ70%以上の減少

d）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＞

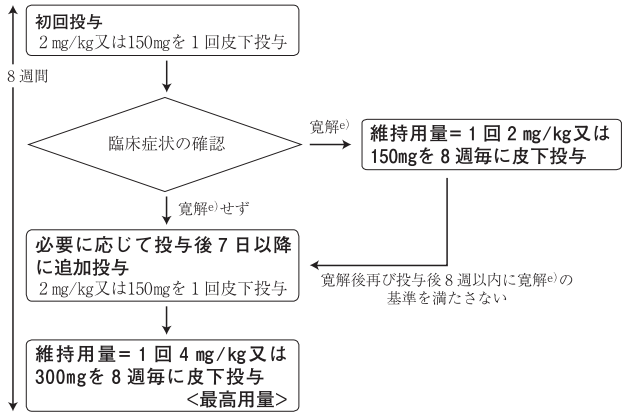
１．医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価[注3)]が軽度以上

＜血清学的再燃＞

２．CRPが30mg/L（＝3 mg/dL）以上

注3）評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の５段階

＊＊〈シュニッツラー症候群〉



e）臨床試験における寛解の基準
＜臨床的寛解＞
医師による臨床所見の総合評価（PGAスコア）注4）が５以下で、５つの項目（蕁麻疹、けん怠感、発熱及び悪寒、筋肉痛、関節痛及び骨痛）のいずれも１を超えない

注4）評価基準：主要な臨床所見である５つの項目（蕁麻疹、けん怠感、発熱及び悪寒、筋肉痛、関節痛及び骨痛）に対して、それぞれ０～４（０：なし、１：わずか、２：軽度、３：中程度、４：高度）の５段階で評価した合計点（最低点０点、最高点20点）

8. 重要な基本的注意

8.1 臨床試験において、上気道感染等の感染症が高頻度に報告されており、重篤な感染症も報告されているため、本剤投与中は感染症の発現、再発及び増悪に十分注意すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]

8.2 本剤により感染に対する炎症反応が抑制される可能性があるため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]

8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線（レントゲン）検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[2.2、9.1.2参照]

8.4 本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、初回投与前、概ね投与1ヵ月後、及びその後本剤投与中は定期的に好中球数を測定すること。[11.1.2参照]

8.5 臨床試験において、アナフィラキシー又はアナフィラキシーショックは報告されていないが、本剤の投与に対する過敏症反応が報告されているため、重篤な過敏症反応のリスクを除外することはできない。本剤を投与する際には過敏症反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.6 本剤を投与された患者において、悪性腫瘍が報告されている。本剤を含む抗IL-1製剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1参照]

8.7 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。

8.8 抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.5参照]

8.9 他の生物製剤から変更する場合は、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.10 本剤は、マスターセルバンク作製時において、培地成分の一部としてヒト血清アルブミン及びヒト血清トランスフェリンを使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分のうち、ヒト血清アルブミンの原血漿に対してC型肝炎ウイルス（HCV）に対する核酸増幅検査を実施している。原血漿を対象としたその他の核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びカナキヌマブ（遺伝子組換え）の製造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしており、最終製品へのB型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-1及びHIV-2）混入の可能性は極めて低い。また、ヒト血清アルブミンの製造にオランダで採血したヒト血液を用いているが、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はなく、TSEに関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）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。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、11.1.1参照]

9.1.2 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

結核の診療経験がある医師に相談すること。結核を活動化させるおそれがある。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、本剤を投与すること。

・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
・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応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

[2.2、8.3参照]

9.1.3 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。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、11.1.1参照]

9.1.4 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。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、11.1.1参照]

9.1.5 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.8参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（マーモセット）で胎児への移行が認められている。

＊＊9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中に移行したとの報告がある[1,2]。動物実験（マウス）でマウス抗マウスIL-1β抗体を母動物に授乳期まで投与した際、マウス新生児に同抗体が移行したとの報告がある。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性及び有効性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下しているので注意すること。

10. 相互作用

本剤と他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。

代謝酵素チトクロームP450（CYP450）の発現は、IL-1β等の炎症性サイトカインにより抑制されているとの報告があり、本剤のIL-1β阻害作用により、CYP450の発現が増加する可能性がある。CYP450により代謝され、治療域が狭い薬剤と併

用する場合には、これらの薬剤の効果や血中濃度に関するモニタリングを行い、必要に応じて投与量を調節すること。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗TNF製剤	重篤な感染症発現のリスクが増大するおそれがある。また、他の抗IL-1製剤と抗TNF製剤との併用により、重篤な感染症の発現頻度増加が認められているため、本剤との併用は行わないことが望ましい。	共に免疫抑制作用を有するため。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊＊＊**11.1.1 重篤な感染症**（11.8%）

敗血症や日和見感染症（アスペルギルス症、非定型抗酸菌症、帯状疱疹等）等の重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4参照]

11.1.2 好中球減少（頻度不明）

[8.4参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
＊感染症	鼻咽頭炎	胃腸炎、肺炎、副鼻腔炎、上気道感染、咽頭炎、尿路感染	気管支炎、ウイルス感染、扁桃炎、鼻炎、耳感染、外陰部膣カンジダ症、下気道感染、肺感染
神経系	－	頭痛	回転性めまい
＊過敏症	過敏症反応	－	－
皮膚	注射部位反応	－	－
＊消化器	－	口内炎、下痢	腹痛
肝臓	－	AST・ALT上昇	－
血液	－	白血球数減少	血小板数減少
その他	－	－	体重増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与前の準備

(1) 巻末の投与液量一覧表を参考に、必要数のバイアル、投与用注射筒（必要液量を正確に採取できる注射筒）及び注射針（21ゲージ及び27ゲージ）を用意すること。

(2) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。また、バイアルを振ったり、上下を逆にしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶液内に粒子がある場合等、外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

14.2.2 バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。

14.2.3 投与量に応じて必要な液量を、21ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて注意深く採取する。このとき、必要液量を正確に採取できる注射筒を用いること。

14.2.4 採取後、27ゲージの注射針を用いて皮下投与する。

14.2.5 瘢痕組織への投与を避けること。

14.2.6 1回につき1.0mLを超えて投与する場合には、1箇所あたり1.0mLを超えないように部位を分けて投与すること。

14.2.7 1バイアルは1回のみの使用とし、使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、白血球数及び血小板数の平均値が減少したが、これらの変動は炎症反応の低下による可能性がある。

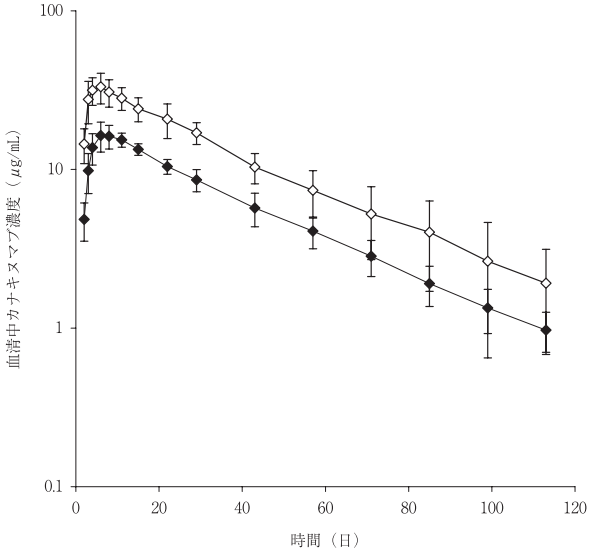
15.1.2 クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした海外臨床試験において、トランスアミナーゼ上昇を伴わない、無症候性で軽度の血清ビリルビン上昇が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人での成績

日本人健康成人男子にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後5日目に最高となり、消失半減期は約26日であった[3)]。



◆：150mg、◇：300mg（平均値±標準偏差）

日本人健康成人男子にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移（n=6）

日本人健康成人男子にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（n=6）

	150mg	300mg
Cmax（μg/mL）	16.9±2.62	34.1±6.09
Tmax（day）	5［5～10］	5［2～5］
$AUC_{0\text{-}inf}$（μg・day/mL）	663±79.6	1,300±275
$T_{1/2}$（day）	26.3±2.02	26.9±8.23
CL/F（L/day）	0.229±0.0319	0.238±0.0421
Vz/F（L）	8.70±1.34	8.92±1.64

平均値±標準偏差、Tmaxに関しては中央値［最小～最大］

日本人健康成人男子にカナキヌマブ（遺伝子組換え）を静脈内投与したときのクリアランス（CL）は0.160～0.174L/day、定常状態における分布容積（Vss）は5.44～5.77Lであった。カナキヌマブ（遺伝子組換え）150mg～300mgの皮下投与時又は0.30～10.0mg/kgの静脈内投与時、AUC及びCmaxは用量に比例して増加した[3)]（本剤の承認された投与経路は皮下投与であり、1回最高用量は600mgである）。

16.1.2 患者での成績

〈クリオピリン関連周期性症候群患者〉

母集団薬物動態-薬力学解析よりベイズ推定したD2308試験の日本人クリオピリン関連周期性症候群患者（平均体重：28.8kg）のCL及びVssの平均値±標準偏差は0.0915±0.048L/day及び2.45±1.15Lであった。

外国人成人クリオピリン関連周期性症候群患者にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後約7日目に最高となり、消失半減期は約26日であった。また、皮下投与時のバイオアベイラビリティは約67%であった。4～17歳の外国人クリ

オピリン関連周期性症候群患者にカナキヌマブ（遺伝子組換え）2mg/kg又は150mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後2～7日目に最高となり、薬物動態パラメータの値は18歳以上の外国人で認められている値と同程度であった[4]。

母集団薬物動態-薬力学解析の結果、カナキヌマブ（遺伝子組換え）のクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。

〈クリオピリン関連周期性症候群患者、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）患者、TNF受容体関連周期性症候群患者、家族性地中海熱患者〉

日本人及び外国人のクリオピリン関連周期性症候群患者、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）患者、TNF受容体関連周期性症候群患者、家族性地中海熱患者から得られた血清中カナキヌマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。カナキヌマブ（遺伝子組換え）のクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。平均体重（55kg）でのCL及びVssの母集団平均値はそれぞれ0.14L/day及び4.96Lであった。日本人と外国人でカナキヌマブ（遺伝子組換え）の薬物動態は同様であった[5]。

〈全身型若年性特発性関節炎患者〉

日本人及び外国人の全身型若年性特発性関節炎患者から得られた血清中カナキヌマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。カナキヌマブ（遺伝子組換え）のクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。日本人全身型若年性特発性関節炎患者（体重33kg）のCL及びVssの母集団平均値は0.079L/day及び2.95Lであった。日本人と外国人でカナキヌマブ（遺伝子組換え）の薬物動態は同様であった[6]。

＊〈成人発症スチル病患者〉

全身型若年性特発性関節炎患者の母集団薬物動態モデルを用いて、日本人及び外国人の成人発症スチル病患者から得られた血清中カナキヌマブ濃度から薬物動態パラメータのシミュレーションを行った。日本人成人発症スチル病患者（平均体重57.2kg）のCL及びVssの母集団薬物動態モデルからの推定値の平均値は0.201L/day及び6.16Lであった。日本人と外国人でカナキヌマブ（遺伝子組換え）の薬物動態は同様であった。また、全身型若年性特発性関節炎患者及び成人発症スチル病患者の薬物動態は同様であった[7]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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）〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

クリオピリン関連周期性症候群（マックル・ウェルズ症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患）患者19例（2～14歳の患者11例を含む）を対象とした非盲検、非対照試験（D2308試験）で、体重40kg以下の患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを皮下投与し、寛解が得られない場合又は投与後8週以内に再燃がみられた場合は本剤1回2mg/kg又は150mgずつ増量して投与した。ただし、1回最高用量は本剤8mg/kg又は600mgとした。その結果、投与24週以内及び投与48週以内に寛解した患者の割合はそれぞれ94.7%（18/19例）及び100%（19/19例）、寛解した患者のうち投与24週後及び投与48週後の時点で再燃がみられなかった患者の割合はそれぞれ77.8%（14/18例）及び84.2%（16/19例）であった。また、初回投与後14日以内に炎症マーカーであるCRP及び血清アミロイドA蛋白（SAA）の低下がみられた[8]。

副作用は19例中12例（63.2%）に認められた。主な副作用は鼻咽頭炎（3例、15.8%）、蕁麻疹、口内炎（各2例、10.5%）であった。［7.3参照］

17.1.2 外国第Ⅱ相試験

NALP3（NLRP3）変異を有するクリオピリン関連周期性症候群患者34例（4～17歳の患者7例を含む）を対象とした非盲検、非対照試験（A2102試験）で、初回投与時及び再燃時に16歳未満の患者（5例）には本剤1回2mg/kg、16歳以上の患者には本剤1回150mgを皮下投与した。その結果、16歳未満の患者では初回投与後2～8日以内に5例全例、16歳以上の患者では初回投与後2～9日以内に96.6%（28/29例）の患者が寛解した。また、初回投与後1週間以内にCRP及びSAAの低下がみられた[4]。

副作用は34例中13例（38.2%）に認められた。主な副作用は回転性めまい、多汗症、発疹（各2例、5.9%）であった。

17.1.3 外国第Ⅲ相試験

マックル・ウェルズ症候群患者35例を対象としたD2304試験で、全例に初回用量として体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを皮下投与した（非盲検期）。この初回投与で寛解した患者に対して、8週後以降は体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg又はプラセボ、体重40kgを超える患者には本剤1回150mg又はプラセボを8週毎に再燃がみられるまで投与し（二重盲検期：最大24週間）、再燃後又は24週経過後は全例に体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを8週毎に投与した（非盲検期）。その結果、初回投与後8週以内に97.1%（34/35例）の患者が寛解した。二重盲検期の24週以内に本剤投与群全例（15例）で再燃がみられなかったのに対し、プラセボ投与群では81.3%（13/16例）で再燃がみられた。24週後以降も投与を継続した31例中、再燃がみられたのは1例であった。また、初回投与後8日以内にCRP及びSAAの低下がみられた[9]。

非盲検期（0～8週）の副作用は35例中12例（34.3%）に認められた。主な副作用は体重増加（3例、8.6%）、無力症、気管支炎（各2例、5.7%）であった。

二重盲検期（8～32週）の副作用は本剤群で15例中7例（46.7%）に認められた。主な副作用は鼻咽頭炎、尿路感染（各2例、13.3%）であった。

非盲検期（32週以降）の副作用は31例中9例（29.0%）に認められた。主な副作用は下痢（2例、6.5%）であった。

17.1.4 外国第Ⅲ相試験

本剤による治療未経験のクリオピリン関連周期性症候群患者109例（3～17歳の患者38例を含む）、A2102及びD2304試験からの移行例57例（5～17歳の患者9例を含む）、計166例を対象とした非盲検、非対照試験（D2306試験）を実施した。治療未経験例には初回用量として体重40kg以下の患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを8週毎に皮下投与し、再燃がみられた場合には1回最高用量として本剤8mg/kg又は600mgまで漸増し、6ヵ月～最長2年間投与した。その結果、試験全体では投与終了時までに再燃が一度もみられなかった患者の割合は76.5%（127/166例）であった。また、治療未経験例では78.0%（85/109例）の患者が初回投与後21日以内に寛解した[10]。

副作用は166例中52例（31.3%）に認められた。主な副作用は頭痛（6例、3.6%）、回転性めまい、口唇乾燥、妊娠時の薬物曝露、体重増加、皮膚乾燥（各3例、1.8%）であった。

〈高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

高IgD症候群患者（HIDS）／メバロン酸キナーゼ欠損症患者（MKD）72例（日本人1例を含む）、TNF受容体関連周期性症候群患者（TRAPS）46例（日本人6例を含む）、コルヒチン効果不十分又は不耐容な家族性地中海熱患者（crFMF）63例（日本人1例を含む）を対象としたN2301試験で、体重40kg以下の患者には本剤1回2mg/kg又はプラセボ、体重40kgを超える患者には本剤1回150mg又はプラ

セボを4週毎に再燃がみられるまで投与し（二重盲検期：最大16週間）、寛解が得られない場合は本剤1回2mg/kg又は150mgずつ増量して投与した。ただし、1回最高用量は本剤4mg/kg又は300mgとした。16週後に寛解が得られた患者の割合（投与14日後にindex flareの寛解[a)]が得られ、かつ16週間の投与中に新たな再燃[b)]が認められなかった患者の割合）を次表に示す。本剤投与群における16週後に寛解が得られた患者の割合は、いずれの疾患群でもプラセボ群に比べて有意に高かった。また、いずれの疾患群でも初回投与後14日以内に炎症マーカーであるCRP及び血清アミロイドA蛋白（SAA）の低下がみられた[11)]。

疾患	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%CI］#、p値##
HIDS/MKD	35（13/37）	6（2/35）	29 [6，50] p=0.0020
TRAPS	45（10/22）	8（2/24）	37 [8，61] p=0.0050
crFMF	61（19/31）	6（2/32）	55 [31，73] p<0.0001

%（例数）
正確な信頼区間
Fisher's exact検定

a）Index flareの寛解：ランダム化時に認められた最初の再燃をindex flareとし、投与14日後に以下の2つの条件を満たした場合、index flareの寛解とした。
・臨床的寛解：医師による全般評価が軽微以下
・血清学的寛解：CRPが正常範囲内（10 mg/L以下）又はベースラインと比べ70%以上の減少

b）新たな再燃：臨床的再燃と血清学的再燃が同時に認められた場合と定義した。
・臨床的再燃：医師による全般評価が軽度以上
・血清学的再燃：CRP 30 mg/L以上

HIDSでは、二重盲検期の副作用は本剤を投与された68例中21例（30.9%）に認められた。主な副作用は注射部位反応（4例、5.9%）、下痢及び外陰部腟カンジダ症（各3例、4.4%）、上腹部痛、発熱、中耳炎、頭痛（各2例、2.9%）であった。
TRAPSでは、二重盲検期の副作用は本剤を投与された43例中14例（32.6%）に認められた。主な副作用は注射部位反応（4例、9.3%）、鼻咽頭炎（3例、7.0%）であった。
crFMFでは、二重盲検期の副作用は本剤を投与された58例中19例（32.8%）に認められた。主な副作用は注射部位反応（6例、10.3%）、上気道感染、頭痛（各3例、5.2%）であった。［7.3参照］

＊＊〈シュニッツラー症候群〉

17.1.6 国内第Ⅱ相試験

臨床症状を有するシュニッツラー症候群患者[c)] 5例を対象とした非盲検、非対照試験（IACT21071試験）を実施した。体重40kg以下の患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを8週毎に投与することとされた。なお、初回投与7日後の時点で臨床的寛解[d)]がみられない場合には、その時点でさらに本剤1回2mg/kg又は150mgの追加投与を行い、以降は初回投与時から8週毎に本剤1回4mg/kg又は300mgの投与を継続することとされた。初回投与7日後の追加投与は不要であったが、初回投与8週後の投与前の時点で臨床的寛解がみられない場合には、以降は本剤1回4mg/kg又は300mgを8週毎に投与することとされた。その結果、投与7日後に臨床的寛解を達成した患者の割合は60.0%（3/5例）で、投与96週後まで臨床的寛解又は臨床的部分寛解[e)]を維持した患者の割合は80.0%（4/5例）であった。また、炎症マーカーであるWBC、好中球数、CRP、及び血清アミロイドA蛋白（SAA）は、いずれも投与7日後に低下がみられ、以降投与96週後まで安定的に推移した[12)]。
副作用は5例中1例（20.0%）に認められた。認められた副作用はけん怠感（1例、20.0%）であった。［5.1、7.3参照］

c）PGAスコア[注)]が8以上の臨床症状を有する患者を対象とした。全ての患者は、体重40kg超であり、過去に副腎皮質ステロイド又はコルヒチンによる治療を受けていたものの効果不十分であった。

d）臨床的寛解：PGAスコアが5以下で、5つの項目（蕁麻疹、けん怠感、発熱及び悪寒、筋肉痛、関節痛及び骨痛）のいずれも1を超えない。

e）臨床的部分寛解：PGAスコアが6以上かつベースラインと比較して30%以上の減少、又はPGAスコアが5以下かつ5つの項目（蕁麻疹、けん怠感、発熱及び悪寒、筋肉痛、関節痛及び骨痛）のいずれかが1を超える。

注）PGAスコア：医師による臨床所見の総合評価。主要な臨床所見である5つの項目（蕁麻疹、けん怠感、発熱及び悪寒、筋肉痛、関節痛及び骨痛）に対して、それぞれ0～4（0：なし、1：わずか、2：軽度、3：中程度、4：高度）の5段階で評価した合計点（最低点0点、最高点20点）。

〈全身型若年性特発性関節炎〉

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

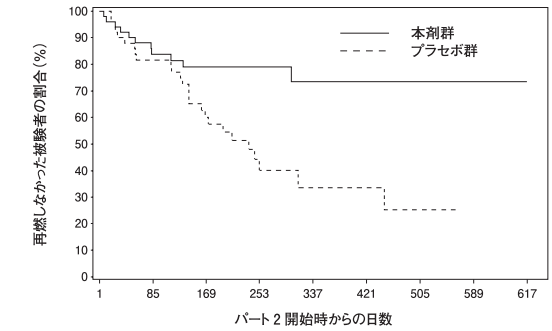
全身型若年性特発性関節炎患者19例（16歳以上の患者2例を含む）を対象とした非盲検、非対照試験（G1301試験）で、本剤1回4mg/kg（最高用量は300mg）を4週毎に非盲検下で皮下投与した。その結果、8週後のadapted ACR pediatric 30を達成した患者の割合は100%（19/19例）であった。また、28週後に経口副腎皮質ステロイド薬の減量が達成できた患者の割合は73.7%（14/19例）であった[13)]。
副作用は19例中13例（68.4%）に認められた。主な副作用は注射部位反応（3例、15.8%）、肝機能異常、咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各2例、10.5%）であった。

17.1.8 外国第Ⅲ相試験（プラセボ対照単回投与試験）

全身型若年性特発性関節炎患者84例（16歳以上の患者10例を含む）を対象とした二重盲検比較試験（G2305試験）で、本剤1回4mg/kg（最高用量は300mg）又はプラセボを二重盲検下で単回皮下投与した。その結果、15日後のadapted ACR pediatric 30を達成した患者の割合は、本剤群83.7%（36/43例）、プラセボ群9.8%（4/41例）であり、本剤群の割合はプラセボ群と比べて有意に高かった（Cochran-Mantel-Haenszel検定、片側p値<0.0001、有意水準は片側0.697%、O'Brien-Fleming 法により検定の多重性を調整）[14)]。
副作用は本剤群で43例中5例（11.6%）に認められた。本剤群で認められた副作用は、気管支肺炎、斑状丘疹状皮疹、貪食細胞性組織球症、肝炎、好中球減少症、白血球減少症、アレルギー性浮腫、頭痛、水痘、浮動性めまい、そう痒症（各1例、2.3%）であった。

17.1.9 外国第Ⅲ相試験（ランダム化投与中止試験）

全身型若年性特発性関節炎患者を対象としたG2301試験で、パート1［177例（16歳以上の患者17例を含む）］で本剤1回4mg/kg（最高用量は300mg）を非盲検下で4週毎に皮下投与した（非盲検期）。パート1に引き続いて実施したパート2［100例（16歳以上の患者11例を含む）］では本剤1回4mg/kg（最高用量は300mg）又はプラセボを1：1の比（各50例）で割付し、二重盲検下で4週毎に皮下投与した（二重盲検期）。その結果、パート1における経口副腎皮質ステロイド薬の減量が達成できた患者の割合は44.5%（57/128例）であった。また、パート2における再燃までの期間について、プラセボ群に対する本剤群のハザード比と95%信頼区間は0.36（0.17，0.75）であり、本剤群の再燃までの期間はプラセボ群と比べて有意に延長した（層別ログランク検定、片側p値=0.0032、有意水準は片側2.5%）[14)]。



<リスク数>

本剤群	50	39	32	21	11	8	3	2	1
プラセボ群	50	38	23	11	5	4	1		

Kaplan-Meier法で推定した再燃しなかった被験者の割合

パート1（非盲検期）の副作用は177例中30例（16.9%）に認められた。主な副作用は、貪食細胞性組織球症（4例、2.3%）、頭痛（3例、1.7%）であった。

パート2（二重盲検期）の副作用は本剤群で50例中13例（26.0%）に認められた。主な副作用は、上気道感染（3例、6.0%）であった。

＊〈成人発症スチル病〉

17.1.10 国内第Ⅲ相試験

成人発症スチル病患者14例を対象とした非盲検、非対照試験（G1302試験）で、本剤1回4mg/kg（最高用量は300mg）を4週毎に非盲検下で皮下投与した。その結果、有効性の主要解析対象11例において、副腎皮質ステロイド薬の増量又は静脈内投与をすることなく8週時点でadapted ACR 30を達成した患者の割合［95%信頼区間］は、54.5%（6/11例）［20.6, 88.5］と、95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値有効率40%を下回った（正規近似による割合の検定、片側p値=0.249）。なお、本剤を投与した全例（14例）におけるadapted ACR 30を達成した患者の割合は28週、48週時点でそれぞれ75.0%（9/12例）、81.8%（9/11例）であった。また、経口副腎皮質ステロイド薬の減量が達成できた患者の割合は28週、48週時点でそれぞれ58.3%（7/12例）、54.5%（6/11例）であった[15]。

投与48週時点で副作用は14例中7例（50.0%）に認められた。2例以上で発現した副作用は帯状疱疹（2例、14.3%）であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、ヒトIL-1βに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ヒトIL-1βに結合し、IL-1β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。

18.2 IL-1β阻害作用

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、ヒトIL-1βに結合（解離定数：約40pM）し、ヒトIL-1βとヒトIL-1受容体との結合を阻害した[16,17]。

18.3 *In vitro*における薬理活性

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、ヒトIL-1βによるヒト皮膚線維芽細胞からのIL-6産生及びヒト黒色腫細胞におけるIL-8のプロモーター活性を抑制した[18,19]。

18.4 *In vivo*における薬理活性

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、ヒトIL-1β誘発マウス関節炎の腫脹を単回腹腔内投与で抑制した[20]。また、ヒトIL-1βで誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤を単回腹腔内投与で抑制した[21]。更に、ヒトIL-1βにより誘発されるラットの発熱を単回静脈内投与で抑制した[22]。

18.5 その他の作用

カナキヌマブ（遺伝子組換え）は、*in vitro*でヒト混合リンパ球反応におけるT細胞増殖を阻害しなかった[23]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

カナキヌマブ（遺伝子組換え）

Canakinumab（Genetical Recombination）

分子量

約148,000

本質

ヒトIL-1βに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、マウスハイブリドーマ細胞Sp2/0-Ag14により産生される448個のアミノ酸残基からなる重鎖（$C_{2196}H_{3387}N_{587}O_{669}S_{16}$；分子量：49,227.96）2分子及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖（$C_{1030}H_{1596}N_{274}O_{336}S_5$；分子量：23,353.65）2分子で構成される糖蛋白質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱、全身型若年性特発性関節炎〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

〈シュニッツラー症候群〉

21.3 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

22．包装

1バイアル

23．主要文献

＊＊1）Zbinden,A.et al.：Ann.Rheum.Dis. 2020；79（Suppl. 1）：1937 [20260001]

＊＊2）Bosshard,N.et al.：Rheumatol.Ther. 2021；8（2）：1043-1048 [20260002]

3）社内資料：日本人健康成人男子を対象とした単回投与試験（A1101）（2011年9月26日承認、CTD2.7.6.2.1.1） [20114619]

4）社内資料：外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第Ⅱ相試験（A2102）（2011年9月26日承認、CTD2.7.6.4.2.2） [20114620]

5）社内資料：母集団薬物動態解析（2016年12月19日承認、CTD2.7.2.2.4） [20160943]

6）社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした母集団薬物動態解析（2018年7月2日承認、CTD2.7.2.3.1） [20180287]

＊7）社内資料：成人発症スチル病患者を対象とした母集団薬物動態解析（2025年3月27日承認、CTD2.5.3.1.3） [20240054]

8）Imagawa,T.et al.：Clin.Exp.Rheumatol. 2013; 31（2）:302-309 [20131638]

9）Lachmann,H.J.et al.：New Engl.J.Med. 2009; 360（23）:2416-2425 [20114320]

10）Kuemmerle-Deschner,J.B.et al.：Ann.Rheum.Dis. 2011; 70（12）:2095-2102 [20114240]

11）社内資料：周期性発熱症候群患者を対象とした国際共同試験（N2301、二重盲検期）（2016年12月19日承認、CTD2.7.6.4.1.1） [20160944]

＊＊12）社内資料：シュニッツラー症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（IACT21071試験）（2026年2月19日承認、CTD2.5） [20260003]

13）社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者を対象とした国内第III相臨床試験（G1301試験）（2018年7月2日承認、CTD2.7.6.4.2.4） [20180272]

14）Ruperto, N. et al.：New Engl.J.Med. 2012；367（25）：2396-2406 [20180289]
＊15）社内資料：成人発症スチル病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（G1302試験）（2025年3月27日承認、CTD2.7.6.4.2） [20240055]
16）社内資料：ヒトIL-1βに対する結合親和性（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.1.1） [20114621]
17）社内資料：ヒトIL-1βの受容体との結合に対する阻害作用（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.1.4）[20114622]
18）社内資料：ヒトIL-1βによるヒト皮膚線維芽細胞からのIL-6産生に対する抑制作用（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.2.1） [20114623]
19）社内資料：ヒトIL-1βによるヒト黒色腫細胞のIL-8プロモーター活性に対する抑制作用（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.2.3） [20114624]
20）社内資料：ヒトIL-1βによるマウス膝関節の腫脹に対する抑制作用（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.3.1） [20114625]
21）社内資料：ヒトIL-1βによるマウス空気嚢への好中球浸潤に対する抑制作用（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.3.2） [20114626]
22）社内資料：ヒトIL-1βによるラット発熱に対する抑制作用（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2.3.3） [20114627]
23）社内資料：ヒト混合リンパ球反応に対する作用（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.3.1.1） [20114628]

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

(08)

＜参考＞

イラリス®皮下注射液150mg投与液量一覧表

＊＊クリオピリン関連周期性症候群、高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）、TNF受容体関連周期性症候群、シュニッツラー症候群、家族性地中海熱

体重40kg以下の患者に対する投与液量=用量レベル×患者の体重÷投与濃度

用量レベル=1回2mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回150mg　（体重40kgを超える患者）

体重	カナキヌマブ（遺伝子組換え）1回投与用量	投与液量	投与濃度※
8kg	16mg	0.11mL	150mg/mL
10kg	20mg	0.13mL	
12kg	24mg	0.16mL	
14kg	28mg	0.19mL	
16kg	32mg	0.21mL	
18kg	36mg	0.24mL	
20kg	40mg	0.27mL	
22kg	44mg	0.29mL	
24kg	48mg	0.32mL	
26kg	52mg	0.35mL	
28kg	56mg	0.37mL	
30kg	60mg	0.40mL	
32kg	64mg	0.43mL	
34kg	68mg	0.45mL	
36kg	72mg	0.48mL	
38kg	76mg	0.51mL	
40kg	80mg	0.53mL	
>40kg	150mg	1.0mL	

用量レベル=1回6mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回450mg　（体重40kgを超える患者）

体重	カナキヌマブ（遺伝子組換え）1回投与用量	投与液量	投与濃度※
8kg	48mg	0.32mL	150mg/mL
10kg	60mg	0.40mL	
12kg	72mg	0.48mL	
14kg	84mg	0.56mL	
16kg	96mg	0.64mL	
18kg	108mg	0.72mL	
20kg	120mg	0.80mL	
22kg	132mg	0.88mL	
24kg	144mg	0.96mL	
26kg	156mg	1.04mL	
28kg	168mg	1.12mL	
30kg	180mg	1.20mL	
32kg	192mg	1.28mL	
34kg	204mg	1.36mL	
36kg	216mg	1.44mL	
38kg	228mg	1.52mL	
40kg	240mg	1.60mL	
>40kg	450mg	3.0mL	

用量レベル=1回4mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回300mg　（体重40kgを超える患者）

体重	カナキヌマブ（遺伝子組換え）1回投与用量	投与液量	投与濃度※
8kg	32mg	0.21mL	150mg/mL
10kg	40mg	0.27mL	
12kg	48mg	0.32mL	
14kg	56mg	0.37mL	
16kg	64mg	0.43mL	
18kg	72mg	0.48mL	
20kg	80mg	0.53mL	
22kg	88mg	0.59mL	
24kg	96mg	0.64mL	
26kg	104mg	0.69mL	
28kg	112mg	0.75mL	
30kg	120mg	0.80mL	
32kg	128mg	0.85mL	
34kg	136mg	0.91mL	
36kg	144mg	0.96mL	
38kg	152mg	1.01mL	
40kg	160mg	1.07mL	
>40kg	300mg	2.0mL	

用量レベル=1回8mg/kg（体重40kg以下の患者）
1回600mg　（体重40kgを超える患者）

体重	カナキヌマブ（遺伝子組換え）1回投与用量	投与液量	投与濃度※
8kg	64mg	0.43mL	150mg/mL
10kg	80mg	0.53mL	
12kg	96mg	0.64mL	
14kg	112mg	0.75mL	
16kg	128mg	0.85mL	
18kg	144mg	0.96mL	
20kg	160mg	1.07mL	
22kg	176mg	1.17mL	
24kg	192mg	1.28mL	
26kg	208mg	1.39mL	
28kg	224mg	1.49mL	
30kg	240mg	1.60mL	
32kg	256mg	1.71mL	
34kg	272mg	1.81mL	
36kg	288mg	1.92mL	
38kg	304mg	2.03mL	
40kg	320mg	2.13mL	
>40kg	600mg	4.0mL	

※本剤は、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。
1回投与量が150mgを超える場合は、2バイアル以上が必要となる。

＊全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病

投与液量=用量レベル×患者の体重÷投与濃度

用量レベル= 1 回 4 mg/kg
最高用量　　1 回300mg

体重	カナキヌマブ（遺伝子組換え）1 回投与用量	投与液量	投与濃度※
8 kg	32mg	0.21mL	
10kg	40mg	0.27mL	
12kg	48mg	0.32mL	
14kg	56mg	0.37mL	
16kg	64mg	0.43mL	
18kg	72mg	0.48mL	
20kg	80mg	0.53mL	
22kg	88mg	0.59mL	
24kg	96mg	0.64mL	
26kg	104mg	0.69mL	
28kg	112mg	0.75mL	
30kg	120mg	0.80mL	
32kg	128mg	0.85mL	
34kg	136mg	0.91mL	
36kg	144mg	0.96mL	
38kg	152mg	1.01mL	
40kg	160mg	1.07mL	
42kg	168mg	1.12mL	150mg/mL
44kg	176mg	1.17mL	
46kg	184mg	1.23mL	
48kg	192mg	1.28mL	
50kg	200mg	1.33mL	
52kg	208mg	1.39mL	
54kg	216mg	1.44mL	
56kg	224mg	1.49mL	
58kg	232mg	1.55mL	
60kg	240mg	1.60mL	
62kg	248mg	1.65mL	
64kg	256mg	1.71mL	
66kg	264mg	1.76mL	
68kg	272mg	1.81mL	
70kg	280mg	1.87mL	
72kg	288mg	1.92mL	
74kg	296mg	1.97mL	
>=75kg	300mg	2.00mL	

※本剤は、注射液吸引時の損失を考慮し、１バイアルから150mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。
１回投与量が150mgを超える場合は、２バイアル以上が必要となる。

＊＊2025年3月改訂（第6版）
2024年9月改訂（第5版、再審査結果）

日本標準商品分類番号
876399

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：30箇月

ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体
トシリズマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

	80mg	200mg	400mg
承認番号	22000AMX01593	21900AMX01337	22000AMX01594
販売開始	2008年6月	2005年6月	2008年6月

アクテムラ®点滴静注用80mg
アクテムラ®点滴静注用200mg
アクテムラ®点滴静注用400mg
ACTEMRA® for Intravenous Infusion

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

〈効能共通〉

1.1 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤はIL-6の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6は急性期反応（発熱、CRP増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。［2.3、8.4、8.10、9.1.1、11.1.2参照］

1.2 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

〈関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。［5.1参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［8.5、9.1.3、11.1.2参照］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈SARS-CoV-2による肺炎を除く効能〉

2.3 重篤な感染症を合併している患者［感染症が悪化するおそれがある。］［1.1、8.4、8.10、9.1.1、11.1.2参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	アクテムラ点滴静注用80mg	アクテムラ点滴静注用200mg	アクテムラ点滴静注用400mg
有効成分	1バイアル（4mL）中トシリズマブ（遺伝子組換え）注）80mg	1バイアル（10mL）中トシリズマブ（遺伝子組換え）注）200mg	1バイアル（20mL）中トシリズマブ（遺伝子組換え）注）400mg
添加剤	1バイアル（4mL）中精製白糖　200mg、ポリソルベート80　2mg、リン酸水素ナトリウム水和物　適量、リン酸二水素ナトリウム水和物　適量	1バイアル（10mL）中精製白糖　500mg、ポリソルベート80　5mg、リン酸水素ナトリウム水和物　適量、リン酸二水素ナトリウム水和物　適量	1バイアル（20mL）中精製白糖　1000mg、ポリソルベート80　10mg、リン酸水素ナトリウム水和物　適量、リン酸二水素ナトリウム水和物　適量

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	アクテムラ点滴静注用80mg	アクテムラ点滴静注用200mg	アクテムラ点滴静注用400mg
剤形	注射剤（バイアル）		
性状	無色～微黄色の液		
pH	6.3～6.7		
浸透圧比	0.5～0.8（生理食塩液に対する比）		

＊＊4．効能又は効果

○既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病

○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

○悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群

○SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素投与を要する患者に限る）

5．効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.1 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。［1.4参照］

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉

5.2 過去の治療において、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

5.3 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、投与を中止し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉

5.4 本剤の投与にあたっては、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に適応患者を選択し、その他の対症療法の実施とともに使用すること。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

5.5 酸素投与、人工呼吸器管理又は体外式膜型人工肺（ECMO）導入を要する患者を対象に入院下で投与を行うこと。

5.6 海外医師主導臨床試験は室内気 SpO_2が92%未満又は酸素投与中でCRP値7.5mg/dL以上のSARS-CoV-2による肺炎患者を対象として実施され、副腎皮質ステロイド薬併用下で本剤の有効性が確認されている[1)]。当該試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注する。

〈全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病及びキャッスルマン病〉

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kgを2週間隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉

通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として体重30kg以上は1回8mg/kg、体重30kg未満は1回12mg/kgを点滴静注する。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

通常、成人には、副腎皮質ステロイド薬との併用において、トシリズマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kgを点滴静注する。症状が改善しない場合には、初回投与終了から8時間以上の間隔をあけて、トシリズマブ（遺伝子組換え）として8mg/kgを1回追加投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。

7.2 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病〉

7.3 症状改善が不十分であり、かつC反応性タンパク（CRP）を指標としてIL-6作用の抑制効果が不十分と判断される場合に限り、投与間隔を短縮できる。

〈キャッスルマン病〉

7.4 投与毎にCRPを測定し、症状改善が不十分と判断される場合に限り、CRPを指標として投与間隔を短縮できる。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

7.5 海外医師主導臨床試験では副腎皮質ステロイド薬を併用していない患者において本剤投与により全死亡割合が高くなる傾向が認められた[1)]。

7.6 バリシチニブとの併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤投与中はアナフィラキシーショック、アナフィラキシーに対する適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。［11.1.1参照］

8.2 本剤投与中又は投与当日にInfusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。

8.3 抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。［9.1.2参照］

8.4 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。［1.1、2.3、8.10、9.1.1、11.1.2参照］

8.5 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部X線検査に加え、インターフェロン－γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

本剤投与中は、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。［2.1、9.1.3、11.1.2参照］

8.6 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。

8.7 臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。

8.8 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDLコレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3カ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.9 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。［9.1.8、11.1.6参照］

〈SARS-CoV-2による肺炎を除く効能〉

8.10 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、SARS-CoV-2による肺炎を除く適応疾患の臨床症状（発熱、悪寒、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。［1.1、2.3、8.4、9.1.1、11.1.2参照］

8.11 他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

〈全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病及びキャッスルマン病〉

8.12 本剤を休薬・中止する際には、IL-6の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（SARS-CoV-2による肺炎の場合はSARS-CoV-2による肺炎を除く、その他の効能の場合は重篤な感染症は除く）を合併している患者又は感染症が疑われる患者

〈効能共通〉

感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。感染症が悪化するおそれがある。［1.1、2.3、8.4、8.10、11.1.2参照］

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群、SARS-CoV-2による肺炎〉

治療上の有益性と危険性を考慮し、治療方針を十分に検討すること。

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。［8.3参照］

9.1.3 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させる可能性が否定できない。［2.1、8.5、11.1.2参照］

(2) 結核の既往歴を有する場合及び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に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。［2.1、8.5、11.1.2参照］

・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
・インターフェロン－γ遊離試験やツベルクリン反応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

9.1.4 易感染性の状態にある患者

投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として500/μL）は、投与を開始しないこと。日和見感染を含む感染症を誘発するおそれがある。

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.3参照]

9.1.6 腸管憩室のある患者

[11.1.4参照]

9.1.7 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者

白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.8 心疾患を合併している患者

定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。臨床試験において心障害が認められている。[8.9、11.1.6参照]

9.3 肝機能障害患者

トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[10.2、11.1.7、15.1.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。カニクイザルにおいて本薬は胎盤関門を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行は不明である。

9.7 小児等

〈SARS-CoV-2による肺炎を除く効能〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝機能障害を起こす可能性のある薬剤 抗リウマチ薬(DMARD) [9.3、11.1.7、15.1.2参照]	肝機能障害があらわれることがある。	機序不明

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシーショック(0.1%)、**アナフィラキシー**(0.1%)

血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、瘙痒感、潮紅等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.1参照]

11.1.2 感染症

肺炎(3.3%)、帯状疱疹(2.0%)、感染性胃腸炎(0.7%)、蜂巣炎(1.4%)、感染性関節炎（0.5%）、敗血症（0.6%）、非結核性抗酸菌症(0.4%)、結核（0.1%）、ニューモシスチス肺炎（0.3%）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。[1.1、2.1、2.3、8.4、8.5、8.10、9.1.1、9.1.3参照]

11.1.3 間質性肺炎（0.5%）

関節リウマチ患者では、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、CT及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

11.1.4 腸管穿孔（0.2%）

本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.6参照]

11.1.5 無顆粒球症（0.1%未満）、**白血球減少**（4.5%）、**好中球減少**（1.6%）、**血小板減少**（2.1%）

[9.1.7参照]

11.1.6 心不全（0.2%）

[8.9、9.1.8参照]

11.1.7 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[9.3、10.2、15.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満
抵抗機構	ヘルペスウイルス感染	インフルエンザ、口腔カンジダ症、耳下腺炎、創傷感染	
呼吸器	上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕(10.7%)、気管支炎、咽喉頭疼痛	咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎、鼻漏、胸膜炎、喀血、喘息、咽頭不快感、咽頭紅斑、鼻閉、鼻出血	気管支拡張症
代謝	コレステロール増加（4.9%）、トリグリセリド増加、高脂血症、高コレステロール血症、LDL増加	LDH上昇、HDL増加、高トリグリセリド血症、血中尿酸増加、CK上昇、総蛋白減少、糖尿病増悪、血中カリウム減少、血糖増加、血中リン増加、血清フェリチン減少	血中リン減少、血中カルシウム減少
肝臓	肝機能異常、ALT上昇、AST上昇	γ-GTP上昇、ビリルビン増加、Al-P上昇、脂肪肝、胆石症	
循環器	高血圧	血圧上昇、血圧低下、動悸、T波逆転、T波振幅減少、上室性期外収縮、心室性期外収縮	ST部分上昇、ST部分下降、T波振幅増加
血液・凝固		リンパ球数減少、貧血、白血球数増加、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ節炎、リンパ節腫脹、好中球数増加、赤血球数減少	ＴＡＴ増加
消化器	口内炎、下痢、胃腸炎、腹痛	悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感、口唇炎、腹部膨満、食欲不振、胃・腸ポリープ、逆流性食道炎、痔核、消化不良、舌炎、胃潰瘍、急性膵炎	口渇
		歯周病、齲歯、歯痛	
精神神経	頭痛	浮動性めまい、感覚減退、不眠症、末梢性ニューロパシー	
耳		中耳炎、眩暈、突発難聴、外耳炎、耳鳴	耳不快感

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満
眼		結膜炎、麦粒腫、眼乾燥、結膜出血、霰粒腫、白内障、眼瞼炎	硝子体浮遊物、網膜出血
皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、瘙痒症、白癬、皮膚感染	爪感染、蕁麻疹、紅斑、皮膚潰瘍、皮下出血、嵌入爪、ざ瘡、皮膚乾燥、水疱、角化症、脱毛症、皮膚嚢腫	
筋・骨格		関節痛、背部痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、四肢痛、骨粗鬆症、骨密度減少、頚部痛、若年性関節炎増悪	
泌尿器		膀胱炎、尿路感染、BUN増加、尿中赤血球陽性、腎盂腎炎、尿糖、尿蛋白、腎結石、NAG増加、頻尿	尿中白血球陽性
生殖器		腟感染、性器出血	子宮頚管ポリープ
その他	膿瘍、発熱	浮腫、倦怠感、免疫グロブリンG減少、胸痛、胸部不快感、季節性アレルギー、CRP増加、悪寒、潮紅、アレルギー性鼻炎、気分不良、ほてり、注射部位反応〔紅斑、腫脹、血腫、疼痛、静脈炎、発疹等〕、血栓性静脈炎、DNA抗体陽性[注1)]、体重増加、抗核抗体陽性[注1)]	リウマチ因子陽性、発汗障害

注1）関節リウマチ第Ⅲ相2試験でのDNA抗体の推移は、217例において陰性化10例（4.6%）、陽性化0例である。抗核抗体の推移は216例において陰性化24例（11.1%）、陽性化18例（8.3%）である。

注2）副作用の発現頻度は製造販売後調査を含む。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を与えないこと。本剤はポリソルベートを含有しているので、泡立ちやすい。

14.1.2 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.1.3 希釈方法

本剤の各バイアル中のトシリズマブ濃度は20mg/mLである。患者の体重から換算した必要量を体重25kg以下の場合は50mL、25kgを超える場合は100～250mLの日局生理食塩液に加え、希釈する。

<<体重あたりの換算式>>

$$\text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）} \times 8\ (\text{mg/kg})^{注)}}{20\ (\text{mg/mL})}$$

注）悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群患者で体重30kg未満の場合は12mg/kgとする。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用い独立したラインにて投与すること。

14.2.2 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.3 投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を速め1時間程度で投与する。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある（国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ：601例中18例（3.0%）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19例中1例（5.3%）、全身型若年性特発性関節炎：128例中11例（8.6%）［以上、効能追加時］、キャッスルマン病：35例中1例（2.9%）［承認時］）。

15.1.2 本邦において、本剤と抗リウマチ薬（DMARD）との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が本剤単剤療法時に比べてDMARD併用療法時で高かった。基準値の3倍を超えるALTあるいはAST上昇の発現頻度は、DMARD併用療法：本剤8mg/kg+DMARD群103/1582例（6.5%）、プラセボ+DMARD群18/1170例（1.5%）、単剤療法：本剤8mg/kg群6/288例（2.1%）、MTX単剤群14/284例（4.9%）で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。［9.3、10.2、11.1.7参照］

15.1.3 国内の臨床試験では2.9年（投与期間0.1～8.1年の中央値）まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では4.6年（投与期間0.0～5.8年の中央値）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.4 関節リウマチを対象とした本剤の海外臨床試験において、本剤8mg/kg投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重100kgを超える患者群で高い傾向が認められたため、海外における1回投与量の上限は800mgとされている。

15.1.5 関節リウマチを対象とした海外臨床試験において、本剤との因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。

15.1.6 海外の関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験における悪性腫瘍の発現率は、本剤投与群では1.60/100人・年（95%信頼区間：1.04-2.37、投与期間の中央値：0.5年、被験者数：2,644例、延べ投与：1,560人・年）、比較対照薬投与群（メトトレキサートあるいはDMARD）では1.48/100人・年（95%信頼区間：0.74-2.65、投与期間の中央値：0.5年、被験者数：1,454例、延べ投与：743人・年）であった。二重盲検比較試験を含む海外長期継続投与試験における悪性腫瘍の発現率は、1.62/100人・年（投与期間の中央値：4.6年、被験者数：4,009人、延べ投与：14,994人・年）であった[2)]（外国人データ）。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（マウス）において、gp130を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている[3)]。gp130を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6もその一つである。本薬はIL-6の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。

15.2.2 本薬はヒトとカニクイザルのIL-6レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットのIL-6レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。

15.2.3 ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、IL-6が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告されていることから[4)-6)]、ヒト肝細胞にIL-6をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPsの発現に変化は認められなかった[7)]。また、炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生によりCYPsの発現が抑制されているとの報告がある[8),9)]。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後にIL-6阻害に伴ってCYP3A4、CYP2C19及びCYP2D6発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰のIL-6によって抑制されていたCYPsの発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない[10)]。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

〈健康成人〉

16.1.1 単回投与

健康成人男性5例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0mg/kg[注1)]を単回投与した（1時間点滴静注）。C_{max}は投与量に比例して上昇したものの、投与量の増加に伴ってCL_{total}は減少し、$t_{1/2}$及びMRTが延長したことから、トシリズマブの体内動態に非線形性が認められた[11)]。

表1　単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
0.15	2.4±0.6	11±6	17±16	3.8±2.3	25±22	63.4±16.6
0.50	8.5±1.2	285±73	33± 4	1.3±0.2	47± 5	58.4± 7.1
1.0	19.5±2.7	1009±222	49± 5	0.8±0.1	69± 8	57.3±10.9
2.0	37.6±8.8	2532±569	74± 9	0.6±0.2	107±16	65.9± 8.3

（例数：5、平均値±SD）

注1）本剤の承認用量は、1回8mg/kg（ただし、体重30kg未満の悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群は1回12mg/kg）である。

〈関節リウマチ〉

16.1.2 単回投与

関節リウマチ患者31例を対象に、8mg/kgを単回投与した（1時間点滴静注）。血清中トシリズマブ濃度を図1に示した。このときの薬物動態パラメータはAUC_{last}= 19852±5749μg・hr/mL（平均値±SD、以下同様）、$t_{1/2}$= 133±25.7hr、CL_{total}=0.4±0.1mL/hr/kg及び$V_{d,ss}$= 78.5±16.8mL/kgであった[12)]。

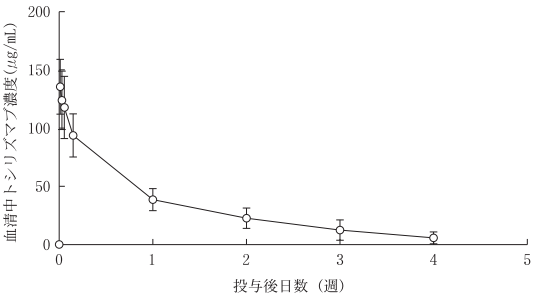


図1　関節リウマチ患者における単回投与時の血清中トシリズマブ濃度推移（平均値±SD）

16.1.3 反復投与

(1) 第Ⅰ/Ⅱ相試験（用量相関性の検討）

関節リウマチ患者15例（1群5例）を対象に、2、4あるいは8mg/kg[注1)]を2週間隔にて投与した（2時間点滴静注）。CL_{total}は投与量の増加にともなって減少し、$t_{1/2}$は延長したことから非線形性の体内動態が認められた[13)]。

表2　関節リウマチ患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与回数	投与量 (mg/kg)	C_{1hr} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
1	2	43.6±10.1	3440± 823	74±18	0.5±0.2	107±25	55.0±13.0
	4	49.0±12.6	4663±2185	97±50	0.9±0.5	138±68	102±24.0
	8	82.5±32.4	10661±4070	160±34	0.6±0.2	227± 46	137±31.6
3	2	27.9±12.3	3014±1070	87±18	0.5±0.1	140±26	70.7±13.5
	4	49.5±10.1	6035±3200	140±71	0.7±0.5	204±105	98.5±14.6
	8	129.9±48.1	19939±8900	242±71	0.3±0.1	343±105	90.9±29.9

（例数：4-5、平均値±SD）

(2) 第Ⅲ相試験

関節リウマチ患者157例を対象に、8mg/kgを4週間隔で13回投与した（1時間点滴静注）。血清中トシリズマブ濃度は初回投与以降上昇し、血清中トシリズマブ投与直前値は3回目投与4週間後（初回投与12週後、平均値±SD以下同様）で9.8±7.5μg/mL、6回目投与4週間後（初回投与24週間後）で12.3±8.6μg/mLであり、初回投与20週後以降ほぼ一定の値で推移した[14)]。

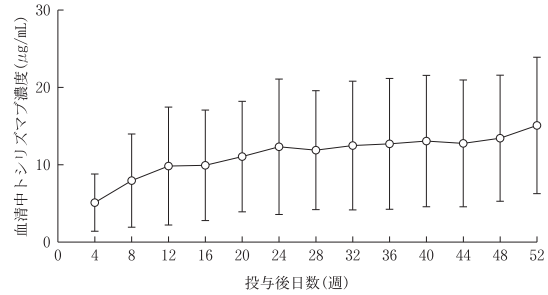


図2　関節リウマチ患者における反復投与時の血清中トシリズマブ濃度（投与直前値）推移（平均値±SD）

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

16.1.4 反復投与

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者19例（3-19歳、中央値12歳）を対象に、8mg/kgを4週間隔で3回投与した（1時間点滴静注）。初回投与後の血清中トシリズマブ薬物動態パラメータの比較を表3に示した。7歳未満の群で血清中トシリズマブの消失速度の大きい症例が認められた[15)]。

表3　多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

年齢	C_{1hr} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
3-7未満	107.8±15.0	12970±2511	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
7-15未満	158.6±34.4	20878±5328	99±12	0.3±0.0	150± 9	48.0± 7.0
15以上	158.1±36.2	25954±6157	143±43	0.3±0.1	200±49	60.5±12.2
全例	145.0±37.5	25275±6722	123±41	0.3±0.1	178±46	58.3±13.9

（平均値±SD、N.A.：算出せず）

（3-7歳未満：C_{1hr}及びAUC_{last}：n=5、7-15歳未満：C_{1hr}及びAUC_{last}：n=7、その他のパラメータ：n=4、15歳以上：n=7）

〈全身型若年性特発性関節炎〉

16.1.5 反復投与

全身型若年性特発性関節炎患者（2-19歳、中央値8歳）を対象に、8mg/kgを2週間隔で3回反復投与し（1時間点滴静注）、その後有効性の認められた被験者を対象に6回（合計9回、初回投与後18週間）投与を行った。

初回投与後及び3回目投与後の血清中トシリズマブ薬物動態パラメータを表4に示した。7歳未満の群で血清中トシリズマブの消失速度の大きい症例が認められた。

血清中トシリズマブ濃度推移は初回投与8週から14週の範囲で定常状態となったと考えられ、血清中トシリズマブ濃度（投与直前値）は57.4μg/mL（初回投与18週後、例数：13）であった。

低体重、低身長及び低年齢のいずれかの因子を有する患者において、血清中トシリズマブ濃度の消失速度が大きくなることがあった[16)]。

表4　全身型若年性特発性関節炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

年齢	投与回数	C_{1hr} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
2-7未満	1	142.8±31.6	17677±5193	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	171.7±51.2	23706±9704	100±38	0.3±0.1	155±60	45.4±7.6
7-15未満	1	176.7±48.5	24701±7611	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	239.8±70.2	35333±11668	127±26	0.2±0.2	188±49	43.0±17.5
15以上	1	166.0±31.8	23653±3571	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	214.0±40.0	33336±8115	139±30	0.2±0.0	249±21	43.6±11.2

（平均値±SD、N.A.：算出せず）

（2-7歳未満：n=19-23、7-15歳未満：n=25-28、15歳以上：n=4-5）

〈キャッスルマン病〉

16.1.6 反復投与

キャッスルマン病患者28例を対象に、8mg/kgを2週間隔で8回反復投与した（1時間点滴静注）。

血清中トシリズマブ濃度は8回目投与直前値で36.6±17.5μg/mLであり、初回投与以降上昇していた。初回投与後6回目投与まで$t_{1/2}$及びMRTは延長したが、投与6回目以降はほぼ一定の値を示した[17)]。

表5　キャッスルマン病患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与回数	C_{1hr} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
8	1	112.9±24.7	13092±3254	99.7±17.1	0.6±0.2	145±26.8	80.1±15.0
	8	192.3±38.7	28423±7410	139±37.4	0.2±0.1	205±54.2	46.8± 8.8

（例数：26-28、平均値±SD）

〈成人発症スチル病〉

16.1.7 反復投与

成人発症スチル病患者に、8mg/kgを2週間隔で反復投与した（1時間点滴静注）。血清中トシリズマブ濃度は初回投与後10週投与直前値で56.0±27.6μg/mLを示し、10週以降はほぼ一定の値を示した[18]。

表6　成人発症スチル病患者における反復投与時の血清中トシリズマブ濃度

時点	2週	4週	6週	8週	10週	12週
C_{min} (μg/mL)	15.4±8.2 (n=13)	15.7±19.4 (n=13)	29.3±29.6 (n=11)	40.8±25.6 (n=10)	56.0±27.6 (n=9)	57.2±28.1 (n=9)

（平均値±SD）

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉

16.1.8 反復投与

キメラ抗原受容体遺伝子導入T細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群43例（日本人1例）を対象に、体重30kg以上の場合は8mg/kg、30kg未満の場合は12mg/kgを投与した（1時間点滴静注）。初回投与時の血清中トシリズマブ濃度のC_{max}は43.2～210μg/mL（日本人：122μg/mL）であった[19]。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

16.1.9 1回又は2回投与

SARS-CoV-2による肺炎患者を対象に、標準治療併用下においてトシリズマブ8mg/kgを1-2回点滴静注した（1回投与につき1時間点滴静注）。血清中トシリズマブ薬物動態パラメータを表7に示した[20]。

表7　SARS-CoV-2による肺炎患者における薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{total} (L/hr)	MRT (hr)	$V_{d,ss}$ (L)
8mg/kg 1回投与	160± 27.1	18700± 6090	140± 59.6	0.0285± 0.00833	195± 64.8	5.22± 1.17
8mg/kg 2回投与	254± 54.3	42400± 18000	177± 101	N.A.	264± 124[注2]	N.A.

（平均値±SD、N.A.：算出せず）

（1回投与：n=37-41、2回投与：n=6-7）

注2）2回投与分の血清中トシリズマブ濃度から求めた。

16.5 排泄

健康成人男性5例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0mg/kg[注1]を1時間点滴静注したとき、いずれの投与量においてもトシリズマブは尿中に排泄されず、トシリズマブの主消失クリアランスは腎外クリアランスであることが示された[11]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート8mg/週+トシリズマブプラセボ（プラセボ群）及びメトトレキサートプラセボ+トシリズマブ8mg/kg/4週（本剤投与群）を24週間投与した二重盲検比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった[21]。

・症状の緩和

最終観察時のACR基準[#1]20%改善頻度は、プラセボ群25.0%に対し、本剤投与群で80.3%と有意に高かった（P<0.001）。

#1：アメリカリウマチ学会（ACR）の臨床的改善の評価基準

表1　ACR基準20%改善頻度

	プラセボ[注1]	トシリズマブ	P値
例数	64	61	
ACR20	25.0%	80.3%	<0.001

注1）メトトレキサート8mg/週投与

・日常生活動作（ADL）の改善

投与前から最終観察時までの日常生活動作（ADL）の改善をMHAQスコア（活動制限と介護の必要性等を評価する指標）で評価した結果、プラセボ群0.01に対し、本剤投与群で0.32と有意に改善した（P<0.001）。なお、MCID（minimum clinically important differences）として定義される0.22を超えて改善を示した症例は、プラセボ群34.4%に対し、本剤投与群で67.2%であり、本剤投与群で有意に多かった（P<0.001）。

副作用発現頻度は、61例中50例（82.0%）であった。主な副作用は、血中コレステロール増加22例（36.1%）、LDL増加17例（27.9%）、血中トリグリセリド増加10例（16.4%）、鼻咽頭炎7例（11.5%）、口内炎5例（8.2%）、LDH増加4例（6.6%）、HDL増加4例（6.6%）、高脂血症4例（6.6%）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相無作為割付群間比較試験

DMARDあるいは免疫抑制剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、トシリズマブ8mg/kg/4週投与又は既存治療（DMARDあるいは免疫抑制剤の治療）を52週間継続する無作為割付群間比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった[22]。

・関節の構造的損傷の防止

投与前から52週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果を下表に示す。Totalスコアにおいて、既存治療で6.12悪化したのに対して、本剤投与群は2.34であり、有意に関節破壊の進行が抑制された（P=0.001）。

表2　投与52週後のModified Sharp法による各スコアの変化量

	既存治療	トシリズマブ	P値
例数	143	157	
骨びらん	3.21（1.0）	0.85（0.0）	<0.001
関節裂隙狭小化	2.91（1.0）	1.49（0.0）	0.024
Total	6.12（2.5）	2.34（0.5）	0.001

（　）内は中央値

副作用発現頻度は，157例中139例（88.5%）であった。主な副作用は、血中コレステロール増加60例（38.2%）、鼻咽頭炎47例（29.9%）、LDL増加41例（26.1%）、血中トリグリセリド増加20例（12.7%）、ALT増加17例（10.8%）、AST増加14例（8.9%）、下痢11例（7.0%）、γ-GTP増加11例（7.0%）、好中球数減少10例（6.4%）、白血球数減少10例（6.4%）、発疹9例（5.7%）、爪囲炎9例（5.7%）であった。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者19例を対象に、トシリズマブ8mg/kgを4週間隔で3回投与した。最終観察時のJIA基準[#2]30%、50%、70%改善頻度はそれぞれ、94.7%、94.7%、57.9%であり、原疾患の著明な改善が認められた[23]。

#2：Giannini等[24]により提唱された若年性特発性関節炎（JIA）に対する薬効評価であり標準的な評価基準

副作用発現頻度は、19例中13例（68.4%）であった。副作用は、上気道感染5例（26.3%）、鼻咽頭炎4例（21.1%）、下痢2例（10.5%）、扁桃炎、上気道の炎症、口唇炎、悪心、口内炎、湿疹、発疹、蕁麻疹、尿中血陽性、リンパ球数減少がそれぞれ1例（5.3%）であった。

〈全身型若年性特発性関節炎〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

全身型若年性特発性関節炎患者56例を対象としてトシリズマブ8mg/kgを2週間隔で3回反復投与するオープン期間にて、JIA基準[#2]30%以上の改善を示し、かつCRPが0.5mg/dL未満に改善した解析対象患者43例を対象に、二重盲検比較試験にてトシリズマブ群20例あるいはプラセボ群23例として2週間隔で6回投与し、JIA基準30%以上の改善、かつCRPが1.5mg/dL未満の改善の維持率及び維持期間を比較した。その結果、トシリズマブ群の効果維持率は80.0%であり、プラセボ群（17.4%）に比べて有意に高かった（P<0.001）。また、効果維持期間もトシリズマブ群の方がプラセボ群に比べて有意に長かった（P<0.001）[25]。

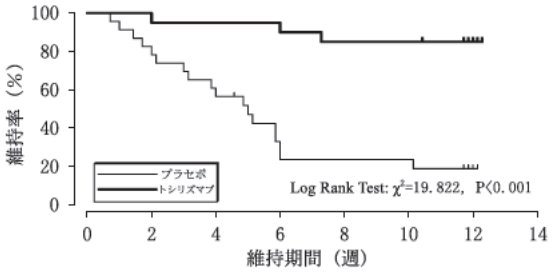


図　効果維持率の推移（Kaplan-Meier曲線）

副作用発現頻度は、56例中53例（94.6%）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎15例（26.8%）、ALT増加13例（23.2%）、上気道感染が11例（19.6%）、AST増加8例（14.3%）、血中コレステロール増加8例（14.3%）、咽頭炎7例（12.5%）、胃腸炎6例（10.7%）、嘔吐6例（10.7%）、リンパ球数減少6例（10.7%）であった。

〈キャッスルマン病〉

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

(1) 第一段階

キャッスルマン病患者7例を対象として同一患者内での漸増法にて2、4、8mg/kg[注2)]と増量し（各用量ともに2週間隔にて3回反復投与）、各用量での有効性を検討した。その結果、CRP等の炎症マーカーは、2、4mg/kgでは各投与1週後で低下したものの2週後には再び上昇した症例もみられた。8mg/kgではほとんどの症例は投与期間を通じて低下傾向が持続した[26)]。

注2）キャッスルマン病の承認用量は、1回8mg/kgである。

(2) 第二段階

キャッスルマン病患者28例を対象として8mg/kgを2週間隔で8回反復投与した。その結果、炎症マーカー（CRP、フィブリノーゲン、ESR）、全身倦怠感（Visual Analog Scaleによる評価）、貧血状態（Hb）、低アルブミン血症等が、初回投与後より投与期間を通じて有意に改善した[26)]。

表3　有効性評価項目の推移（第二段階）

項　目	投与前	投与6週後	投与16週後
CRP（mg/dL）	8.7±5.0	1.2±1.7**	0.9±2.0**
フィブリノーゲン（mg/dL）	639±188	356±149**	317±138**
ESR（mm/hr）	114±34	63±36**	48±40**
全身倦怠感（0-100mm）	29.9±22.8	17.4±17.2*	17.7±16.5**
Hb（g/dL）	9.2±2.3	11.6±1.9**	12.0±2.1**
アルブミン（g/dL）	2.7±0.5	3.6±0.5**	3.7±0.5**

＊：p<0.05、＊＊：p<0.01、対応のある t検定（例数：24-28、平均値±SD）

(3) 継続投与試験

第一段階、第二段階において検討されたキャッスルマン病患者のうち33例を対象として、原則8mg/kgを2週間隔で長期継続投与（最長1568日、平均1191日）した結果、炎症マーカーをはじめとして治療効果が維持された。

なお、治療効果の維持が不十分であった7例では、投与間隔の短縮（最短1週間隔まで）により炎症マーカーの改善が認められた[27)]。

副作用発現頻度は、35例中33例（94.3%）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎28例（80.0%）、発疹11例（31.4%）、瘙痒症10例（28.6%）、好中球数減少9例（25.7%）、口腔咽頭痛8例（22.9%）、下痢7例（20.0%）、背部痛7例（20.0%）、倦怠感7例（20.0%）、血中トロンビン異常7例（20.0%）、血中トリグリセリド増加7例（20.0%）であった。

〈成人発症スチル病〉

17.1.6 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

(1) 二重盲検期間（12週間）

副腎皮質ステロイドに対して効果不十分な成人発症スチル病患者26例を対象としてトシリズマブ8mg/kg又はプラセボを2週間隔で投与した。4週時のACR基準50%改善頻度はトシリズマブ投与群で61.5%（8/13例）、プラセボ群で30.8%（4/13例）であった（P＝0.238、Fisherの正確検定）。また、12週時のステロイド20%減量達成率（ACR基準50%改善かつ発熱が認められず、かつ副腎皮質ステロイドの投与量をベースラインから20%以上減量できた被験者の割合）はトシリズマブ投与群61.5%（8/13例）、プラセボ群23.1%（3/13例）であった[28)]。

(2) 非盲検期間（40週間）

二重盲検期間終了後、非盲検下で全例にトシリズマブ8mg/kgを原則2週間隔で投与した。非盲検期間終了時のステロイド5mg/日以下達成率（ACR基準50%改善かつ発熱が認められず、かつ副腎皮質ステロイドの投与量が5mg/日以下の被験者の割合）はトシリズマブ投与群で45.5%（5/11例）、プラセボからトシリズマブに切り替えた群で 81.8%（9/11例）であった。二重盲検期間開始時及び非盲検期間終了時の副腎皮質ステロイド投与量（平均値±標準偏差、例数）は、トシリズマブ群では23.0±16.2mg/日（13例）及び6.4±5.1mg/日（11例）、プラセボからトシリズマブに切り替えた群では32.5±20.4mg/日（13例）及び3.3±2.4mg/日（11例）であり、それぞれ減少した[28)]。

副作用発現頻度は、安全性解析対象症例27例中23例（85.2%）であった。主な副作用は、上気道感染13例（48.1%）、白癬5例（18.5%）、発疹3例（11.1%）、脂質異常症3例（11.1%）、胃腸炎3例（11.1%）、歯周病3例（11.1%）、肝機能異常3例（11.1%）等であった。

〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉

17.1.7 国際共同第Ⅱ相試験

3歳（スクリーニング時）～21歳（初診時）の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に対して、チサゲンレクルユーセルを投与する非盲検非対照試験を実施した。チサゲンレクルユーセルの輸注を受けた75例のうち、重症度が高いサイトカイン放出症候群（CRS）を発症した28例（日本人1例）に、体重30kg未満の患者にはトシリズマブ12mg/kg、体重30kg以上の患者にはトシリズマブ8mg/kg（最大800mgまで）を単剤又は副腎皮質ステロイド等との併用で投与し、症状の改善が認められない場合は、最大3回まで反復投与した。その結果、トシリズマブが投与された28例全例（100.0%）が回復した。トシリズマブ投与からCRS回復判断時点までの期間の中央値［95%信頼区間（CI)］は、5.0（4.0、7.0）日（最小値～最大値：2～29日）であった。CRSの回復は、24時間以上平熱が持続し、昇圧薬服用の必要がないと判断した期間が24時間以上持続した時点と定義した。

28例におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS[#3]22例（78.6%）、発熱、AST増加、好中球数減少、低カリウム血症各8例（28.6%）、ALT増加、急性腎障害、低酸素症、高血圧各7例（25.0%）、貧血、腹痛、嘔吐、血中ビリルビン増加、白血球数減少、高血糖、低カルシウム血症、頭痛、低血圧各6例（21.4%）等であった[29)]。

17.1.8 国際共同第Ⅱ相試験

18歳以上の再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫成人患者に対して、チサゲンレクルユーセルを投与する非盲検非対照試験を実施した。チサゲンレクルユーセルの輸注を受けた111例のうち、重症度が高いCRSを発症した16例にトシリズマブ8mg/kg（最大800mgまで）[#4]を単剤又は副腎皮質ステロイド等との併用で投与し、症状の改善が認められない場合は、最大2回まで反復投与した。その結果、トシリズマブが投与された16例のうち、15例（93.8%）が回復、1例が疾患進行による死亡のための評価打ち切りであった。トシリズマブ投与からCRS回復判断時点までの期間の中央値（95%CI）は、6.0（3.0、7.0）日（最小値～最大値：2～14日）であった。

16例におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS[#3]、低血圧各9例（56.3%）、血小板数減少8例（50.0%）、急性腎障害、貧血各6例（37.5%）、下痢、白血球数減少各5例（31.3%）、血中クレアチニン増加、高血糖、低リン酸血症、全身性浮腫、末梢性浮腫、血中フィブリノゲン減少、好中球数減少各4例（25.0%）等であった[29)]。

＃3：有害事象のCRSは、再発又は難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の国際共同第Ⅱ相試験の1例を除き、トシリズマブ初回投与日前に発現したCRSが継続している中で重症度の変化により有害事象として報告された事象及びトシリズマブ初回投与日のトシリズマブ投与前に発現した事象であった。

＃4：トシリズマブの用量について、体重30kg以上は1回8mg/kg、体重30kg未満は1回12mg/kgを投与することと規定されていたが、試験に組み入れられた患者はいずれも体重30kg以上の患者であり、1回8mg/kgが投与された。

17.1.9 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

再発又は難治性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対して、エプコリタマブ（遺伝子組換え）を投与する非盲検非対照試験を実施した。用量漸増パート又は用量拡大パートにおいてエプコリタマブの投与を受けた66例中、CRSは57例に発現し、うち18例にトシリズマブ[#5]を投与（副腎皮質ステロイド等との併用も可）した。その結果、トシリズマブが投与された有効性解析対象の15例全例

（100.0%）が回復した。トシリズマブ投与からCRS[#6]回復判断時点までの期間の中央値（95%CI）は、2.0（2.0、3.0）日（最小値～最大値：1.0～7.0日）であった。

トシリズマブの投与回数の内訳は、1回が10例（66.7%）、2回が3例（20.0%）、4回以上が2例（13.3%）であった。

安全性解析対象症例15例におけるトシリズマブ投与日以降に認められた主な有害事象は、CRS12例（80.0%）[#7]、好中球数減少6例（40.0%）、AST増加4例（26.7%）、リンパ球数減少4例（26.7%）、低カリウム血症4例（26.7%）、注射部位紅斑3例（20.0%）、ALT増加3例（20.0%）、血小板数減少3例（20.0%）、白血球数減少3例（20.0%）等であった[30]。

#5：トシリズマブの用法・用量について、①CRS管理ガイダンス（Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625-38）（1回8mg/kg（最大800mg）、8時間以上経過後にトシリズマブを適宜再投与する（24時間で最大2回まで））及び②腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うCRSに係る承認された用法・用量（体重30kg未満の患者には1回12mg/kg、体重30kg以上の患者には1回8mg/kgを投与）を参考に決定され、実際の投与量は7.3～8.5mg/kgであった。

#6：トシリズマブ投与に至った初回のCRS

#7：トシリズマブ初回投与日のトシリズマブ投与前に認められた事象及びトシリズマブの投与を行ったCRSが回復した後の次回以降のエプコリタマブの投与後に認められた事象を除くと、CRSが発現した症例は2例であった。

〈SARS-CoV-2による肺炎〉

17.1.10 国内試験

18歳以上のSARS-CoV-2による肺炎患者を対象として標準治療併用下においてトシリズマブ8mg/kg（最大800mgまで）を最大2回投与する（初回投与後8-24時間後に症状の悪化又は改善が認められない場合に1回追加投与可能）国内単群試験を実施した。本試験の主な選択・除外基準は表4のとおりであった。

表4　主な選択・除外基準

選択基準	・いずれかの検体（呼吸器、血液、尿、便、その他の体液等）でPCR陽性が確認され、胸部X線又はCTスキャンにより確認されたSARS-CoV-2による肺炎で入院した患者 ・SpO_2が93%以下又はPaO_2/FiO_2が300mmHg未満
除外基準	・AST又はALTが基準値上限の10倍超 ・好中球数が1,000/μL未満 ・血小板数が50,000/μL未満 ・妊婦又は授乳婦

主要評価項目であった投与開始28日時点の7カテゴリ順序尺度[#8]を用いて評価した臨床状態の結果は表5のとおりであった。

表5　7カテゴリ順序尺度を用いて評価した臨床状態

7カテゴリ順序尺度	48例	
	ベースライン（1日目）	28日目
1	0	35（72.9）
2	4（8.3）	3（6.3）
3	29（60.4）	2（4.2）
4	8（16.7）	0
5	6（12.5）	3（6.3）
6	1（2.1）	0
7	0	5（10.4）

例数（%）

副作用発現頻度は、安全性解析対象症例48例中15例（31.3%）であった。主な副作用は、AST増加6例（12.5%）、ALT増加6例（12.5%）等であった[31]。

#8：7カテゴリ順序尺度（1：退院又は退院待機状態、2：ICU以外の病棟に入院中で酸素投与が不要、3：ICU以外の病棟に入院中で酸素投与が必要、4：ICU又はICU以外の病棟に入院中で非侵襲的換気又は高流量酸素が必要、5：ICUに入院中で挿管及び人工呼吸器が必要、6：ICUに入院中でECMOが必要あるいは人工呼吸器及び臓器補助の追加が必要、7：死亡）

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は*in vitro*において、可溶性及び膜結合性 IL-6レセプターに結合してそれらを介したIL-6の生物活性の発現を抑制した[32]。また、本薬は、カニクイザルに投与されたヒトIL-6の活性発現を抑制した[33]。

18.2 関節炎抑制・改善作用

本薬は、カニクイザルコラーゲン誘発関節炎において、関節炎発症前からの投与により関節腫脹の発現を抑制するとともに、関節炎発症後の投与により関節の腫脹を改善した[34),35]。

18.3 IL-6トランスジェニックマウスでの病態発現抑制作用

抗マウスIL-6レセプター抗体は、IL-6トランスジェニックマウスでの貧血状態、蛋白尿、高γグロブリン血症等の所見の発現を抑制し、生存日数を延長させた[36]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トシリズマブ（遺伝子組換え）
（Tocilizumab（Genetical Recombination））（JAN）

分子式：軽鎖（$C_{1033}H_{1606}N_{278}O_{337}S_6$）
重鎖（$C_{2181}H_{3398}N_{582}O_{672}S_{15}$：主成分）

分子量：約148,000

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸447、448（主成分）又は449個の重鎖2分子からなる糖蛋白質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

〈アクテムラ点滴静注用80mg〉

4mL×1バイアル

〈アクテムラ点滴静注用200mg〉

10mL×1バイアル

〈アクテムラ点滴静注用400mg〉

20mL×1バイアル

23．主要文献

1）RECOVERY Collaborative Group. Lancet. 2021;397:1637-45.
2）社内資料：海外臨床試験（点滴静注用製剤）における悪性腫瘍発現頻度
3）Hirota H, et al. Cell. 1999;97:189-98.
4）Abdel-Razzak Z, et al. Mol Pharmacol. 1993;44:707-15.
5）Muntané-Relat J, et al. Hepatology. 1995;22:1143-53.
6）Pascussi JM, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2000;274:707-13.
7）肝組織を用いた代謝薬物相互作用試験（2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.1.1）
8）Rivory LP, et al. Br J Cancer. 2002;87:277-80.
9）Warren GW, et al. J Interferon Cytokine Res. 2001;21:821-6.
10）寺尾公男，他．臨床薬理．2007;38（Suppl）:S236.
11）健康成人を対象とした単回投与試験（MRA001JP）における薬物動態（2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.3）
12）関節リウマチ患者を対象とした薬物相互作用試験（MRA220JP）における薬物動態（2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.5）
13）関節リウマチ患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（MRA002JP）における薬物動態の非線形性に関する考察（2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.1）
14）関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相無作為割付比較試験（MRA012JP）における薬物動態（2008年04月16日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.4）
15）社内資料：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する臨床薬理
16）社内資料：全身型若年性特発性関節炎患者に対する臨床薬理
17）社内資料：キャッスルマン病患者を対象とした第Ⅱ相試験での薬物動態
18）社内資料：成人発症スチル病患者での血清中トシリズマブ濃度推移
19）社内資料：サイトカイン放出症候群患者における薬物動態（チサゲンレクルユーセル）
20）社内資料：SARS-CoV-2による肺炎患者における薬物動態
21）Nishimoto N, et al. Mod Rheumatol. 2009;19:12-9.
22）Nishimoto N, et al. Ann Rheum Dis. 2007;66:1162-7.
23）多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する第Ⅲ相試験（MRA318JP試験）（2008年4月16日承認、申請資料概要2.7.3.2.1）
24）Giannini EH, et al. Arthritis Rheum. 1997;40:1202-9.
25）Yokota S, et al. Lancet. 2008;371:998-1006.

26）社内資料：キャッスルマン病患者に対する第Ⅱ相試験
（MRA005JP試験）
27）社内資料：キャッスルマン病患者に対する第Ⅱ相継続投与試験
（MRA006JP試験）
28）社内資料：成人発症スチル病患者に対する第Ⅲ相試験（医師主導）
29）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（チサゲンレクルユーセル）
30）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（エプコリタマブ）
31）社内資料：SARS-CoV-2による肺炎患者に対する第Ⅲ相試験
（JA42434試験）
32）Mihara M, et al. Int Immunopharmacol. 2005;5:1731-40.
33）Shinkura H, et al. Anticancer Res. 1998;18:1217-21.
34）Mihara M, et al. Clin Immunol. 2001;98:319-26.
35）Uchiyama Y, et al. Biol Pharm Bull. 2008;31:1159-63.
36）Katsume A, et al. Cytokine. 2002;20:304-11.

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
FAX：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

キネレット皮下注 100 mg シリンジ

＜アナキンラ（遺伝子組換え）＞

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

※この添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

略語・略号一覧.....3
1.8　添付文書（案）.....4
1.8.1　添付文書（案）.....4
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠.....17
1.8.2.1　効能又は効果（案）.....17
1.8.2.2　設定根拠.....17
1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）.....19
1.8.2.4　設定根拠.....19
1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠.....20
1.8.3.1　用法及び用量（案）.....20
1.8.3.2　設定根拠.....20
1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）.....22
1.8.3.4　設定根拠.....22
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....24

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACR30	An improvement of ≥30% from baseline in at least 3 of any 6 variables of the ACR core set listed below, with no more than 1 of the 6 variables worsening by >30% from baseline. • Physician global assessment of disease activity (VAS) • Patient/parent global assessment of overall well-being (VAS) • Number of joints with active arthritis • Number of joints with limitation of motion • Assessment of physical function (CHAQ for sJIA patients/SHAQ for AOSD patients) • CRP (mg/L)	以下の ACR コアセット 6 項目のうち 3 項目以上でベースラインから 30%以上の改善、かつ、ベースラインから 30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下 • 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS） • 患者/親による全身状態の全般的評価（VAS） • 活動性関節炎がみられる関節の数 • 動きが制限される関節の数 • 身体機能の評価（sJIA 被験者には CHAQ/AOSD 被験者には SHAQ） • CRP（mg/L）
AOSD	Adult onset Still´s disease	成人発症スチル病
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance	-
CL_{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP450	Cytochrome P450	チトクローム P450
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IL-1	Interleukin-1	インターロイキン-1
MAS	Macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
mITT	Modified intent to treat	改変 Intent to treat
sJIA	Systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

添付文書案を以下に示す。

最新の添付文書を参照すること

2026年●月作成（第●版）

日本標準商品分類番号
876399

貯　　法：2～8℃に保存
有効期間：36ヵ月

承認番号	
販売開始	

劇薬、処方箋医薬品注）

インターロイキン1（IL-1）受容体拮抗薬
アナキンラ（遺伝子組換え）製剤

キネレット®皮下注100mg シリンジ

Kineret® for Subcutaneous Injection 100mg syringe

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。また、本剤投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2、2.2、8.1、8.2、8.6、9.1.1、11.1.1 参照］

1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［1.1、2.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1 参照］

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。［8.10 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又は大腸菌由来のタンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症の患者［感染症が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1 参照］

2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］　［8.3、9.1.2 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	キネレット皮下注 100mg シリンジ	
有効成分	1シリンジ（0.67 mL）中アナキンラ（遺伝子組換え）	100 mg
添加剤	1シリンジ（0.67 mL）中	
	無水クエン酸	1.29 mg
	塩化ナトリウム	5.48 mg
	エデト酸二ナトリウム	0.12 mg

	ポリソルベート 80	0.70 mg
	水酸化ナトリウム	適量

本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	キネレット皮下注 100mg シリンジ
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
性状	無色～白色の澄明な液であり、半透明～白色のタンパク質性粒子を含むことがある。
pH	約 6.5
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1

4. 効能又は効果

〇全身型若年性特発性関節炎

〇成人発症スチル病

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準、併用された薬剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］

5.2 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MAS を合併している患者では MAS に対する治療を優先させること。また、本剤投与中に MAS が発現した場合は、投与継続の可否を慎重に判断するとともに、速やかに MAS に対する適切な治療を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10 kg 以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。

体重 50 kg 以上：1 回 100 mg を、1 日 1 回

体重 50 kg 未満：体重 1 kg 当たり 1 回 2 mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1 kg 当たり 1 回最大 4 mg まで増量できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤による治療反応を初回投与 1 ヵ月後に評価し、全身症状が持続している場合は、用

量調整（16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の患者）や治療の継続の可否を検討すること。

7.2 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス値が 30mL/min 未満）又は末期腎不全患者（透析患者を含む）では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから、本剤の処方用量の隔日投与を検討すること。［9.2、16.6.1 参照］

7.3 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので、併用を避けること。

8. 重要な基本的注意

8.1 臨床試験において、上気道感染等の感染症が報告されており、重篤な感染症も報告されているため、本剤投与中は感染症の発現、再発及び増悪に十分注意すること。［1.1、1.2、2.2、8.2、9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 本剤により感染に対する炎症反応が抑制される可能性があるため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。［1.1、1.2、2.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］

8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線（レントゲン）検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は、結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。［2.3、9.1.2 参照］

8.4 本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、初回投与前、概ね投与 1 ヵ月後、及びその後本剤投与中は定期的に好中球数を測定すること。［9.1.3、11.1.2 参照］

8.5 本剤を含む IL-6 及び IL-1 阻害薬で治療されている全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者において、肺胞蛋白症、肺高血圧症、間質性肺疾患が報告されている。本剤と肺関連事象との関連性は明らかではないが、肺関連事象の発現には注意すること。

8.6 本剤を投与された患者において、悪性腫瘍が報告されている。本剤を含む抗 IL-1 製剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。［1.1 参照］

8.7 本剤投与中に急性肝不全を含む非感染性肝炎が報告されている。肝関連有害事象は、全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病やマクロファージ活性化症候群の悪化に関連することが知られており、その多くは本剤投与開始 1 ヵ月以内に発現している。本剤投与開始後は定期的に肝機能検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。［9.3、16.6.2 参照］

8.8 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、生ワクチンの接種は行わないこと。

8.9 抗リウマチ生物製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投

与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。［9.1.4 参照］

8.10 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法等について十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器等を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器等を廃棄する容器を提供すること。［1.3 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）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。［1.1、1.2、2.2、8.1、8.2、11.1.1 参照］

9.1.2 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

結核の診療経験がある医師に相談すること。結核を活動化させるおそれがある。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、本剤を投与すること。

・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

・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応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［2.3、8.3 参照］

9.1.3 好中球減少症の患者

感染症を発症するリスクが増大するおそれがある。［8.4、11.1.2 参照］

9.1.4 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）

最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。［8.9 参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス値が 30 mL/min 未満）又は末期腎不

全患者（透析患者を含む）
本剤の処方用量の隔日投与を検討すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［7.2、16.6.1 参照］

9.2.2 中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス値が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）
本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［7.2、16.6.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）
重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［8.7、16.6.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行は不明である。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、又は生後 8 カ月未満の乳児に対する安全性及び有効性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。一般に高齢者は生理機能が低下しているので注意すること。

10. 相互作用

本剤と他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。
代謝酵素チトクローム P450（CYP450）の発現は、IL-1 等の炎症性サイトカインにより抑制されているとの報告があり、本剤の IL-1 受容体拮抗作用により、CYP450 の発現が増加する可能性がある。CYP450 により代謝され、治療域が狭い薬剤（ワルファリンなど）と併用する場合には、これらの薬剤の効果や血中濃度に関するモニタリングを行い、必要に応じて投与量を調節すること。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
TNF-α 阻害剤 （エタネルセプト等）	重篤な感染症、好中球減少症の発現頻度の増加が認められているため、これらの薬剤と本剤との併用は行わないことが望ましい。	共に免疫抑制作用を有するため。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（頻度不明）

蜂巣炎、肺炎、骨及び関節の感染症、サイトメガロウイルス肝炎、日和見感染症等の重篤な感染症があらわれることがある。［1.1、1.2、2.2、8.1、8.2、9.1.1 参照］

11.1.2 好中球減少症（頻度不明）

発熱性好中球減少症を含む好中球減少症があらわれることがある。［8.4、9.1.3 参照］

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.1.4 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー反応や血管性浮腫を含む重度のアレルギー反応があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	頻度不明
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応（紅斑、疼痛等）（75%）	
免疫系障害		アレルギー反応（蕁麻疹、掻痒等）
血液およびリンパ系障害		血小板減少症
神経系障害		頭痛
肝胆道系障害		肝酵素上昇 非感染性肝炎
皮膚および皮下組織障害		発疹 注射部位アミロイド沈着
臨床検査		血中コレステロール増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。本剤を振り混ぜないこと。

14.1.2 本剤は無色～白色の澄明な液であり、半透明～白色のタンパク質性粒子が含まれることがある。投与前に薬液を目視で確認し、変色している場合には、本剤を使用しないこと。

14.1.3 100 mg（プレフィルドシリンジ 1 本）未満の用量を調製する場合は、あらかじめプレフィルドシリンジ内の過量の薬液を廃棄して、シリンジ内に残った必要投与量を投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行い、投与毎に注射部位を変えること。注射部位アミロイド沈着が報告されているため、同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬結等）への注射は避けること。

14.2.2 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤を高用量で長期間投与し、注射部位アミロイド沈着を呈した新生児期発症多臓器系炎症性疾患／慢性乳児神経皮膚関節症候群患者において、全身性 IL-1 受容体拮抗タンパク質アミロイドーシスの発生が報告されている。本剤と全身性 IL-1 受容体拮抗タンパク質アミロイドーシスとの関連性は確立されていないが、注射部位アミロイド沈着が確認された患者においては全身性アミロイドーシスの早期検出のため、尿蛋白のモニタリングを行うことが望ましい。

15.1.2 外国人スチル病患者を対象とした試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）では、抗アナキンラ抗体は、6 例全例にみられたが、中和抗体は認められなかった [1)]。

日本人全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者を対象とした臨床試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）では、コア期で 15 例中 14 例（93.3%）［非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群 8 例（100%）、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群 6 例（85.7%）、以下同順］に少なくとも 1 つの検体で抗アナキンラ抗体がみられ、中和抗体は 6 例（40.0%）［3 例（37.5%）、3 例（42.9%）］に認められた [2)]。

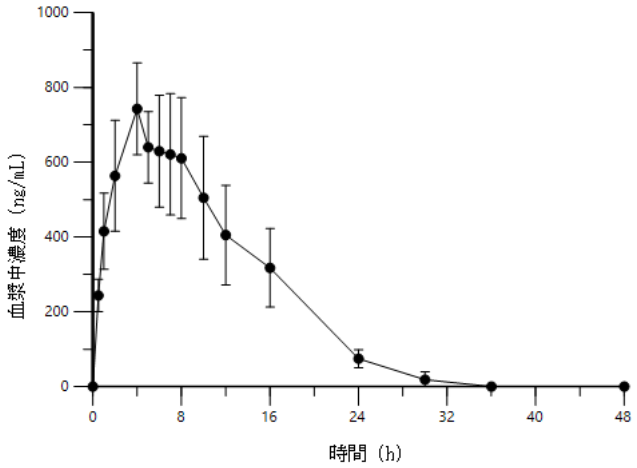
いずれの試験でも抗アナキンラ抗体及び中和抗体の発現による有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人（単回投与）

健康成人 6 例に本剤 100 mg を単回皮下投与したときのアナキンラの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3]。（外国人データ）



単回皮下投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量（mg）	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100	6	773 (121)	4.0 (2.0 – 8.0)	10188 (2083)	5.24 (0.45)

平均値（標準偏差）
a）中央値（最小値, 最大値）

〈全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病〉

16.1.2 反復投与

日本人の全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者 8 例にアナキンラ［体重 50 kg 以上の被験者には 100 mg/日、体重 50 kg 未満の被験者には 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）］を投与した[2]。

Week 1 及び Week 2 の投与前、投与 15 分後及び 4 時間後の血清中アナキンラ濃度の平均値（標準偏差）は、以下のとおりであった。

		投与前	投与 15 分後	投与 4 時間後

C_{max} (ng/mL)	Week 1	278.62 (253.61)	448.75 (170.94)	802.25 (109.31)
	Week 2	249.15 (242.94)	410.38 (157.10)	864.88 (308.11)

16.5 排泄

アナキンラは主に腎臓によって排泄される。
ラットにおける定常状態試験の結果から、アナキンラの血漿 CL の約 80%は腎臓によることが示された。しかし、アナキンラの尿中回収率は投与量に対して低かった。このことから、アナキンラは腎臓で糸球体ろ過により除去され、その後腎尿細管で代謝されると考えられた[4)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

異なる程度の腎機能を有する被験者 30 例に本剤 100 mg を単回皮下投与したとき、全身曝露量は腎機能の低下に伴って増加した。総クリアランス（CL/F）の低下の割合は、正常な腎機能を有するグループと比較して、軽度の腎機能障害を有する被験者（CL_{cr} が 50～80 mL/min）で 16%、中等度の腎機能障害を有する被験者（CL_{cr} が 30～49 mL/min）で 50%、重度の腎機能障害を有する被験者（CL_{cr} が 30 mL/min 未満）で 70%、末期腎不全被験者（透析患者を含む）で 75%であった[3)]。（外国人データ）［7.2、9.2 参照］

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害を有する被験者 12 例にアナキンラ 1.0 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与したとき、血漿 CL の平均値（95.1 mL/min）は、健康被験者と比較して約 30%低かった[5)]。（外国人データ）［8.7、9.3 参照］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）（jRCT 番号：jRCT2031220222）

日本人の全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者 15 例を対象として、アナキンラを皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験を実施した[2)]。本試験は、グルココルチコイドの使用歴、併用の有無を問わず、3 つの基準（活動性関節炎が 1 関節以上、CRP が 3 mg/dL 超、登録前 1 週間以内に、疾患に起因する発熱（38.0℃以上）を 1 回以上認める）により活動性疾患であることが確認された患者を対象とした。なお、新規の sJIA 及び AOSD 患者を組み入れる目的で診断後 6 カ月以内の患者を対象としたが、試験中に治験実施計画書を変更し、罹病期間の制限を削除した。罹病期間（診断から登録まで）の平均値は 47.9 日、中央値（範囲）は 7.0 日（－5

～330 日）であった。本試験は、2 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間、52 週間の非盲検投与期間及び 4 週間の安全性追跡調査（継続期に移行しなかった患者のみ）から成るコア期と最長 26 週間の非盲検投与継続期間及び 4 週間の安全性追跡調査から成なる継続期の 2 期で構成された。
アナキンラの用量は体重 50 kg 以上の小児及び成人被験者には 100 mg/日、体重 50 kg 未満の小児及び成人被験者には 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）を 1 日 1 回皮下投与した。Week 4 来院時に全身症状（発熱、発疹、関節炎又は関節痛、CRP 値の上昇）が持続している場合は、小児（16 歳未満かつ 50 kg 未満）ではアナキンラの用量を調整できることとし、最大用量を 200 mg/日として 4 mg/kg/日まで増量するか、アナキンラの投与継続について治験担当医師が再検討することとした。

主要評価項目である Week 2 における改変 ACR30 反応が認められた患者の割合を投与群間で比較した結果、下表のとおりアナキンラ群とプラセボ群の差は統計学的に有意であった。

Week 2 における改変 ACR30 反応が認められた患者の割合（FAS）

	アナキンラ （8 例）	プラセボ （7 例）
改変 ACR30 反応が認められた患者の割合	87.5% （7 例）	14.3%（1 例）
投与群間差［90% CI］[a]	73.2 [29.3, 94.8]	-
P 値 [b]	0.009	-

略語：ACR = 米国リウマチ学会、CI = 信頼区間、FAS = 最大の解析対象集団
改変 ACR30 反応は、治験実施計画書で規定した基準①～⑥の 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 30%以上の改善が認められ、Week 2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わず（基準⑦）、基準①～⑥のうちベースラインから 30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。
①医師による疾患活動性の全般的評価（VAS：0～100 mm）
②患者/親による全身状態の全般的評価（VAS：0～100 mm）
③活動性関節炎がみられる関節の数（腫脹関節数。腫脹関節がない場合には運動痛又は変形によらない圧痛を伴う関節可動域の制限がある関節数。）
④動きが制限される関節の数
⑤身体機能の評価（sJIA 患者には CHAQ、AOSD 患者には SHAQ）
⑥CRP（mg/dL）
⑦過去 7 日間の疾患に起因する発熱（体温 38.0℃以上）
a) 差が正の値の場合は、アナキンラでの優越性を示す。CI の算出には Santner–Snell 法を用いた。
b) 有意水準 5%のフィッシャーの片側正確確率検定

副作用の発現割合は、73.3%（11/15 例）であった。主な副作用は、注射部位反応 11 例（73.3%）であり、次いで、毛包炎、帯状疱疹及び脂質異常症各 1 例（6.7%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体拮抗薬（rIL-1Ra）であり、炎症性サイトカイン IL-1（IL-1α及び IL-1β）の受容体（IL-1RI）への結合を競合的に阻害することによりその生物学的活性を遮断し、炎症を抑制する[6)]。

18.2 IL-1 阻害作用

アナキンラ（遺伝子組換え）は、IL-1 受容体に対する結合親和性を示し（平衡解離定数：約 200 pmol/L）[7]、IL-1 α 及び IL-1 β による C3H/HeJ マウス胸腺細胞の増殖を阻害した[8),9)]。

18.3 *In vitro* における薬理活性

アナキンラ（遺伝子組換え）は、ヒト培養細胞（滑膜細胞、包皮線維芽細胞）及びウサギ軟骨細胞による IL-1 誘発 PGE_2／コラゲナーゼ産生を *in vitro* で阻害した[9),10)]。

18.4 *In vivo* における薬理活性

アナキンラは、ヒト IL-1 α のウサギへの皮下投与により誘発した好中球の皮内部位遊走を抑制した[11)]。また、マウスの連鎖球菌細胞壁誘発性関節炎において、本薬を投与した関節炎発症マウスから採取した膝蓋骨を *ex vivo* で培養して測定した軟骨細胞のプロテオグリカン合成阻害を抑制した[12)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称： アナキンラ（遺伝子組換え）
（Anakinra （Genetical Recombination)） [JAN]

分子式：$C_{759}H_{1186}N_{208}O_{232}S_{10}$

分子量： 17,257.44

本質：アナキンラは、N 末端がメチオニル化された遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニストタンパク質である。アナキンラは、*Escherichia coli* により産生される。アナキンラは、153 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 凍結を避け、2～8℃で冷蔵保存すること。やむを得ず冷蔵保存できない場合には室温で最大 72 時間保存できるが、再び冷蔵庫に戻さないこと。

20.3 本剤は単回使用のため、再滅菌・再使用せず、使用済みのプレフィルドシリンジは適切に廃棄すること。

22. 包装

0.67 mL［シリンジ×1 本］

23. 主要文献

1) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）（20xx 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.6.1）
2) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）（20xx 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.6.2）
3) 社内資料：臨床薬理試験（20000268 試験）（20xx 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.2.2.1.2）
4) 社内資料：非臨床薬物動態試験（20xx 年 x 月 x 日承認、CTD2.6.4.6）
5) 社内資料：臨床薬理試験（0563 試験）（20xx 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.2.2.1.3）
6) Hannum CH, Wilcox CJ, Arend WP, Joslin FG, Dripps DJ, Heimdal PL, et al. Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor. Nature. 1990;343(6256):336-340.
7) Dripps DJ. et al. Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist binds to the 80-kDa IL-1 receptor but does not initiate IL-1 signal transduction. J Biol Chem 1991a; 266:10331-10336.
8) Arend WP, Joslin FG, Thompson RC, Hannum CH. An IL-1 inhibitor from human monocytes. Production and characterization of biologic properties. J Immunol. 1989;143(6):1851-1858.
9) Arend WP, Welgus HG, Thompson RC, Eisenberg SP. Biological properties of recombinant human monocyte-derived interleukin 1 receptor antagonist. J Clin Invest 1990; 85:1694-1697.
10) Eisenberg SP. et al. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. Nature 1990; 343:341-346.
11) Von Uexkull C. et al. Comparative responses of human and rabbit interleukin-1 in vivo: Effect of a recombinant interleukin-1 receptor antagonist. Immunology 1992; 77:483-487.
12) Kuiper S, Joosten LA, Bendele AM, et al. Different roles of tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in murine streptococcal cell wall arthritis. Cytokine 1998; 10:690-702.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒105-5516 東京都港区虎ノ門二丁目 6 番 1 号
電話 0120-979-998
受付時間 9:00～17:00（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目 6 番 1 号

1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果（案）

効能又は効果（案）は、以下のとおり設定した。

4. 効能又は効果

〇全身型若年性特発性関節炎

〇成人発症スチル病

1.8.2.2　設定根拠

スチル病は、全身型若年性特発性関節炎（sJIA）及び成人発症スチル病（AOSD）を含む全身性自己炎症性の希少疾患である。sJIA と AOSD は、発症年齢が異なるが、生物学的には単一の疾患であることはよく知られている （Fautrel et al. 2024）。それぞれの発症年齢は、sJIA は 16 歳未満、AOSD は 16 歳以上である （Petty RE. et al.、Yamaguchi M. et al.）。

今般、国内第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）において、本剤の sJIA 及び AOSD に対する有効性及び安全性が確認されたこと、また得られた成績は海外で実施された試験成績とも一貫していたことから、「全身型若年性特発性関節炎」、「成人発症スチル病」を効能又は効果として設定した。

国内第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）は、日本人の全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者 15 例を対象として、アナキンラを皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験である。本試験は、グルココルチコイドの使用歴、併用の有無を問わず、3 つの基準（活動性関節炎が 1 関節以上、CRP が 3 mg/dL 超、登録前 1 週間以内に、疾患に起因する発熱（38.0℃以上）を 1 回以上認める）により活動性疾患であることが確認された患者を対象とした。なお、新規の sJIA 及び AOSD 患者を組み入れる目的で診断後 6 カ月以内の患者を対象としたが、試験中に治験実施計画書を変更し、罹病期間の制限を削除した。罹病期間（診断から登録まで）の平均値は 47.9 日、中央値（範囲）は 7.0 日（－5～330 日）であった。

本試験は、2 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間、52 週間の非盲検投与期間及び 4 週間の安全性追跡調査（継続期に移行しなかった患者のみ）から成るコア期と最長 26 週間の非盲検投与継続期間及び 4 週間の安全性追跡調査からなる継続期の 2 期で構成された。
アナキンラの用量は体重50 kg以上の小児及び成人被験者には100 mg/日、体重50 kg未満の小児及び成人被験者には2 mg/kg/日（最大100 mg/日）を1日1回皮下投与した。Week 4来院時に全身症状（発熱、発疹、関節炎又は関節痛、CRP値の上昇）が持続している場合は、小児（16歳未満かつ50 kg未満）ではアナキンラの用量を調整できることとし、最大用量を200 mg/日として4 mg/kg/日まで増量するか、アナキンラの投与継続について治験担当医師が再検討することとした。

主要評価項目であるWeek 2来院前の7日間に疾患に起因する発熱を伴わないWeek 2時点のACR30反応を投与群間で比較した結果、発熱を伴わないACR30反応は、アナキンラ群で8例中7例（87.5%）、プラセボ群で7例中1例（14.3%）に認められた。投与群間差は73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）、P値は0.009であり、アナキンラ群とプラセボ群の差は統計学的に有意であった。

発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応（FAS）

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
ACR30 反応が認められた被験者数（%）	7 (87.5)	1 (14.3)
投与群間差［90% CI］[a]	73.2 [29.3, 94.8]	-
P 値 [b]	0.009	-

略語：ACR = 米国リウマチ学会、CI = 信頼区間、FAS = 最大の解析対象集団
ACR30 反応は、治験実施計画書で規定した 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 30%以上の改善が認められ、Week 2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わず、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。
c) 差が正の値の場合は、アナキンラでの優越性を示す。CI の算出には Santner-Snell 法を用いた。
d) 有意水準 5%のフィッシャーの片側正確確率検定

海外第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）は、外国人のスチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象として 2 用量のアナキンラ（Kineret®）を皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験である。

本試験は、12 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照期間と治験薬の最終投与後 4 週間の安全性追跡調査から構成された。

すべての選択基準に合致し、いずれの除外基準にも抵触しない患者をアナキンラの2用量のいずれかを投与する群［2 mg/kg/日（最大100 mg/日）又は4 mg/kg/日（最大200 mg/日）］又はアナキンラの2用量のうちいずれかに相当する量のプラセボを投与する群のいずれかに無作為に割り付けることとした。投与頻度及び投与経路は1日1回皮下投与、用量は実際の体重に基づいて調節し全投与期間で一定とした。試験期間は16週間（12週間の投与期間及び4週間の安全性追跡調査）とした。

本試験の主要評価項目である発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応は、アナキンラ群のすべての被験者（6 例中 6 例）で認められたが、プラセボ群（5 例中 0 例）では認められなかった。投与群間差は 1.00（95% CI：0.42～1.00）、P 値は 0.0022 であり、発熱を伴わない ACR30 反応率のアナキンラ群とプラセボ群の差は統計学的に有意であった。

発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応

［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］

投与群	例数	反応[a]が認められた被験者数（%）	投与群間での比較		
			反応率の差[b]	差の正確な 95% CI	フィッシャーの正確確率検定の P 値
アナキンラ	6	6 (100.0)	1.00	0.42, 1.00	0.0022
プラセボ	5	0			

略語：ACR = 米国リウマチ学会、CI = 信頼区間、mITT = 改変 Intent to treat

a) ACR30 反応は、治験実施計画書で規定した 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 30%以上の改善が認められ、Week 2 前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わず、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。

b) 反応率の差が正の値の場合は、アナキンラでの優越性を示す。

以上より、sJIA 及び AOSD に対する有効性が示されたことから、効能又は効果を「全身型若年性特発性関節炎」、「成人発症スチル病」とした。

1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）

5.1 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準、併用された薬剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］

5.2 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MAS を合併している患者では MAS に対する治療を優先させること。また、本剤投与中に MAS が発現した場合は、投与継続の可否を慎重に判断するとともに、速やかに MAS に対する適切な治療を行うこと。

1.8.2.4 設定根拠

5.1 現在の海外の sJIA 及び AOSD の治療体系、国内外でのグルココルチコイドに対する副作用の懸念等を踏まえて対象患者を設定した国内第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）の全体集団において本剤の有効性が認められたこと、並びに罹病期間及びグルココルチコイドによる前治療歴の有無を問わず同様の傾向が示されたことを踏まえ、新規にスチル病と診断された患者の第一選択薬としての使用が想定される。日本では、第一選択薬として使用できる生物製剤はないことから、臨床試験に組み入れられた患者の選択基準、併用された薬剤等について、添付文書の臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択が行われることが重要であることから設定した。

5.2 自己免疫疾患患者の中でも、sJIA 及び AOSD 患者では MAS 発現のリスクが高いことが知られている。MAS が発現した際には、MAS に対して迅速かつ適切な治療が必要となる。一方で、MAS が発現した際にも基礎疾患である sJIA 及び AOSD の治療継続の要否は担当医により慎重に判断されることが重要と考え、注意喚起することとした。

1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量（案）

用法及び用量（案）は、以下のとおり設定した。

> 6. 用法及び用量
>
> 通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10 kg 以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。
>
> 体重 50 kg 以上：1 回 100 mg を、1 日 1 回
>
> 体重 50 kg 未満：体重 1 kg 当たり 1 回 2 mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1 kg 当たり 1 回最大 4 mg まで増量できる。

1.8.3.2　設定根拠

海外では、アナキンラは、Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance（CARRA）の Consensus Treatment Plans for New-Onset sJIA（DeWitt et al. 2012、Kimura et al. 2014）により、sJIA の治療に推奨されている。CARRA は、臨床経験に基づき、開始用量を 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）として最大 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）までの投与を推奨している。

推奨用量である 2 mg/kg/日及び 4 mg/kg/日は、国内第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）及び海外第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）の臨床データ及び公表文献の臨床研究での使用実績からも裏付けられており、最大用量の 4 mg/kg/日は、裏付けとなる多数の論文で使用されている（Zeft et al. 2009、Nigrovic et al. 2011、Quartier et al. 2011、Vastert et al. 2014）。

小児及び青年のデータから得た母集団 PK パラメータの推定値に基づくと（Urien et al. 2013）、低体重の小児ではクリアランスが高いため、低年齢の小児では高用量が必要である。

AOSD の治療におけるアナキンラの有効性は、後向きの症例集積研究及び 1 件の前向き無作為化非盲検試験で報告されている（Nordström et al. 2012）。AOSD に対するアナキンラの有効性に関するエビデンスについて評価した 1 件のメタ解析では、解析対象としたすべての公表文献で 100 mg/日の用量レジメンの使用が報告されていた。このメタ解析で解析対象とされた 8 試験で推定されたアナキンラによる全寛解率は 80%超であった（Hong et al. 2014）。

以上より、sJIA 患者での PK/PD モデルデータ及び臨床試験の用量データは、sJIA 及び AOSD での以下の用量を裏付けている。

- 体重 50 kg 以上の患者では、100 mg/日の皮下投与が推奨される。体重 50 kg 未満の患者では、開始用量 2 mg/kg/日で体重に応じて用量を調整する必要がある。効果が不十分な小児では、4 mg/kg/日まで増量できる。
- 治療に対する効果を 1 ヵ月後に評価する必要がある。全身症状が持続している場合には、小児では用量を調整するか、アナキンラによる治療の継続を担当医師が再検討する必要がある。

- 体重 50 kg 以上の被験者では 100 mg/日、体重 50 kg 未満の被験者では 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）で評価した日本人スチル病（sJIA 及び AOSD）患者で有効性が認められ、外国人スチル病（sJIA 及び AOSD）患者の結果と一貫していた。安全性は、日本人スチル病（sJIA 及び AOSD）患者と外国人スチル病（sJIA 及び AOSD）患者で一貫しており、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

本剤の投与対象については、以下の理由から生後 8 カ月以上かつ体重 10 kg 以上の患者とした。

- 海外においても本剤の対象となるスチル病患者は、生後 8 カ月以上かつ体重 10 kg 以上の患者であること。
- 生後 8 カ月未満、体重 10 kg 未満の患者は臨床試験に組み入れられておらず、当該集団における安全性及び有効性を評価可能な情報が不十分であること。
- 本剤を体重 50 kg 未満の患者に投与する際には必要量がシリンジ内に残るように薬液を排出してから投与する必要があるが、正確に投与することが可能な最小量は 20 mg であり、これは体重 10 kg の患者の開始用量に相当すること。

以上より、当該用法及び用量を設定した。

参考文献：

DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(7):1001-1010.

Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, Bindoli S, Anton J, Belot A, et al. EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. Ann Rheum Dis. 2024;83(12):1614-1627.

Hong D, Yang Z, Han S, Liang X, Ma K, and Zhang X. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset still disease: A meta-analysis of its efficacy and safety. Drug Des Devel Ther. 2014 Nov 25;8:2345-2357.

Kimura Y, DeWitt EM, Beukelman T, Stoll ML, Nigrovic PA, Onel K, et al. Adding canakinumab to the childhood arthritis and rheumatology research alliance consensus treatment plans for systemic juvenile idiopathic arthritis: Comment on the article by DeWitt et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(9):1430-1431.

Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeft A, Rabinovich CE, van Rossum MA, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: Report of forty-six patients from an international multicenter series. Arthritis Rheum. 2011;63(2):545-555.

Nordström D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. J Rheumatol. 2012;39(10):2008-2011.

Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-392.

Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). Ann Rheum Dis. 2011;70(5):747-754.

Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: Results of a prospective cohort study. Arthritis Rheumatol. 2014;66(4):1034-1043.

Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol. 1992;19(3):424-430.

Zeft A, Hollister R, LaFleur B, Sampath P, Soep J, McNally B, et al. Anakinra for systemic juvenile arthritis: The rocky mountain experience. J Clin Rheumatol. 2009;15(4):161-164.

Urien S, Bardin C, Bader-Meunier B, Mouy R, Compeyrot-Lacassagne S, Foissac F, et al. Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes. BMC Pharmacol Toxicol. 2013;14-40.

1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）

7.1	本剤による治療反応を初回投与 1 ヵ月後に評価し、全身症状が持続している場合は、用量調整（16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の患者）や治療の継続の可否を検討すること。
7.2	重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス値が 30mL/min 未満）又は末期腎不全患者（透析患者を含む）では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから、本剤の処方用量の隔日投与を検討すること。［9.2、16.6.1 参照］
7.3	本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので、併用を避けること。

1.8.3.4 設定根拠

7.1	16 歳未満かつ体重 50 kg の小児において、効果が不十分な場合は、体重に応じて用量を調整する必要があることから、治療に対する効果の評価時期の目安を提示した。

7.2　アナキンラは主に腎臓によって排泄され、重度の腎機能障害患者（CLcr が 30 mL/min 未満）及び末期腎不全患者（透析患者を含む）で、アナキンラの平均血漿クリアランスがそれぞれ 70%及び 75%減少したことから、CCDS を参考に設定した。

7.3　免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考に設定した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠
1.　警告 1.1　本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。また、本剤投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2、2.2、8.1、8.2、8.6、9.1.1、11.1.1 参照］ 1.2　重篤な感染症 ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［1.1、2.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1 参照］ 1.3　本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。 ［8.10 参照］	1.1～1.2 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考に設定した。 本剤の適応疾患に対しての使用にあたっては、十分な知識・経験をもつ医師により使用することが重要であることから、類薬の記載を参考に設定した。

使用上の注意	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分又は大腸菌由来のタンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者	2.1 医薬品の一般的な注意として本剤の CCDS に基づいて設定した。
2.2 重篤な感染症の患者［感染症が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1参照］	2.2 重篤な感染症の患者では、本剤投与後に感染症の症状が悪化する可能性があることから設定した。
2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］　［8.3、9.1.2 参照］	2.3 活動性結核の患者では、本剤投与後に結核の症状が悪化する可能性があることから設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 臨床試験において、上気道感染等の感染症が報告されており、重篤な感染症も報告されているため、本剤投与中は感染症の発現、再発及び増悪に十分注意すること。［1.1、1.2、2.2、8.2、9.1.1、11.1.1参照］	本剤の CCDS に基づいて設定した。本剤による影響を考慮し、感染症の症状や徴候に十分に注意し、治療の継続の可否の検討や適切な処置をする必要があるため設定した。
8.2 本剤により感染に対する炎症反応が抑制される可能性があるため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。［1.1、1.2、2.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照］	免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考に設定した。
8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線（レントゲン）検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は、結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。［2.3、9.1.2参照］	本剤の CCDS 及び類薬に基づいて設定した。

使用上の注意	設定根拠
8.4 本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、初回投与前、概ね投与1ヵ月後、及びその後本剤投与中は定期的に好中球数を測定すること。［9.1.3、11.1.2参照］	本剤の CCDS に基づいて設定した。好中球減少症の患者は易感染性状態であることから治療開始に当たっては、本剤投与の必要性を十分に考慮すべきであることから設定した。
8.5 本剤を含む IL-6 及び IL-1 阻害薬で治療されている全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者において、肺胞蛋白症、肺高血圧症、間質性肺疾患が報告されている。本剤と肺関連事象との関連性は明らかではないが、肺関連事象の発現には注意すること。	本剤と肺関連事象との関連性は確立されていないが、情報として本剤の CCDS に基づいて設定した。
8.6 本剤を投与された患者において、悪性腫瘍が報告されている。本剤を含む抗 IL-1 製剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。［1.1 参照］	免疫調節作用を持つ製剤において悪性腫瘍は潜在的リスクとして考えられるため設定した。
8.7 本剤投与中に急性肝不全を含む非感染性肝炎が報告されている。肝関連有害事象は、全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病やマクロファージ活性化症候群の悪化に関連することが知られており、その多くは本剤投与開始 1 ヵ月以内に発現している。本剤投与開始後は定期的に肝機能検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。［9.3、16.6.2 参照］	本剤の CCDS に基づいて設定した。本剤投与中に急性肝不全を含む非感染性肝炎が報告されており、その多くは本剤投与開始 1 ヵ月以内に発現していることから、本剤投与開始後最初の 1 ヵ月間の肝酵素の定期的検査を実施することが重要であることから設定した。
8.8 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、生ワクチンの接種は行わないこと。	本剤の CCDS に基づいて設定した。本剤投与中に生ワクチンを投与した場合の生ワクチンの効果や二次感染のリスクは不明なため設定した。
8.9 抗リウマチ生物製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。［9.1.4 参照］	免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考にして設定した。
8.10 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方	本剤は自己投与が可能な薬剤であり、自己投与の適用にあたっての一般的な注意として設定した。

使用上の注意	設定根拠
法等について十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器等を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器等を廃棄する容器を提供すること。［1.3 参照］	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）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。［1.1、1.2、2.2、8.1、8.2、11.1.1 参照］	本剤の CCDS 及び類薬に基づいて設定した。
9.1.2 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 結核の診療経験がある医師に相談すること。結核を活動化させるおそれがある。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、本剤を投与すること。 ・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 ・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者	本剤の CCDS 及び類薬に基づいて設定した。

使用上の注意	設定根拠
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者［2.3、8.3参照］	
9.1.3 好中球減少症の患者 感染症を発症するリスクが増大するおそれがある。［8.4、11.1.2 参照］	本剤の CCDS に基づいて設定した。好中球減少症の患者は易感染性状態であることからこれらの患者に対しては感染症を発症するリスクが増大するおそれがあるため、注意喚起した。
9.1.4　B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性） 最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。［8.9 参照］	免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考に設定した。
9.2 腎機能障害患者	本剤の CCDS に基づいて設定した。
9.2.1 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス値が 30 mL/min 未満）又は末期腎不全患者（透析患者を含む） 本剤の処方用量の隔日投与を検討すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［7.2、16.6.1 参照］	
9.2.2 中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス値が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満） 本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［7.2、16.6.1 参照］	
9.3 肝機能障害患者	
9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C） 重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［8.7、16.6.2 参照］	重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないため、注意喚起した。

使用上の注意	設定根拠
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。	本剤の CCDS に基づいて設定した。
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行は不明である。	本剤の CCDS に基づいて設定した。
9.7 小児等 低出生体重児、新生児、又は生後 8 カ月未満の乳児に対する安全性及び有効性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。［5.1 参照］	スチル病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）及び全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）において、これらの患者に対し本剤の安全性及び有効性は検討されていないことから設定した。
9.8 高齢者 十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。一般に高齢者は生理機能が低下しているので注意すること。	本剤の CCDS に基づき一般的な注意として設定した。
10. 相互作用 本剤と他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。 代謝酵素チトクローム P450（CYP450）の発現は、IL-1 等の炎症性サイトカインにより抑制されているとの報告があり、本剤の IL-1 受容体拮抗作用により、CYP450 の発現が増加する可能性がある。 CYP450 により代謝され、治療域が狭い薬剤（ワルファリンなど）と併用する場合には、これらの薬剤の効果や血中濃度に関するモニタリングを行い、必要に応じて投与量を調節すること。	本剤の CCDS に基づいて設定した。本剤は、遺伝子組換えヒトインターロイキン-1（IL-1）受容体拮抗薬であり、本剤の薬理学的作用によって、CYP450 により代謝される薬剤、特に治療域が狭い薬剤と併用する場合、相互作用の発現に注意が必要であることから設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>TNF-α 阻害剤
（エタネルセプト等）</td><td>重篤な感染症、好中球減少症の発現頻度の増加が認められているため、これらの薬剤と本剤との併用は行わないことが望ましい。</td><td>共に免疫抑制作用を有するため。</td></tr></table></td><td>本剤の CCDS 及び類薬を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な感染症（頻度不明）
蜂巣炎、肺炎、骨及び関節の感染症、サイトメガロウイルス肝炎、日和見感染症等の重篤な感染症があらわれることがある。［1.1、1.2、2.2、8.1、8.2、9.1.1 参照］

11.1.2 好中球減少症（頻度不明）
発熱性好中球減少症を含む好中球減少症があらわれることがある。［8.4、9.1.3 参照］

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）</td><td>副作用に対する一般的な注意として記載した。

11.1.1～11.1.2
スチル病患者を対象とした海外第 III 相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）及び全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者を対象とした国内第 III 相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）で発現した副作用及び本剤の CCDS に基づいて設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</td><td>本剤の CCDS に基づいて設定した。スチル病患者において、IL-1 阻害剤で治療された患者に薬剤性過敏症症候群が報告されており、発現した場合は致命的な経過をたどることがあるため、薬剤性過敏症症候群の徴候及び症状が認められ、本剤以外の原因が特定できない場合には、本剤の投与を中止して別の治療選択肢を検討することが重要であることから設定した。</td></tr>
<tr><td>11.1.4 アナフィラキシー（頻度不明）
アナフィラキシー反応や血管性浮腫を含む重度のアレルギー反応があらわれることがある。</td><td>スチル病患者を対象とした海外第 III 相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）及び全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者を対象とした国内第 III 相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）で発現した副作用及び本剤の CCDS に基づいて設定した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>注射部位反応（紅斑、疼痛等）（75%）</td><td></td></tr><tr><td>免疫系障害</td><td></td><td>アレルギー反応（蕁麻疹、掻痒等）</td></tr><tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td>血小板減少症</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td></td><td>頭痛</td></tr><tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td>肝酵素上昇
非感染性肝炎</td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>発疹
注射部位アミロイド沈着</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>血中コレステロール増加</td></tr></table></td><td>スチル病患者を対象とした海外第 III 相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）及び全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者を対象とした国内第 III 相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）で発現した副作用及び本剤の CCDS に基づいて設定した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻して</td><td>本剤の CCDS に基づいて設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意	設定根拠
おくこと。本剤を振り混ぜないこと。	
14.1.2 本剤は無色～白色の澄明な液であり、半透明～白色のタンパク質性粒子が含まれることがある。投与前に薬液を目視で確認し、変色している場合には、本剤を使用しないこと。	本剤の CCDS に基づき、既存の皮下注ペン及びシリンジ製剤の記載を参考に設定した。
14.1.3 100 mg（プレフィルドシリンジ 1 本）未満の用量を調製する場合は、あらかじめプレフィルドシリンジ内の過量の薬液を廃棄して、シリンジ内に残った必要投与量を投与すること。	本剤は、目盛り付きプレフィルドシリンジに充填した状態で供給される。本剤を体重 50 kg 未満の患者に投与する場合、プレフィルドシリンジをそのまま投与すると過量投与になるおそれがあることから、本剤投与前に、あらかじめ体重に基づき計算した量になるまで薬液を廃棄し、必要量のみ投与するため、設定した。
14.2 薬剤投与時の注意	
14.2.1 皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行い、投与毎に注射部位を変えること。注射部位アミロイド沈着が報告されているため、同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬結等）への注射は避けること。	本剤の CCDS に基づいて設定した。また、本剤はプレフィルドシリンジ製剤であるため一般的注意を記載した。
14.2.2 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。	本剤はプレフィルドシリンジ製剤であるため一般的注意を記載した。
15. その他の注意	
15.1 臨床使用に基づく情報	
15.1.1 本剤を高用量で長期間投与し、注射部位アミロイド沈着を呈した新生児期発症多臓器系炎症性疾患／慢性乳児神経皮膚関節症候群患者において、全身性 IL-1 受容体拮抗タンパク質アミロイドーシスの発生が報告されている。本剤と全身性 IL-1 受容体拮抗タンパク質アミロイドーシスとの関連性は確	本剤の適応疾患以外での海外臨床試験における情報として本剤の CCDS に基づいて設定した。

使用上の注意	設定根拠
立されていないが、注射部位アミロイド沈着が確認された患者においては全身性アミロイドーシスの早期検出のため、尿蛋白のモニタリングを行うことが望ましい。 15.1.2 外国人スチル病患者を対象とした試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）では、抗アナキンラ抗体は、6 例全例にみられたが、中和抗体は認められなかった [1)]。 日本人全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者を対象とした臨床試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）では、コア期で 15 例中 14 例（93.3%）［非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群 8 例（100%）、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群 6 例（85.7%）、以下同順］に少なくとも 1 つの検体で抗アナキンラ抗体がみられ、中和抗体は 6 例（40.0%）［3 例（37.5%）、3 例（42.9%）］に認められた [2)]。 いずれの試験でも抗アナキンラ抗体及び中和抗体の発現による有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない。	抗薬物抗体が産生される可能性があることから設定した。

キネレット皮下注 100 mg シリンジ

＜アナキンラ（遺伝子組換え）＞

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　アナキンラ（遺伝子組換え）

JAN

（日本名）アナキンラ（遺伝子組換え）

（英名）Anakinra (Genetical Recombination)

INN

anakinra

化学名又は本質記載

（日本名）

アナキンラは，N末端がメチオニル化された遺伝子組換えヒトインターロイキン-1受容体アンタゴニストタンパク質である．アナキンラは，*Escherichia coli* により産生される．アナキンラは，153個のアミノ酸残基からなるタンパク質である．

（英名）

Anakinra is a recombinant N-terminal methionylated human interleukin-1 receptor antagonist protein. Anakinra is produced in *Escherichia coli*. Anakinra is a protein consisting of 153 amino acid residues.

医薬薬審発 0618 第１号
令 和 ７ 年 ６ 月 １８ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号 306-3-B1
JAN（日本名）：アナキンラ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Anakinra (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

```
MRPSGRKSSK MQAFRIWDVN QKTFYLRNNQ LVAGYLQGPN VNLEEKIDVV      50

PIEPHALFLG IHGGKMCLSC VKSGDETRLQ LEAVNITDLS ENRKQDKRFA      100

FIRSDSGPTT SFESAACPGW FLCTAMEADQ PVSLTNMPDE GVMVTKFYFQ      150

EDE                                                         153
```

$C_{759}H_{1186}N_{208}O_{232}S_{10}$

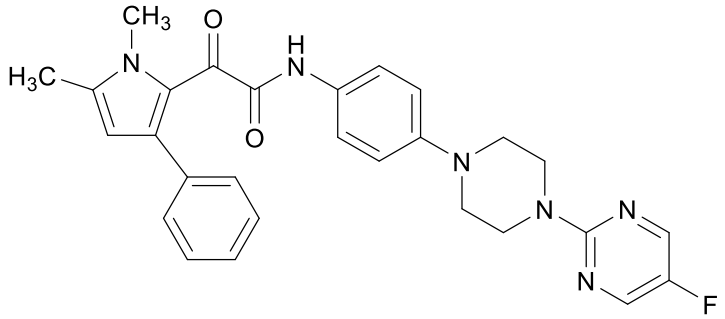
アナキンラは，N 末端がメチオニル化された遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニストタンパク質である．アナキンラは，*Escherichia coli* により産生される．アナキンラは，153 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である．

Anakinra is a recombinant N-terminal methionylated human interleukin-1 receptor antagonist protein. Anakinra is produced in *Escherichia coli*. Anakinra is a protein consisting of 153 amino acid residues.

登録番号 306-3-B2

JAN（日本名）：オロロフィム

JAN（英　名）：Olorofim



$C_{28}H_{27}FN_6O_2$

2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1*H*-ピロール-2-イル)-*N*-{4-[4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-2-オキソアセトアミド

2-(1,5-Dimethyl-3-phenyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-*N*-{4-[4-(5-fluoropyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]phenyl}-2-oxoacetamide

登録番号 306-3-B3

JAN（日本名）：ロカチンリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Rocatinlimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
QITLKESGPT LVKPKQTLTL TCTFSGFSLS TSGMGVGWIR QPPGKALEWL 50
AVIYWDDHQL YSPSLKSRLT ITKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCAHR 100
RGAFQHWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC 200
NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK    447
```

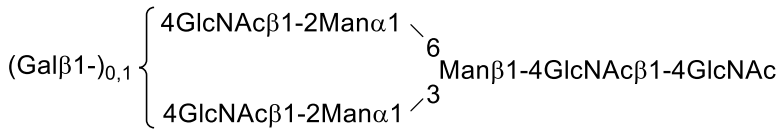
L 鎖

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY 50
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYDSSLTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N297：糖鎖結合；H 鎖 K447：部分的プロセシング

H 鎖 C220 – L 鎖 C214，H 鎖 C226 – H 鎖 C226，H 鎖 C229 – H 鎖 C229：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6426}H_{10000}N_{1712}O_{2000}S_{42}$（タンパク質部分，4本鎖）

H 鎖　$C_{2193}H_{3416}N_{580}O_{665}S_{16}$

L 鎖　$C_{1020}H_{1588}N_{276}O_{335}S_{5}$

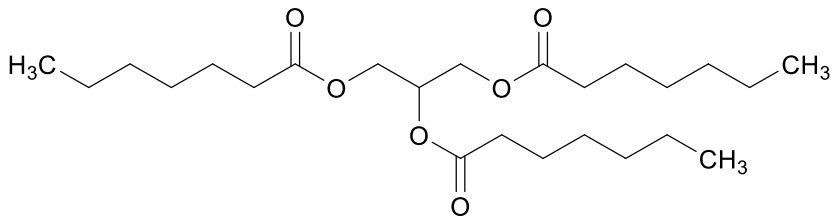
ロカチンリマブは，遺伝子組換え抗 OX40 モノクローナル抗体であり，ヒト IgG1 に由来する．ロカチンリマブは，糖タンパク質 6-α-L-フコース転移酵素が欠損した CHO 細胞により産生される．ロカチンリマブは，447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

Rocatinlimab is a recombinant anti-OX40 monoclonal antibody derived from human IgG1. Rocatinlimab is produced in glycoprotein 6-α-L-fucosyltransferase-deficient CHO cells. Rocatinlimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 306-3-B5

JAN（日本名）：トリヘプタノイン

JAN（英　名）：Triheptanoin



$C_{24}H_{44}O_6$

トリヘプタン酸プロパン-1,2,3-トリイル

Propane-1,2,3-triyl triheptanoate

登録番号 306-3-B6

JAN（日本名）：ラルドタツグ　デルクステカン（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Raludotatug Deruxtecan (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

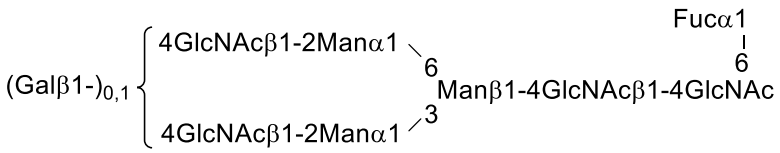
```
EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT RNFMHWVRQA PGQGLEWMGW  50
IYPGDGETEY AQKFQGRVTI TADTSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGV 100
YGGFAGGYFD FWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL 150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT 200
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP 450
GK                                                      452
```

L 鎖

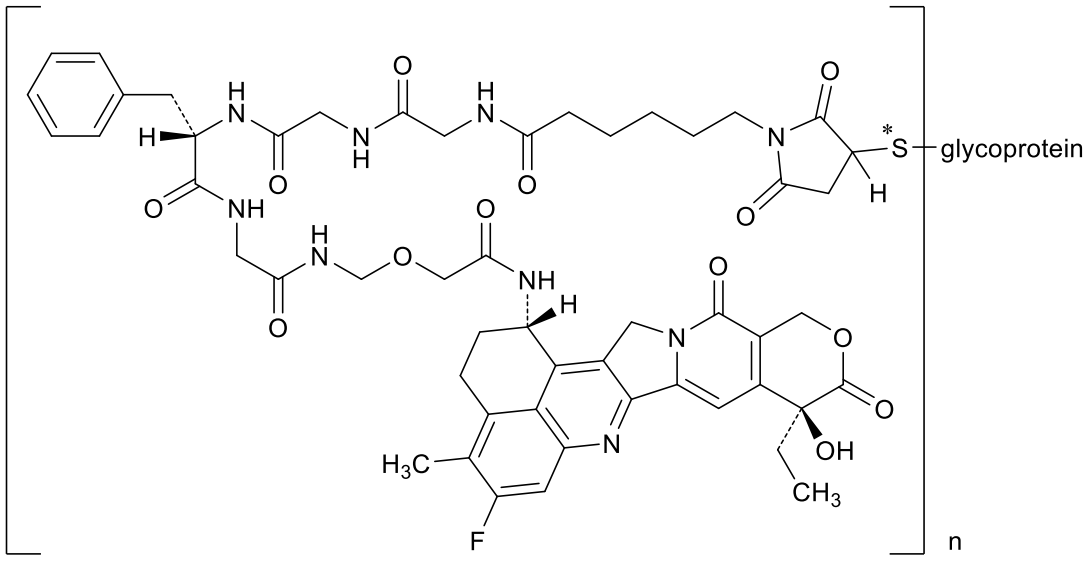
```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNIY KNLAWYQQKP GKAPKLLIYD  50
ANTLQTGVPS RFSGSGSGSD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ YYSGWAFGQG 100
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC                                          213
```

H 鎖 C225，H 鎖 C231，H 鎖 C234，L 鎖 C213：薬物結合可能部位；H 鎖 N302：糖鎖結合；
H 鎖 K452：部分的プロセシング
H 鎖 C225 – L 鎖 C213，H 鎖 C231 – H 鎖 C231，H 鎖 C234 – H 鎖 C234：ジスルフィド結合（薬物が結合していないとき）

主な糖鎖の推定構造



デルクステカン部位の構造式



n は平均 8 である

*抗体部分のシステイン残基の硫黄原子

$C_{6482}H_{9966}N_{1714}O_{2018}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2210}H_{3395}N_{583}O_{676}S_{17}$

L 鎖 $C_{1031}H_{1592}N_{274}O_{333}S_{6}$

ラルドタツグ　デルクステカンは，抗体薬物複合体（分子量：約 157,000）であり，遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均 8 個のシステイン残基に，カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン（(3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基（$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$；分子量：1,035.06））が結合している．抗体部分は，遺伝子組換え抗カドヘリン-6 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はラット抗体に，その他はヒト IgG1 に由来し，CHO 細胞により産生される．タンパク質部分は，452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Raludotatug Deruxtecan is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 157,000) consisting of Deruxtecan ((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-benzyl-1-{[(1*S*,9*S*)-9-ethyl-5-fluoro-9-hydroxy-4-methyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1*H*,12*H*-benzo[*de*]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-1-yl]amino}-1,6,9,12,15,18-hexaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17-pentaazatricosan-23-yl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group ($C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$; molecular weight: 1,035.06)), which is composed of camptothecin derivative and linker, attached to an average of eight cysteine residues of a recombinant monoclonal antibody. The antibody moiety is a recombinant anti-cadherin-6 monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from rat antibody and other regions are derived from human IgG1 and produced in CHO cells. The protein moiety is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 452 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 213 amino acid residues each.

登録番号 306-3-B7

JAN（日本名）：リンボセルタマブ（遺伝子組換え）

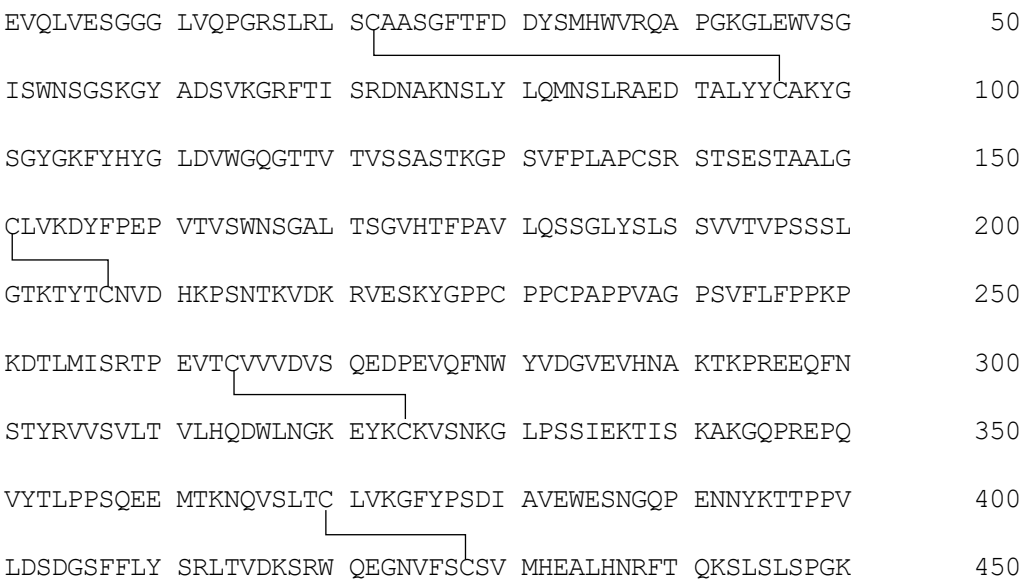
JAN（英　名）：Linvoseltamab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗BCMA-H鎖



抗CD3ε-H鎖



L 鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA         50

ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPPITFG        100

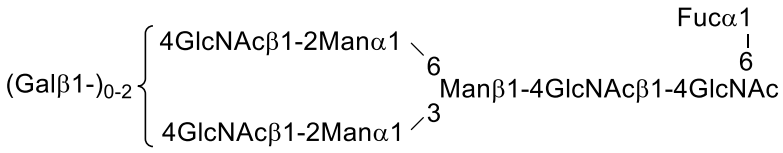
QGTRLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK        150

VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ        200

GLSSPVTKSF NRGEC                                              215
```

抗 BCMA-H 鎖 E1，抗 CD3ε-H 鎖 E1：ピログルタミン酸；抗 BCMA-H 鎖 N301，抗 CD3ε-H 鎖 N300：糖鎖結合；抗 BCMA-H 鎖 K451，抗 CD3ε-H 鎖 K450：部分的プロセシング
抗 BCMA-H 鎖 C139 – L 鎖 C215，抗 BCMA-H 鎖 C231 – 抗 CD3ε-H 鎖 C230，抗 BCMA-H 鎖 C234 – 抗 CD3ε-H 鎖 C233，抗 CD3ε-H 鎖 C138 – L 鎖 C215：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6455}H_{9955}N_{1721}O_{2039}S_{47}$（タンパク質部分，4 本鎖）
抗 BCMA-H 鎖　$C_{2206}H_{3388}N_{584}O_{687}S_{19}$
抗 CD3ε-H 鎖　$C_{2195}H_{3375}N_{585}O_{676}S_{16}$
L 鎖　$C_{1027}H_{1600}N_{276}O_{338}S_{6}$

リンボセルタマブは，B 細胞成熟抗原（BCMA）及び CD3ε 鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり，抗 BCMA-H 鎖及び抗 CD3ε-H 鎖はいずれもヒト IgG4 に由来する．抗 BCMA-H 鎖の 233 及び 238～240 番目のアミノ酸残基は，それぞれ S から P 及び EFLG から PVA に置換されている．また，抗 CD3ε-H 鎖の 232，237～239，438，439 及び 448 番目のアミノ酸残基は，それぞれ S から P，EFLG から PVA，H から R，Y から F 及び L から P に置換されている．L 鎖はいずれも，ヒト抗 CD3ε 抗体に由来する．リンボセルタマブは，CHO 細胞で産生される．リンボセルタマブは，451 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-H 鎖（γ4 鎖）1 本，450 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ4 鎖）1 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本からなる糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Linvoseltamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against B-cell maturation antigen (BCMA) and CD3ε chain, in which anti-BCMA H-chain and anti-CD3ε H-chain are derived from human IgG4. In the anti-BCMA H-chain, the amino acid residures at positions 233 and 238 – 240 are substituted by P from S and PVA from EFLG, respectively. In the anti-CD3ε H-chain, the amino acid residues at positions 232, 237 – 239, 438, 439 and 448 are substituted by P from S, PVA from EFLG, R from H, F from Y and P from L, respectively. Both of the L-chains are derived from human anti-CD3ε antibody L-chain. Linvoseltamab is produced in CHO cells. Linvoseltamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-BCMA H-chain (γ4-chain) consisting of 451 amino acid residues,

an anti-human CD3ε H-chain (γ4-chain) consisting of 450 amino acid residues and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

登録番号 306-3-B9

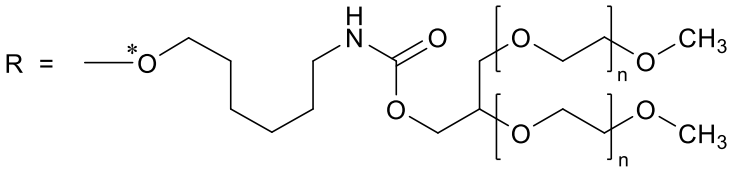
JAN（日本名）：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム

JAN（英　名）：Avacincaptad Pegol Sodium

[(3'-5') R–C–Gm–C–C–G–C–Gm–Gm–U–C–U–C–Am–Gm–Gm–C–G–C–U–Gm–Am–Gm–U–C–U–Gm–Am–Gm–U–U–U–A–C–C–U–Gm–C–Gm3'-3'dT]$^{39-}$ 39Na^{+}

X: 2'-deoxy-2'-fluoronucleotide

Xm: 2'-*O*-methylnucleotide



＊オリゴヌクレオチド部分のリン酸基の酸素原子

nは約485である

$C_{383}H_{430}F_{21}N_{141}Na_{39}O_{258}P_{39}$（オリゴヌクレオチド部分）

アバシンカプタド　ペゴルナトリウムは，補体 C5 に対するアプタマー誘導体のナトリウム塩であり，5’末端にリンカーを介してメトキシポリエチレングリコール（分子量：約 43,000）が結合している．アプタマー部分は，部分的に化学修飾された 39 個のヌクレオチド残基から構成される 1 本鎖オリゴヌクレオチドである．

Avacincaptad Pegol Sodium is a sodium salt of an aptamer derivative against complement C5, to which a methoxy polyethylene glycol (molecular weight: ca. 43,000) is bound via a linker at the 5’ end. The aptamer moiety is composed of a single oligonucleotide of partially chemically modified 39 nucleotide residues.

登録番号 306-3-B10

JAN（日本名）：アキサチリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Axatilimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVTLKESGPA LVKPTQTLTL TCTFSGFSLT TYGMGVGWIR QPPGKALEWL       50
                          └──────────────────────────┘
ANIWWDDDKY YNPSLKNRLT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCARI      100

GPIKYPTAPY RYFDFWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA      150

LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS      200
  └──────┘
SLGTKTYTCN VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP      250

PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE      300
                    └──────────────┘
QFNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR      350

EPQVYTLPPS QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT      400
                          └──────────────┘
PPVLDSDGSF FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS      450

LGK                                                         453
```

L 鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIY DNLAWYQQKP GKAPKLLIYY       50
                          └──────────────────┘
ASSLQDGVPS RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCLQ DSEYPWTFGG      100

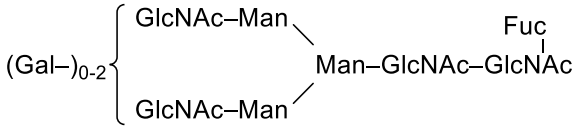
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV      150
                                  └──────────┘
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG      200

LSSPVTKSFN RGEC                                             214
```

H 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N303：糖鎖結合；H 鎖 K453：部分的プロセシング

H 鎖 C140 – L 鎖 C214，H 鎖 C232 – H 鎖 C232，H 鎖 C235 – H 鎖 C235：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6568}H_{10092}N_{1696}O_{2052}S_{48}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2249}H_{3460}N_{580}O_{684}S_{18}$

L 鎖　$C_{1035}H_{1590}N_{268}O_{342}S_{6}$

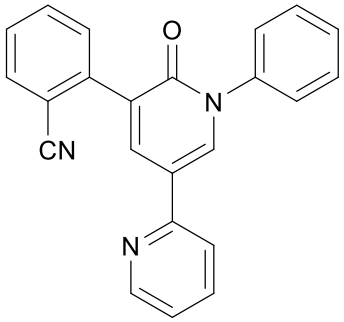
アキサチリマブは，遺伝子組換え抗コロニー刺激因子 1 受容体（CSF-1R）モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はラット抗体に由来し，その他はヒト IgG4 に由来する．H 鎖の 1 つのアミノ酸残基が置換（S234P）されている．アキサチリマブは，CHO 細胞により産生される．アキサチリマブは，453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

Axatilimab is a recombinant anti-colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R) monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from rat antibody and other regions are derived from human IgG4. In the H-chain, the amino acid residue is substituted at 1 position (S234P). Axatilimab is produced in CHO cells. Axatilimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 306-3-B11

JAN（日本名）：ペランパネル

JAN（英　名）：Perampanel



$C_{23}H_{15}N_3O$

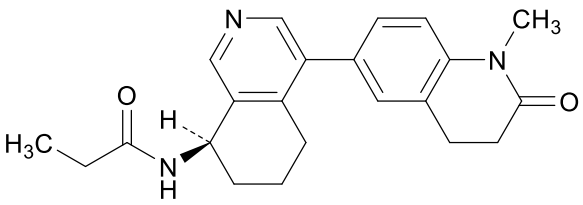
2-(6'-オキソ-1'-フェニル-1',6'-ジヒドロ[2,3'-ビピリジン]-5'-イル)ベンゾニトリル

2-(6'-Oxo-1'-phenyl-1',6'-dihydro[2,3'-bipyridin]-5'-yl)benzonitrile

登録番号 306-3-B12

JAN（日本名）：バクスドロスタット

JAN（英　名）：Baxdrostat



$C_{22}H_{25}N_3O_2$

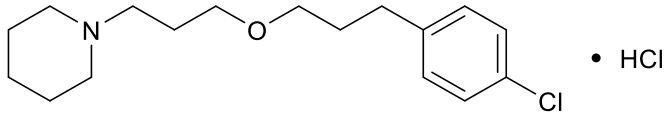
N-[(8*R*)-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-8-イル]プロパンアミド

N-[(8*R*)-4-(1-Methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl]propanamide

登録番号 306-3-B13

JAN（日本名）：ピトリサント塩酸塩

JAN（英　名）：Pitolisant Hydrochloride



$C_{17}H_{26}ClNO$・HCl

1-{3-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]プロピル}ピペリジン　一塩酸塩

1-{3-[3-(4-Chlorophenyl)propoxy]propyl}piperidine monohydrochloride

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 35

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–65) and Recommended (1–31) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 8, 1992.*

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec): Liste 35

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont mises à l'étude par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales proposées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI proposées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–65) et recommandées (1–31) dans la *Liste récapitulative No. 8, 1992.*

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 35

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–65) y Recomendadas (1–31) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 8, 1992.*

Recommended INN (Latin, English, French, Spanish) DCI Recommandée DCI Recomendada	*Chemical name or description and Molecular formula Nom chimique ou description et Formule brute Nombre químico o descripción y Fórmula empírica*
acidum gadoxeticum	
gadoxetic acid	dihydrogen [*N*-[(2*S*)-2-[bis(carboxymethyl)amino]-3-(*p*-ethoxyphenyl)propyl]-*N*-[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl]glycinato(5-)]gadolinate(2-)
acide gadoxétique	dihydrogéno[*N*-[(2*S*)-2-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-(4-éthoxyphényl)propyl]-*N*-[2-[bis(carboxyméthyl)amino]éthyl]glycinato(5-)]gadolinate(2-)
ácido gadoxetico	dihidrógeno [*N*-[(2*S*)-2-[bis(carboximetil)amino]-3-(*p*-etoxifenil)propil]-*N*-[2-[bis(carboximetil)amino]etil]glicinato(5-)]gadolinato(2-)
	$C_{23}H_{30}GdN_3O_{11}$
acidum ibandronicum	
ibandronic acid	[1-hydroxy-3-(methylpentylamino)propylidene]diphosphonic acid
acide ibandronique	acide [1-hydroxy-3-[méthyl(pentyl)amino]propylidène]bisphosphonique
ácido ibandrónico	ácido [1-hidroxi-3-(metilpentilamino)propilideno]difosfónico
	$C_9H_{23}NO_7P_2$
acidum olpadronicum	
olpadronic acid	[3-(dimethylamino)-1-hydroxypropylidene]diphosphonic acid
acide olpadronique	acide [3-(diméthylamino)-1-hydroxypropylidène]bisphosphonique
ácido olpadrónico	ácido [3-(dimetilamino)-1-hidroxipropilideno]difosfónico
	$C_5H_{15}NO_7P_2$
acidum zoledronicum	
zoledronic acid	(1-hydroxy-2-imidazol-1-ylethylidene)diphosphonic acid
acide zolédronique	acide [1-hydroxy-2-(1*H*-imidazol-1-yl)éthylidène]bisphosphonique
ácido zoledrónico	ácido (1-hidroxi-2-imidazol-1-iletiliden)difosfónico
	$C_5H_{10}N_2O_7P_2$
acitazanolastum	
acitazanolast	3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)oxanilic acid
acitazanolast	acide *N*-[3-(1*H*-tétrazol-5-yl)phényl]oxamique
acitazanolast	ácido 3'-(1*H*-tetrazol-5-il)oxanílico
	$C_9H_7N_5O_3$

adefovirum

adefovir	[[2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)ethoxy]methyl]phosphonic acid
adéfovir	acide [[2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)éthoxy]méthyl]phosphonique
adefovir	àcido [[2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)etoxi]metil]fosfónico
	$C_8H_{12}N_5O_4P$

afelimomabum

afelimomab	immunoglobulin G 3 (mouse monoclonal LU54107 Fab' fragment γ-chain anti-human tumor necrosis factor α), disulfide with mouse monoclonal LU54107 κ-chain, dimer
afélimomab	immunoglobuline G 3 (chaîne γ du fragment Fab' de l'anticorps monoclonal de souris LU54107 anti-facteur de nécrose tumorale α humain), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris LU54107
afelimomab	inmunoglobulina G 3 (cadena γ del fragmento Fab' del anticuerpo monoclonal de ratón LU54107 anti-factor de necrosis tumoral α humano), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón LU54107

alniditanum

alniditan	2-[[3-[[(*R*)-2-chromanylmethyl]amino]propyl]amino]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine
alniditan	*N*-[[(2*R*)-3,4-dihydro-2*H*-chromén-2-yl]méthyl]-*N'*-(1,4,5,6-tétrahydropyrimidin-2-yl)propan-1,3-diyldiamine
alniditan	2-[[3-[[(*R*)-2-cromanilmetil]amino]propil]amino]-1,4,5,6-tetrahidropirimidina
	$C_{17}H_{26}N_4O$

anakinrum

anakinra	N^2-L-methionylinterleukin 1 receptor antagonist (human isoform x reduced)
anakinra	N^2-L-méthionylantagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (isoforme x humaine réduite)
anakinra	N^2-L-metionil antagonista del receptor de interleukina 1 (isoforma x reducida, humana)
	$C_{759}H_{1186}N_{208}O_{232}S_{10}$

anastrozolum

anastrozole	α,α,α',α'-tetramethyl-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-*m*-benzenediacetonitrile
anastrozole	2,2'-diméthyl-2,2'-[5-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]benzène-1,3-diyl]= dipropanenitrile
anastrozol	α,α,α',α'-tetrametil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-*m*-bencendiacetonitrilo
	$C_{17}H_{19}N_5$

apaxifyllinum

apaxifylline	(-)-(*S*)-8-(3-oxocyclopentyl)-1,3-dipropylxanthine
apaxifylline	(-)-(*S*)-8-(-3-oxocyclopentyl)-1,3-dipropyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione
apaxifilina	(-)-(*S*)-8-(3-oxociclopentil)-1,3-dipropilxantina
	$C_{16}H_{22}N_4O_3$

aptiganelum

aptiganel — 1-(*m*-ethylphenyl)-1-methyl-3-(1-naphthyl)guanidine

aptiganel — 1-(3-éthylphényl)-1-méthyl-3-(naphtalén-1-yl)guanidine

aptiganel — 1-(*m*-etilfenil)-1-metil-3-(1-naftil)guanidina

$C_{20}H_{21}N_3$

atexakinum alfa

atexakin alfa — 1-(1-L-alanyl-L-proline)interleukin 6 (human clone HGF15 protein moiety reduced), cyclic (44→50), (73→83)-bis(disulfide)

atexakine alfa — (44→50), (73→83)-bis(disulfure cyclique) de la [1-(1-L-alanyl-L-proline)]= interleukine 6 (partie protéique réduite de la substance issue du clone humain HGF15)

atexakina alfa — 1-(1-L-alanil-L-prolina)interleukina 6 (fracción proteica reducida del clon humano HGF15), bis(disulfuro)cíclico (44→50), (73→83)

$C_{917}H_{1483}N_{255}O_{288}S_9$

atibepronum

atibeprone — 7-[(5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methoxy]-3,4-dimethylcoumarin

atibéprone — 3,4-diméthyl-7-[[5-(1-méthyléthyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]méthoxy]-2*H*-chromén-2-one

atibeprona — 7-[(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi]-3,4-dimetilcumarina

$C_{17}H_{18}N_2O_3S$

atorvastatinum

atorvastatin — (β*R*,δ*R*)-2-(*p*-fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)pyrrole-1-heptanoic acid

atorvastatine — acide (3*R*,5*R*)-7-[2-(4-fluorophényl)-5-(1-méthyléthyl)-3-phényl-4-[(phényl=amino)carbonyl]-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoïque

atorvastatina — ácido (β*R*,δ*R*)-2-(*p*-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)pirrol-1-heptanoico

$C_{33}H_{35}FN_2O_5$

azimilidum

azimilide — 1-[[5-(*p*-chlorophenyl)furfurylidene]amino]-3-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]=hydantoin

azimilide — 1-[[[5-(4-chlorophényl)furan-2-yl]méthylène]amino]-3-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)butyl]imidazolidine-2,4-dione

azimilida — 1-[[5-(*p*-clorofenil)furfurilidenlamino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]hidantoina

$C_{23}H_{28}ClN_5O_3$

balaziponum

balazipone — *m*-(2-acetyl-3-oxo-1-butenyl)benzonitrile

balazipone — 3-(2-acétyl-3-oxobut-1-ényl)benzonitrile

balazipona — *m*-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)benzonitrilo

$C_{13}H_{11}NO_2$

balofloxacinum

balofloxacin (±)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[3-(methylamino)piperidino]-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

balofloxacine acide (*RS*)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-méthoxy-7-[3-(méthylamino)pipéridin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

balofloxacino ácido (±)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[3-(metilamino)=piperidino]-4-oxo-3-quinolincarboxílico

$C_{20}H_{24}FN_3O_4$

basifunginum

basifungin *N*-[(2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-methylvaleryl]-*N*-methyl-L-valyl-L-phenylalanyl-*N*-methyl-L-phenylalanyl-L-prolyl-L-alloisoleucyl-*N*-methyl-L-valyl-L-leucyl-3-hydroxy-*N*-methyl-L-valine α_1-lactone

basifungine α_1-lactone de la [*N*-[(2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-méthylpentanoyl]-*N*-méthyl-L-valyl]-L-phénylalanyl-(*N*-méthyl-L-phénylalanyl)-L-prolyl-L-allo-isoleucyl-(*N*-méthyl-L-valyl)-L-leucyl-(3-hydroxy-*N*-méthyl-L-valine)

basifungina *N*-[(2*R*,3*R*)-2-hidroxi-3-metilvaleril]-*N*-metil-L-valil-L-fenilalanil-*N*-metil-L-fenilalanil-L-prolil-L-aloisoleucil-*N*-metil-L-valil-L-leucil-3-hidroxi-*N*-metil-L-valina α_1-lactona

$C_{60}H_{92}N_8O_{11}$

berupipamum

berupipam (+)-(5*S*)-5-(5-bromo-2,3-dihydro-7-benzofuranyl)-8-chloro- 2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-1*H*-3-benzazepin-7-ol

bérupipam (+)-(*S*)-5-(5-bromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-8-chloro-3-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépin-7-ol

berupipam (+)-(5*S*)-5-(5-bromo-2,3-dihidro-7-benzofuranil)-8-cloro- 2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-1*H*-3-benzazepin-7-ol

$C_{19}H_{19}BrClNO_2$

bervastatinum

bervastatin ethyl (±)-(3*R**,5*S**,6*E*)-7-[4-(*p*-fluorophenyl)spiro[2*H*-1-benzopyran-2,1'-cyclopentan]-3-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate

bervastatine (±)-(6*E*)-(3*RS*,5*SR*)-7-[4-(4-fluorophényl)spiro[2*H*-chromène-2,1'-cyclopentane]-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-énoate d'éthyle

bervastatina (±)-(3*R**,5*S**,6*E*)-7-[4-(*p*-fluorofenil)espiro[2*H*-1-benzopiran-2,1'-ciclopentan]-3-i]-3,5-dihidroxi-6-heptenoato de etilo

$C_{28}H_{31}FO_5$

betasizofiranum

betasizofiran scleroglucan or poly[→3(*O*-β-D-glucopyranosyl-(1→3)-*O*-[β-D-glucopyranosyl-(1→6)]-*O*-β-D-glucopyranosyl-(1→3)-*O*-β-D-glucopyranosyl-(1→] produced by *Sclerotium rolfsii*; relative molecular mass is about 5.10^6

bétasizofiran scléroglucan ou poly[→3(*O*-β-D-glucopyranosyl-(1→3)-*O*-[β-D-glucopyranosyl-(1→6)]-*O*-β-D-glucopyranosyl-(1→3)-*O*-β-D-glucopyranosyl-(1→] produit par *Sclerotium rolfsii*; la masse moléculaire relative est voisine de 5.10^6

betasizofiran escleroglucano ó poli[→3(*O*-β-D-glucopiranosil-(1→3)-*O*-[β-D-glucopiranosil-(1→6)]-*O*-β-D-glucopiranosil-(1→3)-*O*-β-D-glucopiranosil-(1→] producido por *Sclerotium rolfsii*; la masa molecular relativa es aproximadamente de 5.10^6

$(C_{24}H_{40}O_{20})_n$

bivalirudinum

bivalirudin — D-phenylalanyl-L-prolyl-L-arginyl-L-prolylglycylglycylglycylglycyl-L-asparaginylglycyl-L-α-aspartyl-L-phenylalanyl-L-α-glutamyl-L-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-prolyl-L-α-glutamyl-L-α-glutamyl-L-tyrosyl-L-leucine

bivalirudine — D-phénylalanyl-L-prolyl-L-arginyl-L-prolyl-glycyl-glycyl-glycyl-glycyl-L-asparaginyl-glycyl-L-α-aspartyl-L-phénylalanyl-L-α-glutamyl-L-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-prolyl-L-α-glutamyl-L-α-glutamyl-L-tyrosyl-L-leucine

bivalirudina — D-fenilalanil-L-prolil-L-arginil-L-prolilglicilglicilglicilglicil-L-asparraginilglicil-L-α-aspartil-L-fenilalanil-L-α-glutamil-L-α-glutamil-L-isoleucil-L-prolil-L-α-glutamil-L-α-glutamil-L-tirosil-L-leucina

$C_{98}H_{139}N_{24}O_{33}$

candesartanum

candesartan — 2-ethoxy-1-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]-7-benzimidazolecarboxylic acid

candésartan — acide 2-éthoxy-1-[4-[2-(1*H*-tétrazol-5-yl)phényl]benzyl]-1*H*-benzimidazole-7-carboxylique

candesartan — ácido 2-etoxi-1-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ilfenil)bencil]-7-bencimidazolcarboxílico

$C_{24}H_{20}N_6O_3$

capecitabinum

capecitabine — pentyl 1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinecarbamate

capécitabine — [1-(5-désoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl]carbamate de pentyle

capecitabina — 1-(5-desoxi-β-D-ribofuranosil)-5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidincarbamato de pentilo

$C_{15}H_{22}FN_3O_6$

cartasteinum

cartasteine — (*S*)-3-[*N*-[(*R*)-2-mercaptopropionyl]glycyl]-4-thiazolidinecarboxylic acid

cartastéine — acide (4*S*)-3-[2-[[(2*R*)-2-mercaptopropanoyl]amino]acétyl]thiazolidine-4-carboxylique

cartasteina — ácido (*S*)-3-[*N*-[(*R*)-2-mercaptopropionil]glicil]-4-tiazolidinecarboxílico

$C_9H_{14}N_2O_4S_2$

cefluprenamum

cefluprenam — (-)-[(*E*)-3-[(6*R*,7*R*)-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en-3-yl]allyl](carbamoyl=methyl)ethylmethylammonium hydroxide, inner salt, 7^2-(*Z*)-[*O*- (fluoromethyl)=oxime]

céfluprénam — (-)-(2-amino-2-oxoéthyl)[(*E*)-3-[(6*R*,7*R*)-7-[[(*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(fluorométhoxy)imino]acétyl]amino]-2-carboxylato-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4 2.0]oct-2-én-3-yl]prop-2-ényl]éthylméthylammonium

cefluprenam — hidróxido de (-)-[(*E*)-3-[(6*R*,7*R*)-7-[2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)glioxilamido]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo [4.2.0]oct-2-en-3-il]alil](carbamoilmetil)=etilmetilamonio, sal interna, 7^2-(*Z*)-[*O*-(fluorometil)oxima

$C_{20}H_{25}FN_8O_6S_2$

cefoselisum

cefoselis — (-)-5-amino-2-[[(6*R*,7*R*)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-(2-hydroxyethyl)= pyrazolium hydroxide, inner salt, 7^2-(*Z*)-(*O*-methyloxime)

céfosélis — (-)-5-amino-2-[[(6*R*,7*R*)-7-[[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)= acétyl]amino]-2-carboxylato-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-én-3-yl]= méthyl]-1-(2-hydroxyéthyl)-1*H*-pyrazolium

cefoselis — (-)-5-amino-2-[[(6*R*,7*R*)-7-[[(*Z*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(metoxiimino)acetil]= amino]-2-carboxilato-8-oxo-5-tia-1- azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]metil]-1-(2 hidroxietil)-1*H*-pirazolio

$C_{19}H_{22}N_8O_6S_2$

cidofovirum

cidofovir — [[(*S*)-2-(4-amino-2-oxo-1(2*H*)-pyrimidinyl)-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]= phosphonic acid

cidofovir — acide [[(1*S*)-2-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)-1-(hydroxyméthyl)éthoxy]= méthyl]phosphonique

cidofovir — àcido [[(*S*)-2-(4-amino-2-oxo-1(2*H*)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]= fosfónico

$C_8H_{14}N_3O_6P$

cilmostimum

cilmostim — 1-223-colony-stimulating factor 1 (human clone p3ACSF-69 protein moiety reduced) dimer, cyclic (7→90), (7'→ 90'), (31→31'), (48→139), (48'→ 139'), (102→146), (102'→ 146')-heptakis(disulfide)

cilmostime — (7→90), (7'→ 90'), (31→31'), (48→139), (48'→ 139'), (102→146), (102'→ 146')-heptakis(disulfure cyclique) du dimère de 1-223-facteur 1 de stimulation des colonies (partie protéique réduite du clone humain p3ACSF-69)

cilmostim — (7→90), (7'→ 90'), (31→31'), (48→139), (48'→ 139'), (102→146), (102'→ 146')-heptakis(disulfuro cíclico) del dímero de 1- 223-factor 1 de estimulación de colonias (fracción proteica reducida del clon humano p3ACSF-69)

$C_{2198}H_{3430}N_{588}O_{704}S_{28}$

cipamfylline

cipamfylline — 8-amino-1,3-bis(cyclopropylmethyl)xanthine

cipamfylline — 8-amino-1,3-bis(cyclopropylméthyl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione

cipamfilina — 8-amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina

$C_{13}H_{17}N_5O_2$

cromoglicas lisetilum

cromoglicate lisetil — diethyl 5,5'-[(2-hydroxytrimethylene)dioxy]bis[4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-carboxylate], ester with L-lysine

cromoglicate lisétil — (+)-5,5'-[[2-[[(2*S*)-2,6-diaminohexanoyl]oxy]propane-1,3-diyl]dioxy]bis(4-oxo-4*H*-chromène-2-carboxylate d'éthyle)

cromoglicato lisetil — 5,5'-[(2-hidroxitrimetileno)dioxi]bis[4-oxo-4*H*-1-benzopirano-2-carboxilato] de dietilo, éster con L-lisina

$C_{33}H_{36}N_2O_{12}$

dacliximabum

dacliximab	immunoglobulin G 1 (human-mouse monoclonal clone 1H4 γ-chain anti-human interleukin 2 receptor), disulfide with human-mouse monoclonal clone 1H4 light chain, dimer
dacliximab	immunoglobuline G 1 (chaîne γ de l'anticorps monoclonal du clone homme-souris 1H4 dirigé contre le récepteur de l'interleukine 2 humain), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal du clone homme-souris 1H4
dacliximab	inmunoglobulina G 1(cadena γ del anticuerpo monoclonal del clon humano-murino 1H4 anti-receptor de la interleukina 2 humano), dimero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal del clon humano-murino
	$C_{6394}H_{9888}N_{1696}O_{2012}S_{44}$

delavirdinum

delavirdine	1-[3-(isopropylamino)-2-pyridyl]-4-[(5-methanesulfonamidoindol-2-yl)= carbonyl]piperazine
délavirdine	1-[3-[(1-méthyléthyl)amino]pyridin-2-yl]-4-[[5-[(méthylsulfonyl)amino]-1*H*-indol-2-yl]carbonyl]pipérazine
delavirdina	1-[3-(isopropilamino)-2-piridil]-4-[(5-metanosulfonamidoindol-2-il)carbonil]= piperazina
	$C_{22}H_{28}N_6O_3S$

dexpemedolacum

dexpemedolac	(1*S*,4*R*)-4-benzyl-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indole-1-acetic acid
dexpémédolac	acide 2-[(1*S*,4*R*)-4-benzyl-1-éthyl-1,3,4,9-tétrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]= acétique
dexpemedolaco	ácido (1*S*,4*R*)-4-bencil-1-etil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-*b*]indol-1-acético
	$C_{22}H_{23}NO_3$

docetaxelum

docetaxel	(2*R*,3*S*)-*N*-carboxy-3-phenylisoserine, *N*-*tert*-butyl ester, 13-ester with 5β-20-epoxy-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahydroxytax-11-en-9-one 4-acetate 2-benzoate
docétaxel	(2*R*,3*S*)-3-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-2-hydroxy-3-phénylpropanoate de 4-(acétyloxy)-2α-(benzoyloxy)-5β,20-époxy-1,7β,10β-trihydroxy-9-oxotax-11-én-13α-yle
docetaxel	(2*R*,3*S*)-*N*-carboxi-3-fenilisoserina, *N*-*terc*-butil éster, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato
	$C_{43}H_{53}NO_{14}$

ebalzotanum

ebalzotan	(*R*)-*N*-isopropyl-3-(isopropylpropylamino)-5-chromancarboxamide
ébalzotan	(3*R*)-*N*-(1-méthyléthyl)-3-[(1-méthyléthyl)propylamino]-3,4-dihydro-2*H*-chromène-5-carboxamide
ebalzotan	(*R*)-*N*-isopropil-3-(isopropilpropilamino)-5-cromancarboxamida
	$C_{19}H_{30}N_2O_2$

efegatranum

efegatran — *N*-methyl-D-phenylalanyl-*N*-[(1*S*)-1-formyl-4-guanidinobutyl]-L-prolinamide

éfégatran — (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-formyl-4-guanidinobutyl]-1-[(2*R*)-2-(méthylamino)-3-phénylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxamide

efegatran — *N*-metil-D-fenilalanil-*N*-[(1*S*)-1-formil-4-guanidinobutil]-L-prolinamida

$C_{21}H_{32}N_6O_3$

efletirizinum

efletirizine — [2-[4-[bis(*p*-fluorophenyl)methyl]-1-piperazinyl]ethoxy]acetic acid

éflétirizine — acide 2-[2-[4-[bis(4-fluorophényl)méthyl]pipérazin-1-yl]éthoxy]acétique

efletirizina — ácido [2-[4-[bis(*p*-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]acético

$C_{21}H_{24}F_2N_2O_3$

elisartanum

elisartan — (±)-1-hydroxyethyl 2-butyl-4-chloro-1-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]-imidazole-5-carboxylate, ethyl carbonate (ester)

élisartan — 2-butyl-4-chloro-1-[4-[2-(1*H*-tétrazol-5-yl)phényl]benzyl]-1*H*-imidazol-5-carboxylate de (*RS*)-1-[(éthoxycarbonyl)oxy]éthyle

elisartan — (±)-2-butil-4-cloro-1-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ilfenil)bencil]imidazol-5-carboxilato,etil carbonato de 1-hidroxietilo (éster)

$C_{27}H_{29}ClN_6O_5$

epoetinum epsilonum

epoetin epsilon — 1-165-erythropoietin (human clone λHEPOFL13 protein moiety), glycoform ε

époétine epsilon — 1-165-érythropoïétine (partie protéique du clone humain λHEPOFL13), forme glycosylée ε

epoetina epsilon — 1-165-eritropoietina (fracción proteica del clon humano λHEPOFL13), forma glicosilada ε

$C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$
(for non-glycosylated protein)
(pour la protéine non glycosylée)
(fracción proteica no glicosilada)

eprosartanum

eprosartan — (*E*)-2-butyl-1-(*p*-carboxybenzyl)-α-2-thienylimidazole-5-acrylic acid

éprosartan — acide (*E*)-3-[2-butyl-1-(4-carboxybenzyl)-1*H*-imidazol-5-yl]-2-[(2-thiényl)-méthyl]prop-2-énoïque

eprosartan — ácido (*E*)-2-butil-1-(*p*-carboxibencil)-α-2-tienilimidazol-5-acrílico

$C_{23}H_{24}N_2O_4S$

eptacogum alfa (activatum)

eptacog alfa (activated) — blood-coagulation factor VII (human clone λHVII2463 protein moiety)

eptacog alfa (activé) — facteur VII de coagulation sanguine (partie protéique de la substance issue du clone humain λHVII2463)

eptacog alfa (activado) — factor de coagulación VII (fracción proteica del clon humano λHVII2463)

$C_{2621}H_{4056}N_{728}O_{812}S_{36}$

ersentilidum

ersentilide — 4'-[(2*S*)-2-hydroxy-3-[[2-(*p*-imidazol-1-ylphenoxy)ethyl]amino]propoxy]= methanesulfonanilide

ersentilide — *N*-[4-[[(*S*)-2-hydroxy-3-[[2-[4-(1*H*-imidazol-1-yl)phénoxy]éthyl]amino]propyl]= oxy]phényl]méthanesulfonamide

ersentilida — 4'-[(2*S*)-2-hidroxi-3-[[2-(*p*-imidazol-1-ilfenoxi)etil]amino]propoxi]= metansulfonanilida

$C_{21}H_{26}N_4O_5S$

examorelinum

examorelin — L-histidyl-2-methyl-D-tryptophyl-L-alanyl-L-tryptophyl-D-phenylalanyl-L-lysinamide

examoréline — L-histidyl-(2-méthyl-D-tryptophyl)-L-alanyl-L-tryptophyl-D-phénylalanyl-L-lysinamide

examorelina — L-histidil-2-metil-D-triptofil-L-alanil-L-triptofil-D-fenilalanil-L-lisinamida

$C_{47}H_{58}N_{12}O_6$

fampridinum

fampridine — 4-aminopyridine

fampridine — pyridin-4-ylamine

fampridina — 4-aminopiridina

$C_5H_6N_2$

faropenemum

faropenem — (+)-(5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-3-[(2*R*)-tetrahydro-2-furyl]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid

faropénem — acide (+)-(5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-hydroxyéthyl]-7-oxo-3-[(2*R*)-tétrahydrofuran-2-yl]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylique

faropenem — ácido (+)-(5*R*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-hidroxietil]-7-oxo-3-[(2*R*)-tetrahidro-2-furil]-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

$C_{12}H_{15}NO_5S$

fenleutonum

fenleuton — (±)-1-[3-[*m*-(*p*-fluorophenoxy)phenyl]-1-methyl-2-propynyl]-1-hydroxyurea

fenleuton — (±)-1-[(1*RS*)-3-[3-(4-fluorophénoxy)phényl]-1-méthylprop-2-ynyl]-1-hydroxyurée

fenleuton — (±)-1-[3-[*m*-(*p*-fluorofenoxi)fenil]-1-metil-2-propinil]-1-hidroxiurea

$C_{17}H_{15}FN_2O_3$

fodipirum

fodipir — *N*,*N*'-ethylenebis[*N*-[[3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-methyl-4-pyridyl]= methyl]glycine] 5,5'-bis(dihydrogenphosphate)

fodipir — *N*,*N*'-éthane-1,2-diylbis[N-[[3-hydroxy-2-méthyl-5-[(phosphonooxy)méthyl]= pyridin-4-yl]méthyl]glycine]

fodipir — *N*,*N*'-etilenbis[*N*-[[3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metil-4-piridil]metil]glicina] 5,5'-bis(dihidrógenofosfato)

$C_{22}H_{32}N_4O_{14}P_2$

follitropinum alfa

follitropin alfa

follicle-stimulating hormone, glycoform α
α-subunit:
chorionic gonadotropin (human α-subunit protein moiety reduced)
β-subunit:
follicle-stimulating hormone (human clone λ 15B β-subunit protein moiety reduced)

follitropine alfa

hormone folliculo-stimulante, forme glycosylée α
Sous-unité α :
gonadotropine chorionique (partie protéique réduite de la sous-unité α humaine)
Sous-unité β :
hormone folliculo-stimulante (partie protéique réduite de la sous-unité β du clone humain λ 15B)

folitropina alfa

hormona estimulante del folículo, glicoforma α
subunidad α :
gonadotropina coriónica (fracción proteica reducida de la subunidad α humana)
subunidad β :
hormona estimulante del folículo (fracción proteica reducida de la subunidad β del clon humano humane λ 15B)

α : $C_{437}H_{682}N_{122}O_{134}S_{13}$

β : $C_{538}H_{833}N_{145}O_{171}S_{13}$

fradafibanum

fradafiban

(3*S*,5*S*)-5-[[(4'-amidino-4-biphenylyl)oxy]methyl]-2-oxo-3-pyrrolidineacetic acid

fradafiban

acide 2-[(3*S*,5*S*)-5-[[(4'-amidinobiphényl-4-yl)oxy]méthyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]acétique

fradafiban

àcido (3*S*,5*S*)-5-[[(4'-amidino-4-bifenilil)oxi]metil]-2-oxo-3-pirrolidinacético

$C_{20}H_{21}N_3O_4$

fuladectinum

fuladectin

a mixture of components A_4 and A_3,
component A_4 (major component):
4'-[2-[[(2a*E*,4*E*,5'*S*,6*S*,6'*R*,7*R*,8*E*,11*R*,13*R*,15*S*,17a*R*,20*R*,20a*R*,20b*S*)-6'-ethyl-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tetradecahydro-20,20b-dihydroxy-5',6,8,19-tetramethyl-17-oxospiro[11,15-methano-2*H*,13*H*,17*H*-furo[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxacyclooctadecin-13,2'-[2*H*]pyran]-7-yl]oxy]ethyl]-*N*-methylmethanesulfonanilide
component A_3 (minor component):
4'-[2-[[(2a*E*,4*E*,5'*S*,6*S*,6'*R*,7*R*,8*E*,11*R*,13*R*,15*S*,17a*R*,20*R*,20a*R*,20b*S*)-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tetradecahydro-20,20b-dihydroxy-5',6,6',8,19-pentamethyl-17-oxospiro[11,15-methano-2*H*,13*H*,17*H*-furo[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxacyclooctadecin-13,2'-[2*H*]pyran]-7-yl]oxy]ethyl]-*N*-methylmethanesulfonanilide

fuladectine

mélange des constituants A_4 et A_3,
constituant A_4 (constituant principal):
N-[4-[2-[[(2a*E*,4*E*,8*E*)-(2'*R*,5'*S*,6*S*,6'*R*,7*R*,11*R*,15*S*,17a*R*,20*R*,20a*R*,20b*S*)-6'-éthyl-20,20b-dihydroxy-5',6,8,19-tétraméthyl-7-oxo-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tétradécahydrospiro[11,15-méthano-2*H*,13*H*,17*H*-furo[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxacyclooctadécène-13,2'-[2*H*]pyran]-7-yl]oxy]éthyl]phényl]-*N*-méthylméthanesulfonamide
constituant A_3 (constituant secondaire):
N-[4-[2-[[(2a*E*,4*E*,8*E*)-(2'*R*,5'*S*,6*S*,6'*R*,7*R*,11*R*,15*S*,17a*R*,20*R*,20a*R*,20b*S*)-20,20b-dihydroxy-5',6,6',8,19-pentaméthyl-7-oxo-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tétradécahydrospiro[11,15-méthano-2*H*,13*H*,17*H*-furo[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxacyclooctadécène-13,2'-[2*H*]pyran]-7-yl]oxy]éthyl]phényl]-*N*-méthylméthanesulfonamide

fuladectina

mezcla de los componentes A_4 y A_3,
componente A_4 (constituyente principal):
4'-[2-[[(2a*E*,4*E*,5'*S*,6*S*,6'*R*,7*R*,8*E*,11*R*,13*R*,15*S*,17a*R*,20*R*,20a*R*,20b*S*)-6'-etil-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tetradecahidro-20,20b-dihidroxi-5',6,8,19-tetrametil-17-oxospiro[11,15-metano-2*H*,13*H*,17*H*-furo[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxaciclooctadecin-13,2'-[2*H*]piran]-7-il]oxi]etil]-*N*-metilmetanesulfonanilida
componente A_3 (constituyente segundario):
4'-[2-[[(2a*E*,4*E*,5'*S*,6*S*,6'*R*,7*R*,8*E*,11*R*,13*R*,15*S*,17a*R*,20*R*,20a*R*,20b*S*)-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tetradecahidro-20,20b-dihidroxi-5',6,6',8,19-pentametil-17-oxospiro[11,15-metano-2*H*,13*H*,17*H*-furo[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxaciclooctadecin-13,2'-[2*H*]piran]-7-il]oxi]etil]-*N*-metilmetanesulfonanilida

A_4 : $C_{42}H_{59}NO_{10}S$ + A_3 : $C_{41}H_{57}NO_{10}S$

gadoversetamidum

gadoversetamide

[*N*,*N*-bis[2-[[(carboxymethyl)[(2-methoxyethyl)carbamoyl]methyl]amino]ethyl]=glycinato(3-)]gadolinium

gadoversétamide

[*N*,*N*-bis[2-[(carboxyméthyl)[2-[(2-méthoxyéthyl)amino]-2-oxoéthyl]amino]=éthyl]glycinato(3-)]gadolinium

gadoversetamida

[*N*,*N*-bis[2-[[(carboximetil)[(2-metoxietil)carbamoil]metil]amino]etil]=glicinato(3-)]gadolinio

$C_{20}H_{34}GdN_5O_{10}$

galdansetronum

galdansetron

(+)-(3*R*)-2,3-dihydro-9-methyl-3-[(5-methylimidazol-4-yl)methyl]carbazol-4(1*H*)-one

galdansétron

(+)-(3*R*)-9-méthyl-3-[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]-1,2,3,9-tétrahydro-4*H*-carbazol-4-one

galdansetron

(+)-(3*R*)-2,3-dihidro-9-metil-3-[(5-metilimidazol- 4-il)metil]carbazol-4(1*H*)-ona

$C_{18}H_{19}N_3O$

goralatidum

goralatide

1-[N^2-[*N*-(*N*-acetyl-L-seryl)-L-α-aspartyl]-L-lysyl]-L-proline

goralatide

(*N*-acétyl-L-séryl)-L-α-aspartyl-L-lysyl-L-proline

goralatida

1-[N^2-[*N*-(*N*-acetil-L-seril)-L-α-aspartil]-L-lisil]-L-prolina

$C_{20}H_{33}N_5O_9$

Idramantonum

idramantone — 5-hydroxy-2-adamantanone

idramantone — 5-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]décan-2-one

idramantona — 5-hidroxi-2-adamantanona

$C_{10}H_{14}O_2$

Ifetrobanum

ifetroban — *o*-[[(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[4-(pentylcarbamoyl)-2-oxazolyl]-7-oxabicyclo=[2.2.1]hept-2-yl]methyl]hydrocinnamic acid

ifétroban — acide 3-[2-[[(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[4-[(pentylamino)carbonyl]oxazol-2-yl]-7-oxa=bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]méthyl]phényl]propanoïque

ifetroban — ácido *o*-[[(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[4-(pentilcarbamoil)-2-oxazolil]-7-oxabiciclo=[2.2.1]hept-2-il]metil]hidrocinámico

$C_{25}H_{32}N_2O_5$

Imidaprilatum

imidaprilat — (4*S*)-3-[(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-carboxy-3-phenylpropyl]alanyl]-1-methyl-2-oxo-4-imidazolidinecarboxylic acid

imidaprilate — acide (*S*)-3-[(*S*)-2-[[(*S*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]-1-méthyl-2-oxo-imidazolidine-4-carboxylique

imidaprilat — ácido (4*S*)-3-[(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-carboxi-3-fenilpropil]alanil]-1-metil-2-oxo-4-imidazolidincarboxílico

$C_{18}H_{23}N_3O_6$

Imiglucerasum

imiglucerase — 495-L-histidineglucosylceramidase (human placenta isoenzyme protein moiety)

imiglucérase — [495-L-histidine]glucosylcéramidase (partie protéique d'isoenzyme de placenta humain)

imiglucerasa — 495-L-histidinaglucosilceramidasa (isoenzima de placenta humana, fracción proteica)

$C_{2532}H_{3843}N_{671}O_{711}S_{16}$

Inogatranum

inogatran — *N*-[(1*R*)-2-cyclohexyl-1-[[(2*S*)-2-[(3-guanidinopropyl)carbamoyl]piperidino]=carbonyl]ethyl]glycine

inogatran — acide 2-[[(1*R*)-1-(cyclohexylméthyl)-2-[(2*S*)-2-[[(3-guanidinopropyl)amino]=carbonyl]pipéridin-1-yl]-2-oxoéthyl]amino]acétique

inogatran — *N*-[(1*R*)-2-ciclohexil-1-[[(2*S*)-2-[(3-guanidinopropil)carbamoil]piperidino]=carbonil]etil]glicina

$C_{21}H_{38}N_6O_4$

Inolimomabum

inolimomab — immunoglobulin G 1 (mouse monoclonal B-B10 γ-chain anti-human interleukin-2 receptor α-chain), disulfide with mouse monoclonal B-B10 κ-chain, dimer

inolimomab — immunoglobuline G 1 (chaîne γ de l'anticorps monoclonal de souris B-B10 dirigé contre la chaîne α du récepteur de l'interleukine-2 humain), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris B-B10

inolimomab	inmunoglobulina G 1 (cadena γ del anticuerpo monoclonal de ratón B-B10 anti-cadena α del receptor de interleukina-2 humana), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón B-B10
insulinum lisprum	
insulin lispro	28^{B}-L-lysine-29^{B}-L-prolineinsulin (human)
insuline lispro	[28^{B}-L-lysine-29^{B}-L-proline]insuline humaine
insulina lispro	28^{B}-L-lisina-29^{B}-L-prolinainsulina (humana)
	$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$
ipenoxazonum	
ipenoxazone	(+)-(4*S*,5*R*)-3-[3-(hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)propyl]-4-isobutyl-5-phenyl-2-oxazolidinone
ipénoxazone	(+)-(4*S*,5*R*)-3-[3-(hexahydro-1*H*-azépin-1-yl)propyl]-4-(2-méthylpropyl)-5-phényloxazolidin-2-one
ipenoxazona	(+)-(4*S*,5*R*)-3-[3-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)propil]-4-isobutil-5-fenil-2-oxazolidinona
	$C_{22}H_{34}N_2O_2$
irbesartanum	
irbesartan	2-butyl-3-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]-1,3- diazaspiro[4 4]non-1-en-4-one
irbésartan	2-butyl-3-[4-[2-(1*H*-tétrazol-5-yl)phényl]benzyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-én-4-one
irbesartan	2-butil-3-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ilfenil)bencil]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona
	$C_{25}H_{28}N_6O$
itamelinum	
itameline	*p*-chlorophenyl 3-formyl-5,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate, *O*-methyloxime
itaméline	(*E*)-3-[(méthoxyimino)méthyl]-5,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate de 4-chlorophényle
itamelina	*p*-clorofenil 3-formil-5,6-dihidro-1(2*H*)-piridinacarboxilato, *O*-metiloxima
	$C_{14}H_{15}ClN_2O_3$
lamifibanum	
lamifiban	[[1-[*N*-(*p*-amidinobenzoyl)-L-tyrosyl]-4-piperidyl]oxy]acetic acid
lamifiban	acide 2-[[1-[(2*S*)-2-[(4-amidinobenzoyl)amino]-3-(4-hydroxyphényl)=propanoyl]pipéridin-4-yl]oxy]acétique
lamifiban	àcido[[1-[*N*-(*p*-amidinobenzoil)-L-tirosil]-4-piperidil]oxi] acético
	$C_{24}H_{28}N_4O_6$
lanperisonum	
lanperisone	(-)-(*R*)-2-methyl-3-(1-pyrrolidinyl)-4'-(trifluoromethyl)propiophenone
lanpérisone	(-)-(2*R*)-2-méthyl-3-(pyrrolidin-1-yl)-1-[4-(trifluorométhyl)phényl]propan-1-one
lanperisona	(-)-(*R*)-2-metil-3-(1-pirrolidinil)-4'-(trifluorometil)propiofenona
	$C_{15}H_{18}F_3NO$

lanprostonum

lanproston (*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-[(*E*)-2-[2-[(*m*-chlorophenoxy)methyl]-1,3-dioxolan-2-yl]vinyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoic acid

lanprostone acide (5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-[(1*E*)-2-[2-[(3-chlorophénoxy)méthyl]-1,3-dioxolan-2-yl]éthényl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]hept-5-énoique

lanproston àcido (*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-[(1*E*)-2-[2-[(*m*-clorofenoxi)metil]-1,3-dioxolan-2-il]vinil]-3,5-dihidroxiciclopentil]-5-heptenoico

$C_{24}H_{31}ClO_7$

lenerceptum

lenercept 1-182-tumor necrosis factor receptor (human reduced), (182→104')-protein with 104-330-immunoglobulin G 1 (human clone pTJ5 Cγ 1 reduced)

lénercept 1-182-récepteur du facteur de nécrose tumorale (humain réduit), (182→104')-protéine avec la 104-330-immunoglobuline G 1 (clone humain pTJ5 Cγ 1 réduit)

lenercept 1-182-receptor del factor de necrosis tumoral (humano reducido), (182→104')-proteína con la 104-330-inmunoglobulina G 1 (clon humano pTJ5 Cγ 1 reducido)

$C_{1993}H_{3112}N_{562}O_{624}S_{34}$

levosemotiadilum

levosemotiadil (-)-(*S*)-2-[5-methoxy-2-[3-[methyl[2-[3,4-(methylenedioxy)phenoxy]ethyl]=amino]propoxy]phenyl]-4-methyl-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one

lévosémotiadil (-)-(2*S*)-2-[2-[[3-[[2-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)éthyl]méthylamino]propyl]oxy]-5-méthoxyphényl]-4-méthyl-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one

levosemotiadil (-)-(*S*)-2-[5-metoxi-2-[3-[metil[2-[3,4-(metilenodioxi)fenoxi]etil]=amino]propoxi]fenil]-4-metil-2*H*-1,4-benzotiazin-3(4*H*)-ona

$C_{29}H_{32}N_2O_6S$

lexacalcitolum

lexacalcitol (5*Z*,7*E*,20*R*)-20-[(4-ethyl-4-hydroxyhexyl)oxy]-9,10-secopregna-5,7,10(19)-triene-1α,3β-diol

lexacalcitol (5*Z*,7*E*)-(20*R*)-20-[(4-éthyl-4-hydroxyhexyl)oxy]-9,10-sécoprégna-5,7,10(19)-triène-1α,3β-diol

lexacalcitol (5*Z*,7*E*,20*R*)-20-[(4-etil-4-hidroxihexil)oxi]-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno-1α,3β-diol

$C_{29}H_{48}O_4$

lirequinilum

lirequinil (3*S*)-1-[(10-chloro-6,7-dihydro-4-oxo-3-phenyl-4*H*-benzo[*a*]quinolizin-1-yl)=carbonyl]-3-ethoxypyrrolidine

liréquinil (3*S*)-1-[(10-chloro-4-oxo-3-phényl-6,7-dihydro-4*H*-benzo[*a*]quinolizin-1-yl)=carbonyl]-3-éthoxypyrrolidine

lirequinilo (3*S*)-1-[(10-cloro-6,7-dihidro-4-oxo-3-fenil-4*H*-benzo[*a*]quinolizin-1-il)=carbonil]-3-etoxipirrolidina

$C_{26}H_{25}ClN_2O_3$

lisofyllinum

lisofylline	1-[(*R*)-5-hydroxyhexyl]theobromine
lisofylline	1-[(5*R*)-5-hydroxyhexyl]-3,7-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dione
lisofilina	1-[(*R*)-5-hidroxihexil]teobromina
	$C_{13}H_{20}N_4O_3$

lobucavirum

lobucavir	9-[(1*R*,2*R*,3*S*)-2,3-bis(hydroxymethyl)cyclobutyl]guanine
lobucavir	2-amino-9-[(1*R*,2*R*,3*S*)-2,3-bis(hydroxyméthyl)cyclobutyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one
lobucavir	9-[(1*R*,2*R*,3*S*)-2,3-bis(hidroximetil)ciclobutil]guanina
	$C_{11}H_{15}N_5O_3$

lutropinum alfa

lutropin alfa	luteinizing hormone (human α-subunit reduced complex human β-subunit reduced), glycoform α α-subunit: chorionic gonadotropin (human α-subunit protein moiety reduced) β-subunit: luteinizing homone (human β-subunit protein moiety reduced)
lutropine alfa	hormone lutéinisante (complexe de sous-unités α humaine réduite et de sous-unité β humaine réduite), forme glycosylée α Sous-unité α : gonadotropine chorionique (partie protéique réduite de la sous-unité α humaine) Sous-unité β : hormone lutéinisante (partie protéique réduite de la sous-unité β humaine)
lutropina alfa	hormona luteinizante (complejo de los subunidadas α humana reducida y β humana reducida), glicoforma α subunidad α : gonadotropina coriónica (fracción proteica reducida de la subunidad α humana) subunidad β : hormona luteinizante (fracción proteica reducida de la subunidad β humana)
	α : $C_{437}H_{682}N_{122}O_{134}S_{13}$ + β : $C_{577}H_{929}N_{165}O_{161}S_{14}$

mangafodipirum

mangafodipir	hexahydrogen (*OC*-6-13)-[[*N*,*N* '-ethylenebis[*N*-[[3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-methyl-4-pyridyl]methyl]glycine] 5,5'-bis(phosphato)](8-)] manganate(6-)
mangafodipir	(*OC*-6-13)-hexahydrogéno[[*N*,*N*'-ethane-1,2-diylbis[*N*-[[3-hydroxy-2-méthyl-5-[(phosphonooxy)méthyl]pyridin-4-yl]méthyl]glycinato](8-)]manganate(6-)]
mangafodipir	hexahidrógeno (*OC*-6-13)-[*N*,*N* '-etilenbis[*N*-[[3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metil-4-piridil]metil]glicina] 5,5'-bis(fosfato)](8-)]manganato(6-)
	$C_{22}H_{30}MnN_4O_{14}P_2$

mapinastinum

mapinastine — 1-(2-ethoxyethyl)-2-[[4-(4-pyrazol-1-ylbutyl)-1-piperazinyl]methyl]= benzimidazole

mapinastine — 1-(2-éthoxyéthyl)-2-[[4-[4-(1*H*-pyrazol-1-yl)butyl]pipérazin-1-yl]méthyl]-1*H*-benzimidazole

mapinastina — 1-(2-etoxietil)-2-[[4-(4-pirazol-1-ilbutil)-1-piperazinil]metil]bencimidazol

$C_{23}H_{34}N_6O$

mazapertinum

mazapertine — 1-[α-[4-(*o*-isopropoxyphenyl)-1-piperazinyl]-*m*-toluoyl]piperidine

mazapertine — 1-[3-[[4-[2-(1-méthyléthoxy)phényl]pipérazin-1-yl]méthyl]benzoyl]pipéridine

mazapertina — 1-[α-[4-(*o*-isopropoxifenil)-1-piperazinil]-*m*-toluoil]piperidina

$C_{26}H_{35}N_3O_2$

mibefradilum

mibefradil — (1*S*,2*S*)-2-[2-[[3-(2-benzimidazolyl)propyl]methylamino]ethyl]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1- isopropyl-2-naphthyl methoxyacetate

mibéfradil — 2-méthoxyacétate de (1*S*,2*S*)-2-[2-[[3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)propyl]méthyl= amino]éthyl]-6-fluoro-1-(1-méthyléthyl)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-2-yle

mibefradil — (1*S*,2*S*)-2-[2-[[3-(2-bencimidazolil)propil]metilamino]etil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftil metoxiacetato

$C_{29}H_{38}FN_3O_3$

mirisetronum

mirisetron — 1-cyclohexyl-1,4-dihydro-4-oxo-*N*-1α*H*,5α*H*-tropan-3α-yl-3-quinoline= carboxamide

mirisétron — 1-cyclohexyl-*N*-[(1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxamide

mirisetron — 1-ciclohexil-1,4-dihidro-4-oxo-*N*-1αH,5αH-tropan-3α-il-3-quinolina= carboxamida

$C_{24}H_{31}N_3O_2$

mobenakinum

mobenakin — 71-L-serineinterleukin 1β (human clone pIL-1-14 reduced)

mobénakine — [71-L-sérine]interleukine 1β (clone humain pIL-1-14, réduite)

mobenakina — 71-L-serinainterleuquina 1β (clon humano pIL-1-14 reducido)

$C_{773}H_{1219}N_{201}O_{238}S_7$

monteplasum

monteplase — 84-L-serineplasminogen activator (human tissue-type 2-chain form), cyclic (6→36), (32'→48'), (34→43), (40'→109'), (51→73), (56→62), (75→83), (92→173), (113→155), (120'→ 264), (134'→209'), (144→168), (166'→182'), (180→261), (199'→227'), (201→243), (232→256)-heptadecakis(disulfide)

montéplase — (6→36), (32'→48'), (34→43), (40'→109'), (51→73), (56→62), (75→83), (92→173), (113→155), (120'→ 264), (134'→209'), (144→168), (166'→182'), (180→261), (199'→227'), (201→243), (232→256)-heptadécakis(disulfure cyclique) du 84-L-sérine(activateur du plasminogène, humain, de type tissulaire, constitué de deux châines)

monteplasa — 84-L-serina activador del plasminógeno (tipo tisular humano forma bicatenaria), (6→36), (32'→48'), (34→43), (40'→109'), (51→73), (56→62), (75→83), (92→173), (113→155), (120'→ 264), (134'→209'), (144→168), (166'→182'), (180→261), (199'→227'), (201→243), (232→256)-heptadecakis(disulfuro cíclico)

$C_{2569}H_{3896}N_{746}O_{783}S_{39}$

moroctocogum alfa

moroctocog alfa — (1-742)-(1637-1648)-blood-coagulation factor VIII (human reduced) complex with 1649-2332-blood-coagulation factor VIII (human reduced)

moroctocog alfa — complexe du (1-742)-(1637-1648)-facteur VIII de coagulation sanguine (humain réduit) avec le 1649-2332-facteur VIII de coagulation sanguine (humain réduit)

moroctocog alfa — (1-742)-(1637-1648)-factor de coagulación VIII (humano reducido) compleso con 1649-2332-factor de coagulación VIII (humano reducido)

$C_{3953}H_{6020}N_{1040}O_{1158}S_{29}$ + $C_{3553}H_{5412}N_{956}O_{1028}S_{33}$

muplestimum

muplestim — interleukin 3 (human protein moiety reduced)

muplestim — interleukine 3 (partie protéique humaine réduite)

muplestim — interleukina 3 (fracción proteica reducida humana)

$C_{670}H_{1076}N_{186}O_{199}S_5$

nacolomabum tafenatoxum

nacolomab tafenatox — 20-244-immunoglobulin G 1 (mouse monoclonal r-C242Fab-SEA clone pKP941 Fab fragment γ-chain anti-human colorectal tumor antigen C242) (244→ 1')-protein with enterotoxin A (*Staphyloccoccus aureus*), disulfide with mouse monoclonal r-C242Fab-SEA clone pKP941 κ-chain

nacolomab tafénatox — 20-244-immunoglobuline G1 (chaîne γ du fragment Fab de l'anticorps monoclonal de souris r-C242Fab-SEA, clone pKP941, anti-antigène C242 de tumeur colorectale humaine) (244→ 1')-protéine avec l'entérotoxine A (*Staphylococcus aureus*), disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris r-C242Fab-SEA, clone pKP941

nacolomab tafenatox — 20-244-inmunoglobulina G 1 (cadena γ del fragmento Fab del anticuerpo monoclonal de ratón r-C242Fab-SEA, clon pKP941, antiantígeno C 242 de tumor colorrectal humano) (244→1)-proteina con la enterotoxina A (*Staphyloccoccus aureus*), disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón r-C242Fab-SEA, clon pKP941

napsagatranum

napsagatran — *N*-[*N*^{4}-[[(3*S*)-1-amidino-3-piperidyl]methyl]-*N*^{2}-(2-naphthylsulfonyl)-L-asparaginyl]-*N*-cyclopropylglycine

napsagatran — acide 2-[[(2*S*)-4-[[[(3*S*)-1-amidinopipéridin-3-yl]méthyl]amino]-2-[[(naphtalén-2-yl)sulfonyl]amino]-4-oxobutanoyl](cyclopropyl)amino]acétique

napsagatran — *N*-[*N*^{4}-[[(3*S*)-1-amidino-3-piperidil]metil]-*N*^{2}-(2-naftilsulfonil)-L-asparraginil]-*N*-ciclopropilglicina

$C_{26}H_{34}N_6O_6S$

nemorubicinum

nemorubicin — (1*S*,3*S*)-3-glycoloyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-3,5,12-trihydroxy-10-methoxy-6,11-dioxo-1-naphthacenyl 2,3,6-trideoxy-3-[(*S*)-2-methoxymorpholino]-α-L-*lyxo*-hexopyranoside

némorubicine — (8*S*,10*S*)-6,8,11-trihydroxy-8-(2-hydroxyacétyl)-1-méthoxy-10-[[3-[(2*S*)-2-méthoxymorpholin-4-yl]-2,3,6-tridésoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl]oxy]-7,8,9,10-tétrahydronaphtacène-5,12-dione

nemorubicina — (1*S*,3*S*)-3-glicoloil-1,2,3,4,6,11-hexahidro-3,5,12-trihidroxi-10-metoxi-6,11-dioxo-1-naftacenil 2,3,6-tridesoxi-3-[(*S*)-2-metoximorfolino]-α-L-*lixo*-hexopiranósido

$C_{32}H_{37}NO_{13}$

netivudinum

netivudine — 1-β-D-arabinofuranosyl-5-(1-propynyl)uracil

nétivudine — 1-(β-D-arabinofuranosyl)-5-(prop-1-ynyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

netivudina — 1-β-D-arabinofuranosil-5-(1-propinil)uracilo

$C_{12}H_{14}N_2O_6$

nicanartinum

nicanartine — 2,6-di-*tert*-butyl-4-[3-(3-pyridylmethoxy)propyl]phenol

nicanartine — 2,6-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-[3-[(pyridin-3-yl)méthoxy]propyl]phénol

nicanartina — 2,6-di-*terc*-butil-4-[3-(3-piridilmetoxi)propil]fenol

$C_{23}H_{33}NO_2$

ocinaplonum

ocinaplon — 2-pyridyl 7-(4-pyridyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl ketone

ocinaplone — (pyridin-2-yl)[7-(pyridin-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl]méthanone

ocinaplon — 2-piridil 7-(4-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il cetona

$C_{17}H_{11}N_5O$

olopatadinum

olopatadine — 11-[(*Z*)-3-(dimethylamino)propylidene]-6,11-dihydrodibenz[*b*,*e*]oxepin-2-acetic acid

olopatadine — acide 2-[11-[(1*Z*)-3-(diméthylamino)propylidène]-6,11-dihydrodibenzo=[*b*,*e*]oxépin-2-yl]acétique

olopatadina — ácido 11-[(*Z*)-3-(dimetilamino)propiliden]-6,11-dihidrodibenz[*b*,*e*]oxepin-2-acético

$C_{21}H_{23}NO_3$

ontazolastum

ontazolast — 2-[[(*S*)-2-cyclohexyl-1-(2-pyridyl)ethyl]amino]-5-methylbenzoxazole

ontazolast — [(1*S*)-2-cyclohexyl-1-(pyridin-2-yl)éthyl](5-méthylbenzoxazol-2-yl)amine

ontazolast — 2-[[(*S*)-2-ciclohexil-1-(2-piridil)etil]amino]-5-metilbenzoxazol

$C_{21}H_{25}N_3O$

orientiparcinum

orientiparcin — a mixture of orienticine A and orienticine D,
orienticine A (major component):
(-)-(3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,36*R*,38a*R*)-22-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-3-*C*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)oxy]-44-[[2-*O*-(3-amino-2,3,6-trideoxy-3-*C*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-3-(carbamoylmethyl)-19-chloro-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tetradecahydro-7,28,30,32-tetrahydroxy-6-[(2*R*)-4-methyl-2-(methylamino)valeramido-2,5,24,38,39-pentaoxo-22*H*-8,11:18,21-dietheno-23,36-(iminomethano)-13,16:31,35-dimetheno-1*H*,16*H*-[1,6,9]oxadiazacyclohexadecino[4,5-*m*][10,2,16]benzoxadiaza=cyclotetracosine-26-carboxylic acid
orienticine D (minor component) :
(-)-(3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,36*R*,38a*R*)-22-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-3-*C*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)oxy]-44-[[2-*O*-(3-amino-2,3,6-trideoxy-3-*C*-methyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-3-(carbamoylmethyl)-19-chloro-6-[(2*R*)-2-(dimethylamino)-4-methylvaleramido]-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tetradecahydro-7,28,30,32-tetrahydroxy-2,5,24,38,39-pentaoxo-22*H*-8,11:18,21-dietheno-23,36-(iminomethano)-13,16:31,35-dimetheno-1*H*,16*H*-[1,6,9]oxadiazacyclohexadecino[4,5-*m*][10,2,16]benzoxadiaza=cyclotetracosine-26-carboxylic acid

orientiparcine — mélange d'orienticine A et d'orienticine D,
orienticine A (constituant principal):
acide (3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,36*R*,38a*R*)-22-[(3-amino-3-*C*-méthyl-2,3,6-tridésoxy-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)oxy]-44-[[2-*O*-(3-amino-3-*C*-méthyl-2,3,6-tridésoxy-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-3-(carbamoylméthyl)-19-chloro-7,28,30,32-tétrahydroxy-6-[[(*R*)-4-méthyl-2-(méthylamino)pentanoyl]amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tétradécahydro-8,11:18,21-diéthéno-23,36-(iminométhano)-22*H*-13,16:31,35-diméthéno-1*H*,13*H*-[1,6,9]oxadiazacyclohexadécino[4,5-*m*][10,2,16]benzoxadiaza=cyclotétracosène-26-carboxylique
orienticine D (constituant secondaire):
acide (3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,36*R*,38a*R*)-22-[(3-amino-3-*C*-méthyl-2,3,6-tridésoxy-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)oxy]-44-[[2-*O*-(3-amino-3-*C*-méthyl-2,3,6-tridésoxy-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-3-(carbamoylméthyl)-19-chloro-7,28,30,32-tétrahydroxy-6-[[(*R*)-2-(diméthylamino)-4-méthylpentanoyl]amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tétradécahydro-8,11:18,21-diéthéno-23,36-(iminométhano)-22*H*-13,16:31,35-diméthéno-1*H*,13*H*-[1,6,9]oxadiazacyclohexadécino[4,5-*m*][10,2,16]benzoxadiaza=cyclotétracosène-26-carboxylique

orientiparcina

mezcla de orienticina A y de orienticina D,
orienticina A (constituyente principal):
ácido (3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,36*R*,38a*R*)-22-[(3-amino-3-*C*-metil-2,3,6-tridesoxi-α-L-*arabino*-hexopiranosil)oxi]-44-[[2-*O*-(3-amino-3-*C*-metil-2,3,6-tridesoxi-α-L-*arabino*-hexopiranosil)-β-D-glucopiranosil]oxi]-3-(carbamoilmetil)-19-cloro-7,28,30,32-tetrahidroxi-6-[[(*R*)-4-metil-2-(metilamino)pentanoil]amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tetradecahidro-8,11:18,21-dieteno-23,36-(iminometano)-22*H*-13,16:31,35-dimeteno-1*H*,13*H*-[1,6,9]oxadiazaciclohexadecino[4,5-*m*][10,2,16]=benzoxadiazaciclotetracoseno-26-carboxílico
orienticina D (constituyente secundario):
ácido (3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,36*R*,38a*R*)-22-[(3-amino-3-*C*-metil-2,3,6-tridesoxi-α-L-*arabino*-hexopiranosil)oxi]-44-[[2-*O*-(3-amino-3-*C*-metil-2,3,6-tridesoxi-α-L-*arabino*-hexopiranosil)-β-D-glucopiranosil]oxi]-3-(carbamoilmetil)-19-cloro-7,28,30,32-tetrahidroxi-6-[[(*R*)-2-(dimetilamino)-4-metilpentanoil]amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tetradecahidro-8,11:18,21-dieteno-23,36-(iminometano)-22*H*-13,16:31,35-dimeteno-1*H*,13*H*-[1,6,9]oxadiaza=ciclohexadecino[4,5-*m*][10,2,16]benzoxadiazaciclotetracoseno-26-carboxílico

A: $C_{73}H_{89}ClN_{10}O_{26}$ + D: $C_{74}H_{91}ClN_{10}O_{26}$

paclitaxelum

paclitaxel

(2a*R*,4*S*,4a*S*,6*R*,9*S*,11*S*,12*S*,12a*R*,12b*S*)-1,2a,3,4,4a,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahydro-4,6,9,11,12,12b-hexahydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-7,11-methano-5*H*-cyclodeca[3,4]benz[1,2-*b*]oxet-5-one 6,12b-diacetate, 12-benzoate, 9-ester with (2*R*,3*S*)-*N*-benzoyl-3-phenylisoserine

paclitaxel

(2*R*,3*S*)-3-(benzoylamino)-2-hydroxy-3-phénylpropanoate de (2a*R*,4*S*,4a*S*,6*R*,9*S*,11*S*,12*S*,12a*R*,12b*S*)-6,12b-bis(acétyloxy)-12-(benzoyloxy)-4,11-dihydroxy-4a,8,13,13-tétraméthyl-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodécahydro-7,11-méthano-1*H*-cyclodéca[3,4]benzo[1,2-*b*]oxét-9-yle

paclitaxel

(2a*R*,4*S*,4a*S*,6*R*,9*S*,11*S*,12*S*,12a*R*,12b*S*)-1,2a,3,4,4a,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-4,6,9,11,12,12b-hexahidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-7,11-metano-5*H*-ciclodeca[3,4]benz[1,2-*b*]oxet-5-ona 6,12b-diacetato, 12-benzoato, 9-ester con (2*R*,3*S*)-*N*-benzoil-3-fenilisoserina

$C_{47}H_{51}NO_{14}$

pazufloxacinum

pazufloxacin

(-)-(3*S*)-10-(1-aminocyclopropyl)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid

pazufloxacine

acide (-)-(3*S*)-10-(1-aminocyclopropyl)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylique

pazufloxacino

ácido (-)-(3*S*)-10-(1-aminociclopropil)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7*H*-pirido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico

$C_{16}H_{15}FN_2O_4$

pegorgoteinum
pegorgotein — superoxide dismutase, reaction product with succinic anhydride, esters with polyethylene glycol monomethyl ether

pégorgotéine — esters du produit de réaction de l'anhydride succinique sur la superoxyde dismutase et de monoéther méthylique de polyéthylèneglycol

pegorgotein — esteres del producto de reacción del anhidrido succínico con la superoxido dismutasa y del monoeter metílico del polietilenglicol

perospironum
perospirone — *cis*-*N*-[4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-1,2-cyclohexane=dicarboximide

pérospirone — *cis*-2-[4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)pipérazin-1-yl]butyl]hexahydro-2*H*-isoindole-1,3-dione

perospirona — *cis*-*N*-[4-[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]butil]-1,2-ciclohexano=dicarboximida

$C_{23}H_{30}N_4O_2S$

pimilprostum
pimilprost — (+)-methyl [2-[(2*R*,3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-octahydro-5-hydroxy-4-[(1*E*,3*S*,5*S*)-3-hydroxy-5-methyl-1-nonenyl]-2-pentalenyl]ethoxy]acetate

pimilprost — (+)-2-[2-[(2*R*,3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-hydroxy-4-[(*E*)-(3*S*,5*S*)-3-hydroxy-5-méthylnon-1-ényl]octahydropentalén-2-yl]éthoxy]acétate de méthyle

pimilprost — (+)-2-[2-[(2*R*,3a*S*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-hidroxi-4-[(*E*)-(3*S*,5*S*)-3-hidroxi-5-metilnon-1-enil]octahidropentalen-2-il]etoxi]acetato de metilo

$C_{23}H_{40}O_5$

premafloxacinum
premafloxacin — 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(3*R*)-3-[(1*S*)-1-(methylamino)ethyl]-1-pyrrolidinyl]-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

prémafloxacine — acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-méthoxy-7-[(3*R*)-3-[(1*S*)-1-(méthylamino)=éthyl]pyrrolidin-1-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

premafloxacino — àcido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(3R)-3-[(1S)-1-(metilamino)etil]-1-pirrolidinil]-4-oxo-3-quinolincarboxílico

$C_{21}H_{26}FN_3O_4$

priliximabum
priliximab — immunoglobulin G 1 (human-mouse monoclonal cm-T412 anti-human antigen CD 4), disulfide with human-mouse monoclonal cm-T412 κ-chain, dimer

priliximab — immunoglobuline G1 (anticorps monoclonal homme-souris cm-T412 anti-antigène CD 4 humain), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal homme-souris cm-T412

priliximab — inmunoglobulina G 1 (anticuerpo monoclonal hombre-ratón cm-T412 anti-antígeno CD 4 humano),dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal hombre-ratón cm-T412

prulifloxacinum

prulifloxacin (±)-7-[4-[(*Z*)-2,3-dihydroxy-2-butenyl]-1-piperazinyl]-6-fluoro-1-methyl-4-oxo-1*H*,4*H*-[1,3]thiazeto[3,2-*a*]quinoline-3-carboxylic acid, cyclic carbonate

prulifloxacine acide (±)-(1*RS*)-6-fluoro-1-méthyl-7-[4-[(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)=méthyl]pipérazin-1-yl]-4-oxo-4*H*-[1,3]thiazéto[3,2-*a*]quinoléine-3-carboxylique

prulifloxacino ácido (±)-7-[4-[(*Z*)-2,3-dihidroxi-2-butenil]-1-piperazinil]-6-fluoro-1-metil-4-oxo-1*H*,4*H*-[1,3]tiazeto[3,2-*a*]quinolina-3-carboxílico, carbonato cíclico

$C_{21}H_{20}FN_3O_6S$

quiflaponum

quiflapon 3-(*tert*-butylthio)-1-(*p*-chlorobenzyl)-α,α-dimethyl-5-(2-quinolylmethoxy)=indole-2-propionic acid

quiflapon acide 3-[1-(4-chlorobenzyl)-3-[(1,1-diméthyléthyl)thio]-5-[(quinoléin-2-yl)=méthoxy]-1*H*-indol-2-yl]-2,2-diméthylpropanoïque

quiflapon àcido 3-(*terc*-butiltio)-1-(*p*-clorobencil)-α,α-dimetil-5-(2-quinolilmetoxi)indol-2-propiónico

$C_{34}H_{35}ClN_2O_3S$

regavirumabum

regavirumab immunoglobulin G 1 (human monoclonal γ-chain anti-human cytomegalovirus glycoprotein B), disulfide with human monoclonal κ-chain, dimer

régavirumab immunoglobuline G1 (chaîne γ de l'anticorps monoclonal humain anti-glycoprotéine B de cytomégalovirus humain), dimère du disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal humain

regavirumab inmunoglobulina G 1 (cadena γ del anticuerpo monoclonal humano antiglicoproteina B de Citomegalovirus humano), dímero del disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal humano

rocepafantum

rocepafant 6-(*o*-chlorophenyl)-7,10-dihydro-1-methylthio-4*H*-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-*f*]-*s*-triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepine-9(8*H*)-carboxy-*p*-anisidide

rocépafant 6-(2-chlorophényl)-*N*-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-7,10-dihydro-4*H*-pyrido=[4',3':4,5]thiéno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazépine-9(8*H*)-carbothioamide

rocepafant 6-(*o*-clorofenil)-7,10-dihidro-1-metiltio-4*H*-pirido[4',3' :4,5]tieno[3,2-*f*]-*s*-triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepina-9(8*H*)-carboxi-*p*-anisidida

$C_{26}H_{23}ClN_6OS_2$

rofleponidum

rofleponide 6α,9-difluoro-11β,16 α,17,21-tetrahydroxypregn-4-ene-3,20-dione, cyclic (*R*)-16,17-acetal with butyraldehyde

rofléponide 16α,17-[(1*R*)-butylidènedioxy]-6α,9-difluoro-11β,21-dihydroxyprég-4-ène-3,20-dione

rofleponida 6α,9-difluoro-11β,16α,17,21-tetrahidroxipregn-4-eno-3,20-diona,(*R*)-16,17-acetal cíclico con butiraldehído

$C_{25}H_{34}F_2O_6$

ruzadolanum

ruzadolane — 3-[[2-[4-(2,4-difluorophenyl)-1-piperazinyl]ethyl] thio]-*s*-triazolo[4,3-*a*]pyridine

ruzadolane — 3-[[2-[4-(2,4-difluorophényl)pipérazin-1-yl]éthyl]thio]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridine

ruzadolano — 3-[[2-[4-(2,4-difluorofenil)-1-piperazinil]etil]tio]-*s*-triazolo[4,3-*a*]piridina

$C_{18}H_{19}F_2N_5S$

samixogrelum

samixogrel — (*E*)-6-[*p*-[2-(*p*-chlorobenzenesulfonamido)ethyl]phenyl]-6-(3-pyridyl)-5-hexenoic acid

samixogrel — acide (5*E*)-6-[4-[2-[[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino]éthyl]phényl]-6-(pyridin-3-yl)hex-5-énoïque

samixogrel — ácido(*E*)-6-[*p*-[2-(*p*-clorobencensulfonamido)etil]fenil]-6-(3-piridil)-5-hexenoico

$C_{25}H_{25}ClN_2O_4S$

sanfetrinemum

sanfetrinem — (1*S*,5*S*,8a*S*,8b*R*)-1,2,5,6,7,8,8a,8b-octahydro-1-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-5-methoxy-2-oxoazeto[2,1-*a*]isoindole-4-carboxylic acid

sanfétrinem — acide (1*S*,5*S*,8a*S*,8b*R*)-1-[(1*R*)-1-hydroxyéthyl]-5-méthoxy-2-oxo-1,2,5,6,7,8,8a,8b-octahydroazéto[2,1-*a*]iso-indole-4-carboxylique

sanfetrinem — àcido(1*S*,5*S*,8a*S*,8b*R*)-1,2,5,6,7,8,8a,8b-octahidro-1-[(*R*)-1-hidroxietil]-5-metoxi-2-oxoazeto[2,1-*a*]isoindol-4-carboxílico

$C_{14}H_{19}NO_5$

saprisartanum

saprisartan — 1-[[3-bromo-2-[*o*-(1,1,1-trifluoromethanesulfonamido)phenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-cyclopropyl-2-ethylimidazole-5-carboxamide

saprisartan — 1-[[3-bromo-2-[2-[[(trifluorométhyl)sulfonyl]amino]phényl]benzofuran-5-yl]méthyl]-4-cyclopropyl-2-éthyl-1*H*-imidazole-5-carboxamide

saprisartan — 1-[[3-bromo-2-[*o*-(1,1,1-trifluorometansulfonamido)fenil]-5-benzofuranil]metil]-4-ciclopropil-2-etilimidazol-5-carboxamida

$C_{25}H_{22}BrF_3N_4O_4S$

seprilosum

seprilose — 3-*O*-heptyl-1,2-*O*-isopropylidene-α-D-glucofuranose

séprilose — 3-*O*-heptyl-1,2-*O*-(1-méthyléthylidène)-α-D-glucofuranose

sepnlosa — 3-*O*-heptil-1,2-*O*-isopropiliden-α-D-glucofuranosa

$C_{16}H_{30}O_6$

setipafantum

setipafant — 6-(*o*-chlorophenyl)-7,10-dihydro-1-methyl-4*H*-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-*f*]-*s*-triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepine-9(8*H*)-carbox-*p*-anisidide

sétipafant — 6-(2-chlorophényl)-*N*-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-7,10-dihydro-4*H*-pyrido=[4',3':4,5]thiéno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazépine-9(8*H*)-carboxamide

setipafant — 6-(*o*-clorofenil)-7,10-dihidro-1-metil-4*H*-pirido[4',3':4,5]tieno[3,2-*f*]-*s*-triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepina-9(8*H*)-carboxi-*p*-anisidida

$C_{26}H_{23}ClN_6O_2S$

tagorizinum

tagorizine (*E*)-*N*-[4-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]butyl]-6-methyl-3-pyridine= acrylamide

tagorizine (2*E*)-*N*-[4-[4-(diphénylméthyl)pipérazin-1-yl]butyl]-3-(6-méthylpyridin-3-yl)prop-2-énamide

tagorizina (*E*)-*N*-[4-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]butil]-6-metil-3-piridinacrilamida

$C_{30}H_{36}N_4O$

talsaclidinum

talsaclidine (3*R*)-3-(2-propynyloxy)quinuclidine

talsaclidine (3*R*)-3-(prop-2-ynyloxy)-1-azabicyclo[2.2.2]octane

talsaclidina (3*R*)-3-(2-propiniloxi)quinuclidina

$C_{10}H_{15}NO$

tasosartanum

tasosartan 5,8-dihydro-2,4-dimethyl-8-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]pyrido= [2,3-*d*]pyrimidin-7(6*H*)-one

tasosartan 2,4-diméthyl-8-[4-[2-(1*H*-tétrazol-5-yl)phényl]benzyl]-5,8-dihydro= pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(6*H*)-one

tasosartan 5,8-dihidro-2,4-dimetil-8-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ilfenil)bencil]pirido= [2,3-*d*]pirimidin-7(6*H*)-ona

$C_{23}H_{21}N_7O$

tazarotenum

tazarotene ethyl 6-[(4,4-dimethylthiochroman-6-yl)ethynyl]nicotinate

tazarotène 6-[2-(4,4-diméthyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzothiin-6-yl)éthynyl]pyridine-3-carboxylate d'éthyle

tazaroteno 6-[(4,4-dimetiltiocroman-6-il)etinil]nicotinato de etilo

$C_{21}H_{21}NO_2S$

teverelixum

teverelix *N*-acetyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-*p*-chloro-L-phenylalanyl-3-(3-pyridyl)-D-alanyl-L-seryl-L-tyrosyl-N^6-carbamoyl-D-lysyl-L-leucyl-N^6-isopropyl-L-lysyl-L-prolyl-D-alaninamide

tévérélix [*N*-acétyl-3-(naphtalén-2-yl)-D-alanyl]-(4-chloro-L-phénylalanyl)-[3-(pyridin-3-yl)-D-alanyl]-L-séryl-L-tyrosyl-[N^6-(aminocarbonyl)-D-lysyl]-L-leucyl-[N^6-(1-méthyléthyl)-L-lysyl]-L-prolyl-D-alaninamide

teverelix [*N*-acetil-3-(naftalen-2-il)-D-alanil]-(4-cloro-L-fenilalanil)-[3-(piridin-3-il)-D-alanil]-L-seril-L-tirosil-[N^6-(aminocarbonil)-D-lisil]-L-leucil-[N^6-(1-metiletil)-L-lisil]-L-prolil-D-alaninamida

$C_{74}H_{100}ClN_{15}O_{14}$

toborinonum

toborinone (±)-6-[2-hydroxy-3-(veratrylamino)propoxy]carbostyril

toborinone (±)-6-[[(2*RS*)-3-[(3,4-diméthoxybenzyl)amino]-2-hydroxypropyl]oxy]quinoléin-2(1*H*)-one

toborinona (±)-6-[2-hidroxi-3-(veratrilamino)propoxi]carbostiril

$C_{21}H_{24}N_2O_5$

vedaprofenum

vedaprofen (±)-4-cyclohexyl-α-methyl-1-naphthaleneacetic acid

védaprofène acide (*RS*)-2-(4-cyclohexylnaphtalén-1-yl)propanoïque

vedaprofeno àcido (±)-4-ciclohexil-α-metil-1-naftalenacético

$C_{19}H_{22}O_2$

versetamidum

versetamide *N,N*-bis[2-[[(carboxymethyl)[(2-methoxyethyl)carbamoyl]methyl]amino]ethyl]= glycine

versétamide *N,N*-bis[2-[(carboxyméthyl)[2-[(2-méthoxyéthyl)amino]-2-oxoéthyl]amino]= éthyl]glycine

versetamida *N,N*-bis[2-[[(carboximetil)[(2-metoxietil)carbamoil]metil]amino]etil]glicina

$C_{20}H_{37}N_5O_{10}$

verteporfinum

verteporfin a mixture (50:50) of : (±)-*trans*-3,4-dicarboxy-4,4a-dihydro-4a,8,14,19-tetramethyl-18-vinyl-23*H*,25*H*-benzo[*b*]porphine-9,13-dipropionic acid, 3,4,9-trimethyl ester and (±)-*trans*-3,4-dicarboxy-4,4a-dihydro-4a,8,14,19-tetramethyl-18-vinyl-23*H*,25*H*-benzo[*b*]porphine-9,13-dipropionic acid, 3,4,13-trimethyl ester

vertéporfine mélange sensiblement équimoléculaire : d'acide 3-[(±)-*trans*-18-éthényl-3,4-bis(méthoxycarbonyl)-13-[2-(méthoxycarbonyl)éthyl]-4a,8,14,19-tétraméthyl-4,4a-dihydro-23*H*,25*H*-benzo[*b*]porphyrin-9-yl]propanoïque et d'acide 3-[(±)-*trans*-18-éthényl-3,4-bis(méthoxycarbonyl)-9-[2-(méthoxycarbonyl)éthyl]-4a,8,14,19-tétraméthyl-4,4a-dihydro-23*H*,25*H*-benzo[*b*]porphyrin-13-yl]propanoïque

verteporfina mezcla (50:50) del : 3,4,9-trimetil ester del ácido (±)-*trans*-3,4-dicarboxi-4,4a-dihidro-4a,8,14,19-tetrametil-18-vinil-23*H*,25*H*-benzo[*b*]porfina-9,13-dipropiónico, con el 3,4,13-trimetil ester del ácido (±)-*trans*-3,4-dicarboxi-4,4a-dihidro-4a,8,14,19-tetrametil-18-vinil-23*H*,25*H*-benzo[*b*]porfina-9,13-dipropiónico

$C_{41}H_{42}N_4O_8$

zafirlukastum

zafirlukast cyclopentyl 3-[2-methoxy-4-[(*o*-tolylsulfonyl) carbamoyl]benzyl]-1-methylindole-5-carbamate

zafirlukast [3-[2-méthoxy-4-[[[(2-méthylphényl)sulfonyl]amino]carbonyl]benzyl]-1-méthyl-1*H*-indol-5-yl]carbamate de cyclopentyle

zafirlukast ciclopentil 3-[2-metoxi-4-[(*o*-tolilsulfonil)carbamoil]bencil]-1-metilindol-5-carbamato

$C_{31}H_{33}N_3O_6S$

zaleplonum

zaleplon 3'-(3-cyanopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)-*N*-ethylacetanilide

zaléplone *N*-[3-(3-cyanopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-y)phényl]-*N*-éthylacétamide

zaleplon 3'-(3-cianopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-*N*-etilacetanilida

$C_{17}H_{15}N_5O$

zifrosilonum

zifrosilone	2,2,2-trifluoro-3'-(trimethylsilyl)acetophenone
zifrosilone	2,2,2-trifluoro-1-[3-(triméthylsilyl)phényl]éthanone
zifrosilona	2,2,2-trifluoro-3'-(trimetilsilil)acetofenona
	$C_{11}H_{13}F_3OSi$

ziprasidonum

ziprasidone	5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-6-chloro-2-indolinone
ziprasidone	5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]-6-chloro-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one
ziprasidona	5-[2-[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil]etil]-6-cloro-2-indolinona
	$C_{21}H_{21}ClN_4OS$

zucapsaicinum

zucapsaicin	(*Z*)-8-methyl-*N*-vanillyl-6-nonenamide
zucapsaïcine	(*Z*)-*N*-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-8-méthylnon-6-énamide
zucapsaicina	(*Z*)-8-metil-*N*-vanilil-6-nonenamida
	$C_{18}H_{27}NO_3$

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS

WHO Drug Information, Vol. 1, No. 4, 1987

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 27

p. 4	ebrotidinum	*replace the chemical name by the following:*
	ebrotidine	*p*-bromo-*N*-[(*E*)-[[2-[[[2-[(diaminomethylene)amino]-4-thiazolyl]methyl]=thio]ethyl]amino]methylene]benzenesulfonamide

WHO Drug Information, Vol. 3, No. 3, 1989

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 29

p. 2	alteplasum	*replace the description and the molecular formula by the following:*
	alteplase	plasminogen activator (human tissue-type protein moiety), glycoform α $C_{2569}H_{3894}N_{746}O_{781}S_{40}$

WHO Drug Information, Vol. 4, No. 3, 1990

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 30

p. 8	nebivololum	*replace the chemical name by the following:*
	nebivolol	[2*R**[*R**[*R**(*S**)]]]-α,α'-[iminobis(methylene)]bis[6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-2-methanol]

MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES

Informations pharmaceutiques OMS, Vol. 1, No. 4, 1987

Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 27

p. 4 ebrotidinum
ébrotidine

remplacer le nom chimique par:
4-bromo-*N*-[(*E*)-[[2-[[[2-[(diaminométhylène)amino]thiazol-4-yl]méthyl]=sulfanyl]éthyl]amino]méthylène]benzènesulfonamide

Informations pharmaceutiques OMS, Vol. 3, No. 3, 1989

Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 29

p. 2 alteplasum
altéplase

remplacer la description et la formule brute par:
activateur du plasminogène (type tissulaire humain, partie protéique), forme glycosylée α
$C_{2569}H_{3894}N_{746}O_{781}S_{40}$

Informations pharmaceutiques OMS, Vol. 4, No. 3, 1990

Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 30

p. 9 nebivololum
nébivolol

remplacer le nom chimique par:
(1*RS*, 1'*RS*)-1,1'-[(2*RS*,2'*SR*)-bis(6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromén-2-yl)]-2,2'-iminodiéthanol

MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Información Farmacéutica, de la OMS, Vol. 1, No. 4, 1987

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 27

p. 4 ebrotidinum
ebrotidina

sustituyase el nombre químico por lo siguiente:
p-bromo-*N*-[(*E*)-[[2-[[[2-[(diaminometileno)amino]-4-tiazolil]metil]tio]etil]=amino]metileno]bencenosulfonamida

Información Farmacéutica, de la OMS, Vol. 3, No. 3, 1989

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 29

p. 2 alteplasum
alteplasa

sustituyanse la descripción y la fórmula molecular por las siguientes:
activador del plasminógeno (tipo tisular humano, fracción proteica), forma glicosilada α
$C_{2569}H_{3894}N_{746}O_{781}S_{40}$

Información Farmacéutica, de la OMS, Vol. 4, No. 3, 1990

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 30

p. 8 nebivololum
nebivolol

sustituyase el nombre químico por lo siguiente:
[2*R**[*R**[*R**(*S**)]]]-α,α'-[iminobis(metilen)]bis[6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-metanol]

キネレット皮下注 100 mg シリンジ

＜アナキンラ（遺伝子組換え）＞

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	アナキンラは､N 末端がメチオニル化された遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニストタンパク質である。アナキンラは、*Escherichia coli* により産生される。アナキンラは、153 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。 分子式：$C_{759}H_{1186}N_{208}O_{232}S_{10}$ 分子量：17257.44 JAN（日本名）：アナキンラ（遺伝子組換え） JAN（英 名）：Anakinra (Genetical Recombination)
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合 MRPSGRKSSK MQAFRIWDVN QKTFYLRNNQ LVAGYLQGPN VNLEEKIDVV 50 PIEPHALFLG IHGGKMCLSC VKSGDETRLQ LEAVNITDLS ENRKQDKRFA 100 FIRSDSGPTT SFESAACPGW FLCTAMEADQ PVSLTNMPDE GVMVTKFYFQ 150 EDE 153
効能・効果	○全身型若年性特発性関節炎 ○成人発症スチル病
用法・用量	通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10 kg 以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。 体重 50 kg 以上：1 回 100 mg を、1 日 1 回 体重 50 kg 未満：体重 1 kg 当たり 1 回 2 mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1 kg 当たり 1 回最大 4 mg まで増量できる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：アナキンラ（遺伝子組換え） 製剤：キネレット皮下注 100 mg シリンジ 1 シリンジ（0.67 mL）中　アナキンラ（遺伝子組換え）100 mg 含有

毒性

単回投与：

動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
ラット	静脈内	0, 1.5, 15, 150, 720	>720
カニクイザル	静脈内	0, 1.5, 15, 150	>150
ラット	皮下	0, 120	>120
アカゲザル	皮下	0, 5, 20, 80	>80

反復投与：

動物種	投与経路	投与量（mg/kg/日）	投与スケジュール	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット 雄、雌	皮下	0, 120	2 週間（1 日 4 回）	120	投与に関連の全身性の毒性所見なし ［投与部位所見 120 mg/kg/日：投与部位出血、炎症］
ラット 雄、雌	皮下	0, 2, 20, 200	4 週間及び 26 週間（1 日 2 回）	20	投与後 4 週 ≥2 mg/kg/日：投与部位蜂巣炎 投与 26 週 ≥2 mg/kg/日：体重、食物摂取量増加（雄） 200 mg/kg/日：尿タンパク増加、投与部位混合細胞浸潤増加、慢性進行性腎症増加、腎臓・肝臓の重量増加
ラット 雄、雌	静脈内	0, 3, 10, 30	2 週間（1 日 1 回）	30	投与に関連の全身性の毒性所見なし ［投与部位所見 30 mg/kg/日：投与部位血管周囲炎症］
アカゲザル 雄、雌	皮下	0, 5, 20, 80	2 週間（1 日 2 回）	80	投与に関連した全身性の毒性所見なし ［投与部位所見 ≥5 mg/kg/日：投与部位炎症］
アカゲザル 雄、雌	皮下	0,10, 100, 200	4 週間（1 日 1 回）	100	10 mg/kg/日：投与部位炎症 200 mg/kg/日：投与部位炎症、肥厚、炎症性皮膚病変（慢性リンパ組織球性炎症）
アカゲザル 雄	静脈内	0, 150	1 週間（持続投与）	150	投与に関連した毒性所見なし

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>アカゲザル 雄、雌</td><td>静脈内</td><td>0, 3, 10, 30</td><td>2 週間（1 日 2 回）</td><td>30</td><td>投与に関連した毒性所見なし</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国内第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）コア期（無作為化二重盲検期間、非盲検投与期間及び安全性追跡調査）11 例/15 例（73.3%）
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr>
<tr><td>注射部位反応</td><td>11 例（73.3%）</td></tr>
<tr><td>毛包炎</td><td>1 例（6.7%）</td></tr>
<tr><td>帯状疱疹</td><td>1 例（6.7%）</td></tr>
<tr><td>脂質異常症</td><td>1 例（6.7%）</td></tr>
</table>
海外第 3 相臨床試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）4 例/6 例（66.7%）
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr>
<tr><td>注射部位反応</td><td>2 例（33.3%）</td></tr>
<tr><td>注射部位紅斑</td><td>1 例（16.7%）</td></tr>
<tr><td>脱毛症</td><td>1 例（16.7%）</td></tr>
<tr><td>注射部位発疹</td><td>1 例（16.7%）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
3.2 データ又は報告書				
3.2.S 原薬				
3.2.S.1 一般情報				
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	General properties	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2 製造				
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	Control of materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	Controls of critical steps and intermediates	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing process development	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3 特性				

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理				
3.2.S.4.1	Specification	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses – Clinical Trials	海外	社内資料	評価資料
	Batch Analyses	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of specification	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質				
3.2.S.5	Reference standards or materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系				
3.2.S.6	Container closure system	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性				

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusions	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	Post-approval stability protocol and stability commitment	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	Stability data	海外	社内資料	評価資料
3.2.P 製剤				
3.2.P.1 製剤及び処方				
3.2.P.1	Description and composition of the drug product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯				
3.2.P.2	Pharmaceutical development	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3 製造				
3.2.P.3.1	Manufacturers	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	Batch formula	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	Process validation and/or evaluation	海外	社内資料	評価資料

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
3.2.P.4 添加剤の管理				
3.2.P.4.1	Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of analytical procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of human or animal origin	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	Novel excipients	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理				
3.2.P.5.1	Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	Analytical procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of analytical procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	Batch analyses	海外	社内資料	評価資料
	Batch Analyses – Clinical Trials	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	海外	社内資料	評価資料

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
3.2.P.5.6	Justification of specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質				
3.2.P.6	Reference standards or materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系				
3.2.P.7	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性				
3.2.P.8.1	Stability summary and conclusion	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	Post-approval stability protocol and stability commitment	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	Stability data	海外	社内資料	評価資料
	Analytical Procedures for Stability	海外	社内資料	評価資料
3.2.A その他				
3.2.A.1	Facilities and equipment (Kineret, [redacted])	海外	社内資料	評価資料
	Facilities and equipment ([redacted])	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2	Adventitious agents safety evaluation	海外	社内資料	評価資料

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
3.2.R 各極の要求資料：該当なし				

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書

3.3 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
3.3-1	Arend, W. P., Welgus, H. G., Thompson, R. C., and Eisenberg, S. P., 1990, 'Biological Properties of Recombinant Human Monocyte-derived Interleukin 1 Receptor Antagonist', *Journal of Clinical Investigation* , 85(5), pp. 1694-1697.
3.3-2	de Boer, H.A. and Kastelein, R.A., 1986, 'Biased Codon Usage: An Exploration of Its Role in Optimization of Translation', *in Biased Codon Usage* , Chapter 8, pp. 225-285.
3.3-3	Eisenberg, S. P., Evans, R. J., Arend, W. P., Verderber, E., Brewer, M. T., Hannum, C. H., and Thompson, R. C., 1990, 'Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist', *Nature* , 343(6256), pp. 341-346.
3.3-4	Eriksson, A. E., Cousens, L. S., and Matthews, B. W., 1993, 'Refinement of the structure of human basic fibroblast growth factor at 1.6 Å resolution and analysis of presumed heparin binding sites by selenate substitution', *Protein Science* , 2, pp. 1274-1284.
3.3-5	Eriksson, A. E., Cousens, L. S., Weaver, L. H., and Matthews, B. W., 1991, 'Three-dimensional structure of human basic fibroblast growth factor', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* , 88(8), pp. 3441-3445.
3.3-6	Hannum, C. H., Wilcox, C. J., Arend, W. P., Joslin, F. G., Dripps, D. J., Heimdal, P. L., Armes, L. G., Sommer, A., Eisenberg, S. P., and Thompson, R. C., 1990, 'Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor', *Nature* , 343(6253), pp. 336-340.
3.3-7	Murzin, A. G., Lesk, A. M., and Chothia, C., 1992, 'P-Trefoil Fold: Patterns of Structure and Sequence in the Kunitz Inhibitors, Interleukins-1β and 1α, and Fibroblast Growth Factors', *Journal of Molecular Biology* , 223, pp. 531-543.
3.3-8	Osslund, T. D., Syed, R., Singer, E., Hsu, E. W.-J., Nybo, R., Chen, B.-L., Harvey, T., Arakawa, T., Narhi, L. O., Chirino, A., and Morris, C. E., 1998, 'Correlation between the 1.6 crystal structure and mutational analysis of Keratinocyte Growth Factor', *Protein Science* , 7, pp. 1681-1690.
3.3-9	Powell, M. F., Nguyen, T., and Baloian, L., 1998, 'Compendium of Excipients for Parenteral Formulations', *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* , 52(5), pp. 238-311.

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書

3.3 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
3.3-10	Priestle, J.P., Schar, H.-P., and Grutter, M.G., 1988, 'The three-dimensional structure of interleukin-1β', *Biochemical Society Transactions* , 16(6), pp. 949-953.
3.3-11	Sanger, F., Nicklen, S., and Coulson, A. R., 1977, 'DNA sequencing with chain-terminating inhibitors', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* , 74(12), pp. 5463-5467.
3.3-12	Vigers, G. P. A., Caffes, P., Evans, R. J., Thompson, R. C., Eisenberg, S. P., and Brandhuber, B. J., 1994, 'X-ray structure of interleukin-1 receptor antagonist at 2.0-A resolution', *Journal of Biological Chemistry* , 269(17), pp. 12874-12879.
3.3-13	Sobi 2012 : Final report of study 03-AR-0298 A LONG-TERM OUTCOME STUDY WITH THE IL-1 RECEPTOR ANTAGONIST ANAKINRA/KINERET® IN PATIENTS WITH NEONATAL ONSET MULTISYSTEM INFLAMMATORY DISEASE (NOMID/CINCA SYNDROME), Final version dated on [redacted], 20[redacted]

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
4.2 試験報告書					
4.2.1 薬理試験					
4.2.1.1 効力を裏付ける試験：該当なし					
4.2.1.2 副次的薬理試験：該当なし					
4.2.1.3 安全性薬理試験					
4.2.1.3-1	SY05-T94-03 ([redacted]66-80) [redacted]66-80_app	A GENERAL PHARMACOLOGY STUDY OF ANAKINRA	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験：該当なし					
4.2.2 薬物動態試験					
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1-1	100821	ENZYME IMMUNOASSAY FOR rhu-IL-1ra IN RAT PLASMA	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-2	100822	ENZYME IMMUNOASSAY FOR rhu-IL-1ra IN RABBIT PLASMA	海外	社内資料	参考資料

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
4.2.2.1-3	100820	ENZYME IMMUNOASSAY FOR rhu-IL-1ra IN MONKEY PLASMA	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.2 吸収					
4.2.2.2-1	100421	A Single Dose Crossover Study in Male Sprague-Dawley Rats to Compare the Pharmacokinetics of r-metHuIL-1ra Following Intravenous and Subcutaneous Administration of r-metHuIL-1ra	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.2-2	100422	A Single Dose Crossover Study in Male New Zealand White Rabbits to Compare the Pharmacokinetics of r-metHuIL-1ra Following Intravenous and Subcutaneous Administration of r-metHuIL-1ra	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.2-3	100420	A Single Dose Crossover Study in Male Cynomolgus Monkeys to Compare the Pharmacokinetics of r-metHuIL-1ra Following Intravenous and Subcutaneous Administration of r-metHuIL-1ra	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.2-4	100564	The Effect of Multiple-dose Administration of PEG-sTNF-RI on the Pharmacokinetics of r-metHuIL-1ra in Male Sprague-Dawley Rats	海外	社内資料	参考資料

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
4.2.2.2-5	100557 (2260.7059)	The Effect of Multiple Dose Administration of r-metHuIL-1ra Upon the Pharmacokinetics of PEG r-metHu-sTNF-RI in Male Sprague-Dawley Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.3 分布：該当なし					
4.2.2.4 代謝：該当なし					
4.2.2.5 排泄：該当なし					
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）：該当なし					
4.2.2.7 その他の薬物動態：該当なし					
4.2.3 毒性試験					
4.2.3.1 単回投与毒性試験					
4.2.3.1-1	SY05-T94-01	ACUTE INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1ra) IN RATS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.1-2	SY05-T94-02	ACUTE INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1ra) IN CYNOMOLGUS MONKEYS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験					

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
4.2.3.2-1	SY05-T89-10	SUBCHRONIC SUBCUTANEOUS (b.i.d.) TOXICITY STUDY OF INTERLEUKIN 1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL1ra) IN SPRAGUE-DAWLEY® RATS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	SY05-T89-12	SUBCHRONIC HIGH-DOSE SUBCUTANEOUS (q.i.d.) TOXICITY STUDY OF INTERLEUKIN 1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL1ra) IN SPRAGUE-DAWLEY® RATS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-3	SY05-T94-04	SUBCUTANEOUS 6-MONTH TOXICITY STUDY IN RATS TREATED WITH ANAKINRA, INCLUDING 1-MONTH INTERIM AND 1-MONTH RECOVERY GROUPS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-4	SY05-T89-01	INTRAVENOUS (14-DAY) SYSTEMIC TOXICITY STUDY OF INTERLEUKIN 1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL1ra) IN SPRAGUE-DAWLEY® RATS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-5	SY05-T89-02	A SUBCHRONIC INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF INTERLEUKIN 1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL1ra) IN SPRAGUE-DAWLEY® RATS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-6	960048	4-Week Toxicity and Toxicokinetic Study of Subcutaneously Administered Anakinra (IL-1ra) and Orally Administered Methotrexate in Rats	海外	社内資料	参考資料

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
4.2.3.2-7	SY05-T89-05	SUBCHRONIC INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF INTERLEUKIN 1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL1ra) IN SPRAGUE-DAWLEY® RATS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-8	SY05-T89-09	SUBCHRONIC INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF INTERLEUKIN 1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL1ra) IN SPRAGUE-DAWLEY® RATS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-9	SY05-T92-01	A TWO WEEK NOSE-ONLY INHALATION TOXICITY STUDY OF RECOMBINANT HUMAN INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-lra) IN THE RAT	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-10	SY05-T89-11	SUBCHRONIC (2 WEEK) SYSTEMIC TOXICITY STUDY OF IL1ra IN MALE AND FEMALE RHESUS MONKEYS FOLLOWING REPEATED SUBCUTANEOUS INJECTIONS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-11	960040 (2260.7060)□	A 4-Week Toxicity Study of IL-1ra Administered by Subcutaneous Injection to Rhesus Monkeys, With a 4-week Recovery Period	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-12	SY05-T90-02	A ONE WEEK INTRAVENOUS INFUSION STUDY OF INTERLEUKIN 1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL 1ra) IN MALE RHESUS MONKEYS	海外	社内資料	参考資料

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
4.2.3.2-13	SY05-T89-03	A RANGE-FINDING TOXICITY STUDY OF INTERLEUKIN 1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL 1ra) IN MALE CYNOMOLGUS MONKEYS FOLLOWING REPEATED INTRAVENOUS INJECTIONS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-14	SY05-T89-08	SUBCHRONIC SYSTEMIC TOXICITY STUDY WITH RECOVERY PERIOD OF INTERLEUKIN 1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL 1ra) IN RHESUS MONKEYS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-15	100484	A 1-MONTH TOXICITY STUDY OF r-metHulL-1ra AND PEG r-metHu-sTNF-RI ADMINISTERED SUBCUTANEOUSLY IN CYNOMOLGUS MONKEYS WITH A 1-MONTH RECOVERY PERIOD	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験					
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験					
4.2.3.3.1-1	SY05-T92-13	*SALMONELLA* / MAMMALIAN-MICROSOME PLATE INCORPORATION MUTAGENICITY ASSAY (AMES TEST) AND *ESCHERICHIA COLI* WP2 *uvr* A REVERSE MUTATION ASSAY WITH A CONFIRMATORY ASSAY - INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1ra)	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.3.1-2	SY05-T92-15	*IN VITRO* MAMMALIAN CYTOGENETICS TEST INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1ra)	海外	社内資料	参考資料

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
4.2.3.3.1-3	SY05-T92-14	L5178Y TK+ / - MOUSE LYMPHOMA MUTAGENESIS ASSAY WITH A CONFIRMATORY ASSAY - INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1ra)	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験					
4.2.3.3.2-1	SY05-T92-16	MICRONUCLEUS CYTOGENETIC ASSAY IN MICE - INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1ra)	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.4 がん原性試験：該当なし					
4.2.3.4.1 長期がん原性試験：該当なし					
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験：該当なし					
4.2.3.4.3 その他の試験：該当なし					
4.2.3.5 生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
4.2.3.5.1-1	SY05-T93-01	FERTILITY AND GENERAL REPRODUCTION (SEGMENT 1) STUDY OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1RA) ADMINISTERED BY SUBCUTANEOUS INJECTION TO RATS	海外	社内資料	参考資料

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
4.2.3.5.1-2	960044	A STUDY OF FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT TO IMPLANTATION OF RECOMBINANT-METIDONYL HUMAN INTERLEUKIN-RECEPTOR ANTAGONIST (r-metHuIL-1ra) ADMINISTERED SUBCUTANEOUSLY IN RATS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験					
4.2.3.5.2-1	SY05-T92-03	DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY IN RATS WITH INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1ra)	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-2	SY05-T92-04	DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY IN RABBITS WITH INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1ra)	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験					
4.2.3.5.3-1	SY05-T93-02	PERINATAL AND POSTNATAL STUDY OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1ra) ADMINISTERED BY SUBCUTANEOUS INJECTION TO RATS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験					
4.2.3.5.4-1	497888	Anakinra: A Feasibility Study by Subcutaneous Injection in Rats to Determine the Tolerability of the Proposed High Dose Level and Confirm Feasibility of Once and Twice Daily Dosing	海外	社内資料	参考資料

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
4.2.3.5.4-2	498001	Anakinra: A 6 Week Neonatal / Juvenile Study to Determine the Adverse Effects on Memory and Learning Functions in Rats after Subcutaneous Injection Followed by a One Month Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.6 局所刺激性試験：該当なし					
4.2.3.7 その他の毒性試験					
4.2.3.7.1 抗原性試験					
4.2.3.7.1-1	SY05-T89-07	AN ANTIGENICITY STUDY OF INTERLEUKIN 1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL1ra) IN MALE RHESUS MONKEYS FOLLOWING REPEATED INTRAVENOUS INJECTIONS	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.2 免疫毒性試験					
4.2.3.7.2-1	100797	Potential Effects of IL-lra and PEGsTNF-RI Dosed Singly and in Combination on Immune Function in Fisher 344 Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験					
4.2.3.7.3-1	SY05-T92-17	A STUDY TO DETERMINE THE EFFECTS OF THREE-DAY CONTINUOUS INFUSION OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1ra) ON *E.COLI* CLEARANCE AND ORGAN COLONIZATION IN THE RAT	海外	社内資料	参考資料

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
4.2.3.7.3-2	SY05-T92-18	A STUDY TO DETERMINE THE EFFECTS OF THREE-DAY CONTINUOUS INFUSION OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1ra) ON *STAPHYLOCOCCUS AUREUS 502A* CLEARANCE AND ORGAN COLONIZATION IN THE RAT	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.3-3	SY05-T92-19	A STUDY TO DETERMINE THE EFFECTS OF THREE-DAY CONTINUOUS INFUSION OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1ra) ON *LISTERIA MONOCYTOGENES* CLEARANCE AND ORGAN COLONIZATION IN THE RAT	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.4 依存性試験：該当なし					
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験：該当なし					
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験：該当なし					
4.2.3.7.7 その他の試験：該当なし					

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-1	Abhyankar S, Gilliland DG, Ferrara JLM. Interleukin-1 is a critical effector molecule during cytokine dysregulation in graft versus host disease to minor histocompatibility antigens. Transplantation 1993; 56:1518-1523.
4.3-2	Aiura K, Gelfand JA, Burke JF, Thompson RC, Dinarello CA. Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist prevents Staphylococcus epidermidis-induced hypotension and reduces circulating levels of tumour necrosis factor and IL-1β in rabbits. Infect Immun 1993; 61:3342-3350.
4.3-3	Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, Karadag O, Sari I, Cınar M, et al. Nationwide experience with off-label use of interleukin-1 targeting treatment in familial Mediterranean fever patients. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018;70:1090-1094.
4.3-4	Alexander HR, Doherty GM, Buresh CM, Venzon DJ, Norton JA. A recombinant human receptor antagonist to interleukin 1 improves survival after lethal endotoxemia in mice. J Exp Med 1991; 173:1029-1032.
4.3-5	Arend WP, Dayer JM. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1990a; 33:305-315.
4.3-6	Arend WP, Joslin FG, Thompson RC, Hannum CH. An IL-1 inhibitor from human monocytes. Production and characterization of biologic properties. J Immunol. 1989;143(6):1851-1858.
4.3-7	Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. Ann Rev Immunol 1998; 16:27-55.
4.3-8	Arend WP, Welgus HG, Thompson RC, Eisenberg SP. Biological properties of recombinant human monocyte-derived interleukin 1 receptor antagonist. J Clin Invest 1990c; 85:1694-1697
4.3-9	Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist: discovery, structure and properties. Prog Growth Factor Res 1990b; 2:193-205.
4.3-10	Auron PE. The interleukin 1 receptor: ligand interactions and signal transduction. Cytokine Growth Factor Rev 1998; 9:221-237.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-11	Avital A, Goshen I, Kamsler A, Segal M, Iverfeldt K, Richter-Levin G, et al. Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neural plasticity. Hippocampus. 2003;13(7):826-834.
4.3-12	Badovinac V, Mostarica SM, Dinarello CA, Stosic GS. Interleukin-1 receptor antagonist suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in rats by influencing the activation and proliferation of encephalitogenic cells. J Neuro Immunol 1998; 85:87-95.
4.3-13	Baumann JB, Christen E, Gamboni G, et al. Receptor binding and biological activity of IL-1α, IL-1β, IL-1β analogues and an IL-1 antagonist in A375 human melanoma cells. J Recept Res 1993; 13:245-262.
4.3-14	Bendele A, Colloton M, Vrkljan M, Morris J, Sabados K. Cutaneous mast cell degranulation in rats receiving injections of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (rhIL-1ra) and/or its vehicle: possible clinical implications. J Lab Clin Med. 1995;125(4):493-500.
4.3-15	Bendele A, McAbee T, Sennello G, Frazier J, Chlipala E, McCabe D. Efficacy of sustained blood levels of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of arthritis: comparison of efficacy in animal models with human clinical data. Arthritis Rheum. 1999a;42(3):498-506.
4.3-16	Bendele A, McAbee T, Woodward M, et al. Effects of interleukin-1 receptor antagonist in a slow-release hylan vehicle on rat type II collagen arthritis. Pharm Res 1998; 15:1557-1561.
4.3-17	Bendele A, Sennello G, McAbee T, Frazier J, Chlipala E, Rich B. Effects of interleukin 1 receptor antagonist alone and in combination with methotrexate in adjuvant arthritic rats. J Rheumatol. 1999b;26(6):1225-1229.
4.3-18	Benjamin D, Wormsley S, Dower SK. Heterogeneity in interleukin (IL)-1 receptors expressed on human B cell lines: Differences in the molecular properties of IL-1.alpha. and IL-1.beta. binding sites. J Biol Chem 1990; 265:9943-9951.
4.3-19	Bensimon C, Wakasugi N, Tagaya Y, et al. Two distinct affinity binding sites for IL-1 on human cell lines. J Immunol 1989; 143:1168-1174.
4.3-20	Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, et al. Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheumatol 2017;69:854-862.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-21	Bird TA, Saklatvala J. Down-modulation of epidermal growth factor receptor affinity in fibroblasts treated with interleukin 1 or tumour necrosis factor is associated with phosphorylation at a site other than threonine 654. J Biol Chem 1990; 265:235-240.
4.3-22	Bird TA, Saklatvala J. Il-1 and TNF transmodulate epidermal growth factor receptors by a protein kinase C-independent mechanism. J Immunol 1989; 142:126-133.
4.3-23	Bluthé R, Dantzer R, Kelley KW. Central mediation of the effects of interleukin-1 on social exploration and body weight in mice. Pyschoneuroendocrinology. 1997;22(1)1-11.
4.3-24	Bluthé RM, Parnet P, Dantzer R, Kelley KW. Interleukin-1 receptor antagonist blocks effects of IL-1α and IL-1β on social behaviour and body weight in mice. Neurosci Res Commun 1991;15(3):151-158. .
4.3-25	Bomsztyk K, Sims JE, Stanton TH, et al. Evidence for different interleukin 1 receptors in murine B- and T-cell lines. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86:8034 -8038.
4.3-26	Brennan FM, Field M, Chu CQ, Feldmann M, Maini RN. Cytokine expression in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1991; 30:76-80.
4.3-27	Burger D, Chicheportiche R, Giri JG, Dayer JM. The inhibitory activity of human interleukin-1 receptor antagonist is enhanced by type II interleukin-1 soluble receptor and hindered by type I interleukin-1 soluble receptor. J Clin Invest 1995; 96:38-41.
4.3-28	Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. Neuron. 2002; 35(4):625-641.
4.3-29	Carmichael DF, Smith C.G., Thompson RC. Demonstration of the effect of human interleukin-1 inhibitor in cultured bovine nasal cartilage explant. Second International Workshop on Cytokines 1989; 1:89. Abstract.
4.3-30	Carter DB, Deibel MR, Jr., Dunn CJ, et al. Purification, cloning, expression and biological characterisation of an interleukin-1 receptor antagonist protein. Nature 1990; 344:633-638.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-31	Carter WHJr, Gennings C, Staniswalis J, Campbell E, White KLJr. A statistical approach to the construction and analysis of isobolograms. J Am Coll Toxicol 1988; 7:963-973.
4.3-32	Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. Mol Cell. 2003;11(3):591-604.
4.3-33	Chang TL, Shea CM, Urioste S, Thompson RC, Boom WH, Abbas A. Heterogeneity of helper/inducer T lymphocytes: III. Responses of IL-2- and IL-4-producing (Th1 and Th2) clones to antigens presented by different accessory cells. J Immunol 1990; 145:2803-2808.
4.3-34	Chaskiel L, Bristow AD, Bluthé R, Dantzer R, Blomqvist A, Konsman JP. Interleukin-1 reduces food intake and body weight in rat by acting in the arcuate hypothalamus. Brain Behav Immun. 2019;81:560-573.
4.3-35	Chizzonite R, Truitt T, Kilian PL, et al. Two high-affinity interleukin 1 receptors represent separate gene products. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86:8029-8033.
4.3-36	Chow SS, Craig ME, Jones CA, Hall B, Catteau J, Lloyd AR, et al. Differences in amniotic fluid and maternal serum cytokine levels in early midtrimester women without evidence of infection. Cytokine. 2008;44(1):78-84.
4.3-37	Colagiovanni DB, Shopp GM. Evaluation of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) and tumour necrosis factor binding protein (TNF-BP) in a rodent abscess model of host resistance. Immunopharmacol Immunotoxicol 1996; 18:397-419.
4.3-38	Colotta F, Re F, Muzio M, et al. Interleukin-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. Science 1993; 261:472-475.
4.3-39	Cominelli F, Bortolami M, Pizarro TT, Monsacchi L, Ferretti M, Brewer MT, et al. Rabbit interleukin-1 receptor antagonist. Cloning, expression, functional characterization, and regulation during intestinal inflammation. J Biol Chem. 1994;269(9):6962-6971.
4.3-40	Cominelli F, Llerena R, Clark BD, et al. In vivo anti-inflammatory properties of recombinant interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra). Lymph Res. 1990a; 597. Abstract.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-41	Cominelli F, Nast CC, Clark BD, et al. Interleukin 1 (IL-1) gene expression, synthesis, and effect of specific IL-1 receptor blockade in rabbit immune complex colitis. J Clin Invest 1990b; 86:972-980.
4.3-42	Conca W, Auron PE, Aoun WM, et al. An interleukin 1beta point mutant demonstrates that jun/fos expression is not sufficient for fibroblast metalloproteinase expression. J Biol Chem 1991; 266:16265-16268.
4.3-43	Conti P, Barbacane RC, Panara MR, et al. Human recombinant interleukin-1 receptor antagonist (hrIL-1Ra) enhances the stimulatory effect of interleukin-2 on natural killer cell activity against MOLT-4 target cells. Int Rev Immunol Pathol 1992; 14:987-993.
4.3-44	Conti P, Reale M, Barbacane RC, et al. Reduced mitogen stimulation of DNA synthesis in human lymphocytes by a human recombinant interleukin-1 receptor antagonist. Immunol Lett 1991; 28:19-25.
4.3-45	Curtis BM, Widmer MB, deRoos P, Qwarnstrom EE. IL-1 and its receptor are translocated to the nucleus. J Immunol 1990; 144:1295-1303.
4.3-46	Dana MR, Yamada J, Streilein JW. Topical interleukin 1 receptor antagonist promotes corneal transplant survival. Transplantation 1997; 63.:1501-1507.
4.3-47	Dana MR, Zhu SN, Yamada J. Topical modulation of interleukin-1 activity in corneal neovascularisation. Cornea 1998; 17:403-409.
4.3-48	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans [commentary]. Pharm Res 1993;10:1093-1095.
4.3-49	Dayer-Metroz MD, Duhamel D, Rufer N, et al. IL-1 receptor antagonist delays spontaneous autoimmune diabetes in BB rats. Eur J Clin Invest 1992; 22: A50. Abstract.
4.3-50	Dinarello CA, Thompson RC. Blocking IL-1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. Immunol Today. 1991;Nov;12(11):404-410.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-51	Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. Blood 1991; 77:1627-1652.
4.3-52	Dower SK, Kronheim SR, March CJ, et al. Detection and characterisation of high affinity plasma membrane receptors for human interleukin 1. J Exp Med 1985; 162:501-515.
4.3-53	Dripps DJ, Brandhuber BJ, Thompson RC, Eisenberg SP. Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist binds to the 80-kDa IL-1 receptor but does not initiate IL-1 signal transduction. J Biol Chem 1991a; 266:10331-10336.
4.3-54	Dripps DJ, Verderber E, Ng RK, Thompson RC, Eisenberg SP. Interleukin-1 receptor antagonist binds to the type II interleukin-1 receptor on B cell and neutrophils. J Biol Chem 1991b; 266:20311-20315.
4.3-55	Dukovich M, Severin JM, White SJ, Yamazaki S, Mizel SB. Stimulation of fibroblast proliferation and prostaglandin production by purified recombinant murine interleukin 1. Clin Immunol Immunopathol 1986; 38:381-389.
4.3-56	Dziegielewska KM, Moller JE, Potter AM, Ek J, Lane MA, Saunders NR. Acute-phase cytokines IL-1β and TNF-α in brain development. Cell Tissue Res. 2000;299(3):335-345.
4.3-57	Eisenberg SP, Brewer MT, Verderber E, Heimdal P, Brandhuber BJ, Thompson RC. Interleukin 1 receptor antagonist is a member of the interleukin 1 gene family: evolution of a cytokine control mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88:5232-5236.
4.3-58	Eisenberg SP, Evans RJ, Arend WP, et al. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. Nature 1990; 343:341-346.
4.3-59	Eisenberg SP, Thompson R, Cos G. An interleukin-1 inhibitor (IL-li) blocks IL-1 induced adhesion of neutrophils to endothelial cells. Second International Workshop on Cytokines 1989; 90. Abstract.
4.3-60	Emmanouel DS, Lindheimer MD, Katz AI. Role of the kidney in hormone metabolism and its implications in clinical medicine. Klin Wochenschr 1980;58:1005-1012.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-61	Esser RE, Stimpson SA, Cromartie WJ, Schwab JH. Reactivation of streptococcal cell wall-induced arthritis by homologous and heterologous cell wall polymers. Arthritis Rheum 1985; 28:1402-1411.
4.3-62	Estrov Z, Kurzrock R, Wetzler M, et al. Suppression of chronic myelogenous leukaemia colony growth by interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist and soluble IL-1 receptors: a novel application for inhibitors of IL-1 activity. Blood 1991; 78:1476-1484.
4.3-63	Evans RJ, Bray J, Childs JD, Vigers GPA, Brandhuber BJ, Skalicky JJ, et al. Mapping receptor binding sites in interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL-1β by site-directed mutagenesis. J Biol Chem. 1995;270(19):11477-11483.
4.3-64	Faherty DA, Claudy V, Plocinski JM, et al. Failure of IL-1 receptor antagonist and monoclonal anti-IL-1 receptor antibody to inhibit antigen-specific immune responses in vivo. J Immunol 1992; 148:766-771.
4.3-65	Falk W, Von Hoegen I, Krammer PH. Activation of T cells by interleukin1 involves internalisation of interleukin1. Lymphokine Res 1989; 8:263-268.
4.3-66	Feige U, Hu YL, Gasser J, Campagnuolo G, Munyakazi L, Bolon B. Anti-interleukin-1 and anti-tumor necrosis factor-α synergistically inhibit adjuvant arthritis in Lewis rats. Cell Mol Life Sci. 2000;57:1457-1470.
4.3-67	Feldmann M, Brennan F, Maini R. Cytokines in autoimmune disorders. Int Rev Immunol 1998; 17:217-228.
4.3-68	Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Ann Rev Immunol 1996; 14:397-440.
4.3-69	Fernandes J, Tardif G, Martel PJ, et al. In vivo transfer of interleukin-1 receptor antagonist gene in osteoarthritic rabbit knee joints: prevention of osteoarthritis progression. Am J Pathol 1999; 154:1159-1169.
4.3-70	Fibbe W, Hamilton MS, Laterveer L, et al. Continuous infusion (CI) of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) blocks inducible haematopoietic effects of interleukin-1 but has no effect on murine steady state haematopoiesis. Blood 1992; 80:10 suppl pg 91A. Abstract.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-71	Fibbe W, Willemze R. The role of interleukin-1 in haematopoiesis. Acta Haematol 1991; 86:148-154.
4.3-72	Fischer E, Marano MA, Van-Zee KJ, et al. Interleukin-1 receptor blockade improves survival and hemodynamic performance in Escherichia coli septic shock but fails to alter host responses to sublethal endotoxemia. J Clin Invest 1992; 89:1551-1557.
4.3-73	Fleming WE, Winterrowd GE, Sanders ME. Non-IL-1-driven activation of T-lymphocytes is not inhibited by an IL-1 receptor antagonist. J Cell Biochem Supp 1991a; 15:172
4.3-74	Fleming WE, Winterrowd GE, Sanders ME. Recombinant interleukin-1 receptor antagonist protein IRAP does not inhibit activation of resting human T-cells. Arthritis Rheum 1991b; 34: S120
4.3-75	Fox E, Jayaprakash N, Pham TH, Rowley A, McCully CL, Pucino F, et al. The serum and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of anakinra after intravenous administration to non-human primates. J Neuroimmunol. 2010;223(1-2):138-140.
4.3-76	Fujiwara T, Grimm EA. Regulation of lymphokine-activated killer cell induction by human recombinant IL-1 receptor antagonist. Obligate paracrine pathway of IL-1 during lymphokine-activated killer cell induction. J Immunol 1992; 148:2941-2946.
4.3-77	Gallis B, Prickett KS, Jackson J, et al. IL-1 induces rapid phosphorylation of the IL-1 receptor. J Immunol 1989; 143:3235-3240.
4.3-78	Garcia JH, Liu KF, Relton JK. Interleukin-1 receptor antagonist decreases the number of necrotic neurons in rats with middle cerebral artery occlusion. Am J Pathol 1995; 147:1477-1486.
4.3-79	Giri JG, Newton RC, Horuk R. Identification of soluble interleukin-1 binding protein in cell-free supernatants: Evidence for soluble interleukin-1 receptor. J Biol Chem 1990; 265:17416-17419.
4.3-80	Giulian D, Young DG, Woodward J, Brown DC, Lachman LB. Interleukin-1 is an astroglial growth factor in the developing brain. J Neurosci. 1988;8(2):709-714.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-81	Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, Renbaum P, Zalzstein Y, Ben-Hur T, et al. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. Psychoneuroendocrinology. 2007;32(8-10):1106-1115.
4.3-82	Granowitz EV, Clark BD, Vannier E, Callahan MV, Dinarello CA. IL-1 receptor antagonist inhibits IL-1 induced cytokine synthesis and the binding of IL-1 to the type II IL-1 receptor in human monocytes. Cytokine 1991; 3:496
4.3-83	Granstein RD, Margolis R, Mizel SB, Sauder DN. In vivo inflammatory activity of epidermal cell-derived thymocyte activating factor and recombinant interleukin 1 in the mouse. J Clin Invest 1986; 77:1020-1027.
4.3-84	Greaves. Urinary Tract. In: Esteviar ed. Histopathology of Pre-clinical Toxicology Studies. 1990:497-554.
4.3-85	Gubler U, Chua AO, Stern AS, et al. Recombinant human interleukin 1.alpha.: Purification and biological characterisation. J Immunol 1986; 136:2492-2497.
4.3-86	Hanks SK, Quinn AM, Hunter T. The protein kinase family: conserved features and deduced phylogeny of the catalytic domains. Science 1988; 241:42-52.
4.3-87	Hannum CH, Wilcox CJ, Arend WP, et al. Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor. Nature 1990; 343:336-340.
4.3-88	Havell EA. Production of tumor necrosis factor during murine listeriosis. J Immunol. 1987;139(12):4225-4231.
4.3-89	Henderson B, Thompson RC, Hardingham T, Lewthwaite J. Inhibition of interleukin-1-induced synovitis and articular cartilage proteoglycan loss in the rabbit knee by recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. Cytokine 1991; 3:246-249.
4.3-90	Hirsch E, Irikura VM, Paul SM, Hirsh D. Functions of interleukin 1 receptor antagonist in gene knockout and overproducing mice. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93(20):11008-11013.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-91	Hom JT, Bendele AM, Carlson DG. In vivo administration with IL-1 accelerates the development of collagen-induced arthritis in mice. J Immunol 1988; 141:834-841.
4.3-92	Hom JT, Cole H, Bendele AM. Interleukin 1 enhances the development of spontaneous arthritis in MRL/lpr mice. Clin Immunol Immunopathol 1990; 55:109-119.
4.3-93	Irikura VM, Hirsch E, Hirsh D. Effects of interleukin-1 receptor antagonist overexpression on infection by Listeria monocytogenes. Infect Immun 1999; 67:1901-1909.
4.3-94	Johnson RJ, Alpers CE, Pritzl P, Schulze M, Baker P, Pruchno C, et al. Platelets mediate neutrophil-dependent immune complex nephritis in the rat. J Clin Invest. 1988;82(4):1225-1235.
4.3-95	Joosten LA, Helsen MM, van de Loo FA, van den Berg WB. Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. A comparative study using anti-TNF alpha, anti-IL-1 alpha/beta, and IL-1Ra. Arthritis Rheum 1996; 39:797-809.
4.3-96	Kaur P, Welch WJ, Saklatvala J. Interleukin 1 and tumour necrosis factor increase phosphorylation of the small heat shock protein effects in fibroblast HEP G2 and U937 cells. Febs Letters 1989; 258:269-273.
4.3-97	Kent S, Bluthe RM, Dantzer R, Hardwick AJ, Kelley KW, Rothwell, NJ, et al. Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioral effects of interleukin 1. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89(19):9117-9120.
4.3-98	Kilian PL, Kaffka KL, Biondi DA, et al. Antiproliferative effect of interleukin-1 on human ovarian carcinoma cell line (NIH: OVCAR-3). Cancer Res 1991; 51:1823-1828.
4.3-99	Kim DC, Reitz B, Carmichael DF, Bloedow DC. Kidney as a major clearance organ for recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. J Pharm Sci 1995;84:575-580.
4.3-100	Kimble RB, Vannice JL, Bloedow DC, et al. Interleukin-1 receptor antagonist decreases bone loss and bone resorption in ovariectomised rats. J Clin Invest 1994; 93:1959-67.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-101	Kishimoto TK, Jutila MA, Berg EL, Butcher EC. Neutrophil Mac-1 and MEL-14 adhesion proteins inversely regulated by chemotactic factors. Science 1989; 245:1238-1241.
4.3-102	Kuiper S, Joosten LA, Bendele AM, et al. Different roles of tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in murine streptococcal cell wall arthritis. Cytokine 1998; 10:690-702.
4.3-103	Labow M, Shuster D, Zetterstrom M, et al. Absence of IL-1 signalling and reduced inflammatory response in IL-1 type I receptor-deficient mice. J Immunol 1997; 159:2452-2461.
4.3-104	Lachmann HJ, Lowe P, Felix SD, Rordorf C, Leslie K, Madhoo S, et al. In vivo regulation of interleukin 1β in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. J Exp Med. 2009;206(5):1029-1036.
4.3-105	Lauzon W, Lemaire I. Effects of biological response modifiers on lung natural killer activity. Immunopharmacol Immunotoxicol 1991; 13:237-250.
4.3-106	Lowenthal JW, MacDonald HR. Binding and internalisation of interleukin 1 by T cells: Direct evidence for high-affinity and low-affinity classes of interleukin 1 receptor. J Exp Med 1986; 164:1060-1074.
4.3-107	Ma Y, Thornton S, Boivin GP, Hirsh D, Hirsch R, Hirsch E. Altered susceptibility to collagen-induced arthritis in transgenic mice with aberrant expression of interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis Rheum 1998; 41:1798-1805.
4.3-108	Maack T, Johnson V, Kau ST, Figueiredo J, Sigulem D. Renal filtration, transport, and metabolism of low-molecular-weight proteins: a review. Kidney Int 1979;16:251-270.
4.3-109	Mancilla J, Garcia P, Dinarello CA. The interleukin-1 receptor antagonist can either reduce or enhance the lethality of Klebsiella pneumoniae sepsis in newborn rats. Infect Immun 1993; 61:926-932.
4.3-110	Marley S, Reilly I, Russell N. Interleukin 1 has positive and negative regulatory effects in human long-term bone marrow culture. Exp Hematol 1992; 20:75-79.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-111	Martin D, Chinookoswong N, Miller G. The interleukin-1 receptor antagonist (rhIL-1Ra) protects against cerebral infarction in a rat model of hypoxia-ischemia. Exp Neurol 1994; 130:362-367.
4.3-112	Martin D, Near SL. Protective effect of the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) on experimental allergic encephalomyelitis in rats. J Neuro Immunol 1995; 61:241-245.
4.3-113	McCarthy PL, Jr., Abhyankar S, Neben S, et al. Inhibition of interleukin-1 by an interleukin-1 receptor antagonist prevents graft-versus-host disease. Blood 1991; 78:1915-1918.
4.3-114	McDuffie RS Jr, Davies JK, Leslie KK, Lee S, Sherman MP, Gibbs RS. A randomized controlled trial of interleukin-1 receptor antagonist in a rabbit model of ascending infection in pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol. 2001;9(4):233-237.
4.3-115	McIntyre KW, Stepan GJ, Kolinsky KD, et al. Inhibition of interleukin 1 (IL-1) binding and bioactivity in vitro and modulation of acute inflammation in vivo by IL-1 receptor antagonist and anti-IL-1 receptor monoclonal antibody. J Exp Med 1991; 173 (4):931-939.
4.3-116	McMahan C, Slack JL, Mosley B, et al. A novel IL-1 receptor, cloned from B cells by mammalian expression, is expressed in many cell types. EMBO J 1991; 10:2821-2832.
4.3-117	Miesel R, Ehrlich W, Wohlert H, Kurpisz M, Kröger H. The effect of interleukin-1 receptor antagonist on oxidant-induced arthritis in mice. Clin Exp Rheumatol. 1995:13;595-601.
4.3-118	Mitchell MD, Edwin SS, Silver RM, Romero RJ. Potential agonist of the interleukin-1 receptor antagonist protein implications for treatment of women. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76:1386-1388.
4.3-119	Mizel SB, Kilian PL, Lewis JC, Paganelli KA, Chizzonite RA. The interleukin 1 receptor. Dynamics of interleukin 1 binding and internalisation in T cells and fibroblasts. J Immunol 1987; 138:2906-2912.
4.3-120	Mizel SB. Cyclic AMP and interleukin 1 signal transduction. Immunol Today. 1990; 11:390-391.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-121	Morahan P, Klykken P, Smith S, Harris L, Munson A. Effects of cannabinoids on host resistance to Listeria monocytogens and herpes simplex virus. Infect Immun 1979;670-674.
4.3-122	Müller K, Zak M, Nielsen S, Pedersen FK, de Nully P, Bendtzen K. Interleukin-1 receptor antagonist in neonates, children and adults, and in patients with pauci- and polyarticular onset juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 1997;15(4):439-444.
4.3-123	Nakai S, Mizuno K, Kaneta M, Hirai Y. A simple, sensitive bioassay for the detection of interleukin-1 using human melanoma A375 cell line. Biochem Biophys Res Commun 1988; 154:1189-1196.
4.3-124	Nicod LP, El Habre F, Dayer J-M. Natural and recombinant interleukin-1 receptor antagonist does not inhibit human T-cell proliferation induced by mitogens, soluble antigens or allogeneic determinants. Cytokine 1992; 4:29-35.
4.3-125	Nielsen JT. Handling of proteins in isolated and *in vitro* perfused proximal tubules from rabbit kidney. Dan Med Bull 1990;37:197-210.
4.3-126	Ohlsson K, Bjork P, Bergenfeldt M, Hageman R, Thompson RC. Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. Nature 1990; 348:550-552.
4.3-127	Ohlsson K, Bjork P, Bergenfeldt M. Human IL-1 inhibitor (IL-1I) blocks the effects of IL-1ß in the rabbit. Cytokine 1989; 1:351 Abstract
4.3-128	Omenetti A, Carta S, Delfino L, Martini A, Gattorno M, Rubartelli A. Increased NLRP3-dependent interleukin 1β secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with MEFV genotype. Ann Rheum Dis. 2014;73(2):462-469.
4.3-129	O'Neill LA, Greene C. Signal transduction pathways activated by the IL-1 receptor family: ancient signalling machinery in mammals, insects, and plants. J Leukoc Biol 1998; 63:650-657.
4.3-130	Parker DC, Paul-WE e. T cell-dependent B cell activation. Ann Rev Immunol 1993;11:331-360.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-131	Parker KP, Benjamin WR, Kaffka KL, Kilian PL. Presence of IL-1 receptors on human and murine neutrophils: Relevance to IL-1-mediated effects in inflammation. J Immunol 1989; 142:537-542.
4.3-132	Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med. 2005;201(9):1479-1486.
4.3-133	Pelletier JP, Caron JP, Evans C, et al. In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. Arthritis Rheum. 1997; 40:1012-1019.
4.3-134	Powers GD, Varnell TA, Kaffka KL, Kilian PL. IL-1 inhibitors block antigen-specific and alloreative proliferative responses of mouse D10.G4.1 TH-2 helper cells. FASEB J 1991; 5: A1091
4.3-135	Qwarnstrom EE, Page RC, Gillis S, Dower SK. Binding, internalisation, and intracellular localisation of interleukin-1β in human diploid fibroblasts. J Biol Chem 1988; 263:8261-8269.
4.3-136	Rambaldi A, Torcia M, Dinarello CA, Barbui T, Cozzolino F. Modulation of cell proliferation and cytokine production in AML by recombinant interleukin-1 receptor antagonist. Leukaemia 1993; 7 Suppl 2: S10-S12
4.3-137	Relton JK, Martin D, Thompson RC, Russell DA. Peripheral administration of Interleukin-1 Receptor antagonist inhibits brain damage after focal cerebral ischemia in the rat. Exp Neurol 1996; 138:206-213.
4.3-138	Relton JK, Rothwell NJ. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits ischaemic and excitotoxic neuronal damage in the rat. Brain Res Bull 1992; 29:243-246.
4.3-139	Romero R, Gomez R, Galasso M, Mazor M, Berry SM, Quintero RA, et al. The natural interleukin-1 receptor antagonist in the fetal, maternal, and amniotic fluid compartments: the effect of gestational age, fetal gender, and intrauterine infection. Am J Obstet Gynecol. 1994;171(4):912-921.
4.3-140	Sartor RB, Holt LC, Bender DE, et al. Prevention and treatment of experimental enterocolitis with a recombinant interleukin-1 receptor antagonist. Gastroenterology 1991; 100: A613. Abstract.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-141	Sayers TJ, Wiltrout TA, Bull CA, Denn-AC III, Pilaro AM, Lokesh B. Effect of cytokines on polymorphonuclear neutrophil infiltration in the mouse: Prostaglandin- and leukotriene-independent induction of infiltration by IL-1 and tumour necrosis factor. J Immunol 1988; 141:1670-1677.
4.3-142	Schreuder H, Tardif C, Trump-Kallmeyer S, et al. A new cytokine-receptor binding mode revealed by the crystal structure of the IL-1 receptor with an antagonist. Nature 1997; 386:194-200.
4.3-143	Schwab JH, Anderle SK, Brown RR, Dalldorf FG, Thompson RC. Pro- and anti-inflammatory roles of interleukin-1 in recurrence of bacterial cell wall-induced arthritis in rats. Infect Immun. 1991;59(12):4436-4442. doi:10.1128/iai.59.12.4436-4442.1991
4.3-144	Seckinger P, Klein NJ, Alander C, Thompson RC, Dayer JM, Raisz LG. Natural and recombinant human IL-1 receptor antagonists block the effects of IL-1 on bone resorption and prostaglandin production. J Immunol 1990; 145:4181-4184.
4.3-145	Sharma D, Sharma BR, Vogel P, Kanneganti T-D. IL-1β and Caspase-1 Drive Autoinflammatory Disease Independently of IL-1α or Caspase-8 in a Mouse Model of Familial Mediterranean Fever. Am J Pathol. 2017;187(2):236-244.
4.3-146	Sims JE, Gayle MA, Slack JL, et al. Interleukin 1 signalling occurs exclusively via the type I receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90:6155-6159.
4.3-147	Smith SR, Terminelli C, Kenworthy BL, Phillips DL. A study of cytokine production in acute graft-vs-host disease. Cell Immunol 1991; 134:336-348.
4.3-148	Spriggs MK, Lioubin PJ, Slack J, et al. Induction of an interleukin-1 receptor (IL-1R) on monocytic cells: Evidence that the receptor is not encoded by a T cell-type IL-1R messenger RNA. J Biol Chem 1990; 265:22499-22505.
4.3-149	Spulber S, Bartfai T, Schultzberg M. IL-1/IL-1ra balance in the brain revisited - Evidence from transgenic mouse models. Brain Behav Immun. 2009a;23(5):573-579.
4.3-150	Spulber S, Bartfai T, Winblad B, Schultzberg M. Morphological and behavioral changes induced by transgenic overexpression of interleukin-1ra in the brain. J Neurosci Res. 2011; 89(2):142-152.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-151	Spulber S, Mateos L, Oprica M, Cedazo-Minguez A, Bartfai T, Winblad B, et al. Impaired long term memory consolidation in transgenic mice overexpressing the human soluble form of IL-1ra in the brain. J Neuroimmunol. 2009b;208(1-2):46-53.
4.3-152	Stimpson SA, Esser RE, Carter PB, Sartor RB, Cromartie WJ, Schwab JH Lipopolysaccharide induces recurrence of arthritis in rat joints previously injured by peptidoglycan-polysaccharide. J Exp Med 1987; 165:1688-1702.
4.3-153	Stylianou E, Neill LAJ, Rawlinson L, Edbrooke MR, Woo P, Saklatvala J. Interleukin 1 induces NF-κB through its type I but not its type II receptor in lymphocytes. J Biol Chem 1992; 267:15836-15841.
4.3-154	Symons JA, Eastgate JE, Duff GW. A soluble binding protein specific for interleukin 1β is produced by activation mononuclear cells. Cytokine. 1990; 2:190-198.
4.3-155	Thomas TK, Will PC, Srivastava A, et al. Evaluation of an interleukin-1 receptor antagonist in the rat acetic acid-induced colitis model. Agents Actions 1991; 34:187-190.
4.3-156	Toulmond S, Rothwell NJ. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits neuronal damage caused by fluid percussion injury in the rat. Brain Res 1995; 671:261-266.
4.3-157	Trentham DE, Townes AS, Kang AH. Autoimmunity to type II collagen: an experimental model of arthritis. J Exp Med. 1977;146:857-868.
4.3-158	Tucci A, James H, Chicheportiche R, Bonnefoy JY, Dayer JM, Zubler RH. Effects of eleven cytokines and of IL-1 and tumour necrosis factor inhibitors in a human B cell assay. J Immunol 1992; 148:2778-2784.
4.3-159	Ulich TR, Yin S, Guo K, Del-Castillo J, Eisenberg SP, Thompson RC. The intratracheal administration of endotoxin and cytokines: III. The interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist inhibits endotoxin- and IL-1-induced acute inflammation. Am J Pathol 1991; 138:521-524.
4.3-160	van de Loo AA, Arntz OJ, Bakker AC, van Lent PL, Jacobs MJ, van den Berg WB. Role of interleukin 1 in antigen-induced exacerbations of murine arthritis. Am J Pathol 1995a; 146:239-249.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-161	van de Loo FAJ, Joosten LAB, van Lent PLEM, Arntz OJ, van den Berg WB. Role of interleukin-1, tumour necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction. Effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan-induced arthritis. Arthritis Rheum 1995b; 38:164-172.
4.3-162	van den Berg WB. Joint inflammation and cartilage destruction may occur uncoupled. Springer Semin Immunopathol 1998; 20:149-164.
4.3-163	van Lent PL, van de Loo FA, Holthuysen AE, van den Bersselaar LA, Vermeer H, van den Berg WB. Major role for interleukin 1 but not for tumor necrosis factor in early cartilage damage in immune complex arthritis in mice. J Rheumatol 1995; 22:2250-2258.
4.3-164	Vigers GPA, Anderson LJ, Caffes P, Brandhuber BJ. Crystal structure of the type-I interleukin-1 receptor complexed with interleukin-1beta. Nature 1997; 386:190-194.
4.3-165	Von Uexkull C, Nourshargh S, Williams TJ. Comparative responses of human and rabbit interleukin-1 in vivo: Effect of a recombinant interleukin-1 receptor antagonist. Immunology 1992; 77:483-487.
4.3-166	Wakabayashi G, Gelfand JA, Burke JF, Thompson RC, Dinarello CA. A specific receptor antagonist for interleukin -1 prevents Escherichia coli induced shock in rabbits. FASEB J 1991; 5:338-343.
4.3-167	Ward TT, Steigbigel RT. Acidosis of synovial fluid correlates with synovial fluid leukocytosis. Am J Med 1978; 64:933-936.
4.3-168	Watson ML, Smith D, Bourne AD, Thompson RC, Westwick J. Cytokines contribute to airway dysfunction in antigen-challenged guinea pigs: inhibition of airway hyperreactivity, pulmonary eosinophil accumulation, and tumour necrosis factor generation by pretreatment with an interleukin-1 receptor antagonist. Am J Respir Cell Mol Biol 1993; 8:365-369.
4.3-169	Wiemann B, Van GY, Danilenko DM, et al. Combined treatment of acute EAE in Lewis rats with TNF-binding protein and interleukin-1 receptor antagonist. Exp Neurol 1998; 149:455-463.
4.3-170	Wikén M, Hallén B, Kullenberg T, Koskinen LO. Development and effect of antibodies to anakinra during treatment of severe CAPS: sub-analysis of a long-term safety and efficacy study. Clin Rheumatol. 2018;37(12):3381-3386.

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-171	Wooley PH, Whalen JD, Chapman DL, et al. The effect of an interleukin-1 receptor antagonist protein on type II collagen-induced arthritis and antigen-induced arthritis in mice. Arthritis Rheum 1993; 36:1305-1314.
4.3-172	Yamada J, Dana MR, Zhu SN, Alard P, Streilein JW. Interleukin 1 receptor antagonist suppresses allosensitization in corneal transplantation. Arch Opthalmol 1998; 116:1351-1357.
4.3-173	Yang YC, Tsai S, Wong GG, Clark SC. Interleukin 1 regulation of haematopoietic growth factor production by human stromal fibroblasts. J Cell Physiol 1988; 134:292-296.
4.3-174	Yirmiya R, Winocur G, Goshen I. Brain interleukin-1 is involved in spatial memory and passive avoidance conditioning. Neurobiol Learn Mem. 2002;78(2):379-389.
4.3-175	Zheng H, Fletcher D, Kozak W, et al. Resistance to fever induction and impaired acute-phase response in Interleukin-1β-deficient mice. Immunity 1995; 3:9-19.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.2 臨床試験一覧表						
5.2	－	臨床試験一覧表	－	社内資料	－	無
5.3 試験報告書及び関連情報						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
5.3.1.1.1	0530	Bioavailability of two formulations of interleukin-1 receptor antagonist (rhll-1ra): pharmacokinetic analysis	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書：該当なし						
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書：該当なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1	019-002	Validation of an assay for the detection of neutralising antibodies (NAbs) towards anakinra and human IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in human serum	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.2	019-003	Analysis of neutralising antibodies (NAbs) towards anakinra and human IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in human serum in study: SOBI.ANAKIN-301 IND No: 003611	海外	社内資料	参考資料	無

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.1.4.3	019-008	Validation of an assay for the detection of neutralising antibodies (NAbs) towards anakinra and human IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in human serum	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.4	019-014	Partial Validation of a Bioanalytical Method (TEST-DOC-0282) for determination of Neutralising antibodies (NAbs) against Anakinra and HEK IL-1 Receptor Antagonist (IL-1Ra) in Human Serum.	国内/海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.5	[redacted]/065	Validation of an Analytical Method for the Determination of Anti-anakinra Antibodies in Human Serum	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.6	[redacted]/068	Study for the Determination of Anakinra in Human Serum Samples from Clinical Study No. Sobi.ANAKIN-301 (the anaSTILLs Study)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.7	[redacted]/069	Study for the Determination of Anti-anakinra Antibodies in Human Serum Samples from Clinical Study No. Sobi.ANAKIN-301 (the anaSTILLs Study)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.8	[redacted]/113	Re-validation of a MSD Method for the Determination of Anakinra in human serum	海外	社内資料	参考資料	無

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書：該当なし						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書：該当なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書：該当なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書：該当なし						
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1.1	0503	An open-label study of the safety, pharmacokinetics, antigenicity, and effects on *E coli* endotoxemia of single, ascending, intravenous doses of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) in normal volunteers	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.1.2	0541	An open-label study of the safety, pharmacokinetics, antigenicity, and tolerability of single ascending, intravenous doses of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist (rhl L-1ra) in normal Japanese volunteers: pharmacokinetic analysis	国内	社内資料	参考資料	無
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書：該当なし						
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書						

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.3.3.1	20000268	Open-label, Single-dose Study of the Pharmacokinetics of Anakinra (r-metHuIL-1ra) in Subjects With Various Degrees of Renal Function	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.3.2	0563	An Open-label, Single-dose Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Tolerability of Recombinant-methionyl Human Interleukin-1 Receptor Antagonist (r-metHuIL-1ra) in Patients with Hepatic Dysfunction	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書：該当なし						
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書：該当なし						
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書：該当なし						
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書：該当なし						
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書：該当なし						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1	Sobi.ANAKIN-301	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase 3 efficacy and safety study of 2 dose levels of subcutaneous anakinra (Kineret®) in patients with Still's disease (SJIA and AOSD)	海外	社内資料	評価資料	有

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.5.1.2	Sobi.ANAKIN-303	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase 3 efficacy and safety study of subcutaneous anakinra in Japanese patients with Still’s disease (SJIA and AOSD)	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1.3	990758	A Randomized, Multi-center, Blinded, Placebo-controlled Study With an Open-label Run-in Period to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Daily, Single, Subcutaneous Injections of r-metHuIL-1ra (Anakinra) in Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis	海外	社内資料	参考資料	無
	990758-statistical-study-report	Post-hoc analyses on anakinra plasma concentrations, anakinra antibodies and inflammatory markers in SJIA patients in study 990758	海外	社内資料	参考資料	無
	ilowite-2009	Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study	海外	公表論文	参考資料	無
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2.1	990779	A Companion Extension Study to Evaluate the Long- term Safety of Daily, Single, Subcutaneous Injections of r-metHuIL-1ra (Anakinra) in Subjects With Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis Who Participated in IL-1ra Protocol 990758	海外	社内資料	参考資料	無

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.5.2.2	Sobi.ANAKIN-302	A non-interventional, post-authorization safety study (PASS) to evaluate long-term safety of anakinra (Kineret®) in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	meta-analysis (sJIA)	Meta-analysis of efficacy of anakinra in patients with Systemic onset Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA)	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.5.3.2	－	EU-CTD 2.7.4 Summary of clinical safety	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.5.3.3	－	Updated Systematic Literature Review (SLR) for Still's Disease, including Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and Adult Onset Still's Disease (AOSD)	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書：該当なし						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	－	Periodic safety update report for Active substance: Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra)/anakinra [redacted], 20[redacted] - [redacted], 20[redacted]	国内/海外	社内資料	参考資料	－

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.6.2	－	Signal investigation report for Kineret® (anakinra) Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.2	－	副作用一覧表	国内/海外	社内資料	参考資料	－
5.3.7.3	－	重篤な有害事象一覧表	国内/海外	社内資料	参考資料	－
5.3.7.4	－	臨床検査値一覧表	国内/海外	社内資料	参考資料	－

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-1	Ahmed O, Brahmania M, Alsahafi M, Alkhowaiter S, Erb S. Anakinra hepatotoxicity in a patient with adult-onset Still’s disease. ACG Case Rep J. 2015;2(3):173-174.
5.4-2	Alpay N, Sumnu A, Çalışkan Y, Yazıcı H, Türkmen A, Gül A. Efficacy of anakinra treatment in a patient with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. Rheumatol Int. 2012;32(10):3277-3279.
5.4-3	Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F, Yamamoto K, et al. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still’s disease in Japan. Mod Rheumatol. 2015;25(3):393-400.
5.4-4	Balci MA, Pamuk ON, Pamuk GE, Uzundere FK, Donmez S. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northwestern Thrace region in Turkey. Clin Exp Rheumatol. 2015; 33(6): 818-823.
5.4-5	Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, Spangler J, Rosenkranz M, Arkachaisri T, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). J Rheumatol. 2008;35(2):343-348.
5.4-6	Beukelman T, Xie F, Baddley JW, Chen L, Mannion ML, Saag KG, et al. The risk of hospitalized infection following initiation of biologic agents versus methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res Ther. 2016;18(1):210.
5.4-7	Beukelman T, Xie F, Chen L, Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG, et al. Rates of hospitalized bacterial infection associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. Arthritis Rheum. 2012;64(8):2773-2780.
5.4-8	Bogdan M, Nitsch-Osuch A, Samel-Kowalik P, Goryński P, Tyszko P, Kanecki K. Adult-onset Still’s disease in Poland – a nationwide population-based study. Ann Agric Environ Med. 2021;28(2):250-254.
5.4-9	Bywaters EGL. Still's disease in the adult. Ann Rheum Dis. 1971;30(2):121-133.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-10	Cabane J, Michon A, Ziza JM, Bourgeois P, Blétry O, Godeau P, et al. Comparison of long term evolution of adult onset and juvenile onset Still's disease, both followed up for more than 10 years. Ann Rheum Dis. 1990;49(5):283-285.
5.4-11	Canna S, Frankovich J, Higgins G, Narkewicz MR, Nash SR, Hollister JR, et al. Acute hepatitis in three patients with systemic juvenile idiopathic arthritis taking interleukin-1 receptor antagonist. Pediatr Rheumatol Online J. 2009;7:21.
5.4-12	Cavalli G, Franchini S, Aiello P, Guglielmi B, Berti A, Campochiaro C, et al. Efficacy and safety of biological agents in adult-onset Still’s disease. Scand J Rheumatol. 2015;44(4):309-314.
5.4-13	Cavalli G, Franchini S, Berti A, Campochiaro C, Guglielmi B, Sabbadini MG, et al. Efficacy and safety of biologic agents in adult-onset Still’s disease: A long-term follow-up of 19 patients at a single referral center. Abstr. 2028 Am. Coll. Rheumatol. Annu. Meet.
5.4-14	Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, Serban T, Bianchi G, Cantarini L. et al. Management of adult-onset Still’s disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. Arthritis Res Ther. 2019;21(275).
5.4-15	Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini L, Baldissera E, Bartoloni E, et al. Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicentre Retrospective Observational Study. Front Pharmacol. 2017;8:369.
5.4-16	Dall'Ara F, Frassi M, Tincani A, Airò P. A retrospective study of patients with adult-onset Still’s disease: is pericarditis a possible predictor for biological disease-modifying anti-rheumatic drugs need? Clin Rheumatol. 2016;35(8):2117-2123.
5.4-17	Debiais, S, F Maillot, L Luca, J Buret, B Fautrel, JP Renard. Efficacy of anakinra in a case of refractory still disease. J Clin Rheumatol. 2008;14(6):357-358.
5.4-18	DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(7):1001-1010.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-19	Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, Rodha K, Ramakrishna GS, Nakasato P. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. Semin Arthritis Rheum. 2021 Aug;51(4):858-874.
5.4-20	Emmanouel DS, Lindheimer MD, Katz AI. Role of the kidney in hormone metabolism and its implications in clinical medicine. Klin Wochenschr. 1980; 58 (19):1005-1012.
5.4-21	Eriksson P, Jacobs C, Söderkvist P. A patient with a phenotype of adult-onset still disease, but a genotype typical of cryopyrin-associated periodic fever syndrome. J Rheumatol. 2013;40(9):1632-1633.
5.4-22	Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, Bindoli S, Anton J, Belot A, et al. EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. Ann Rheum Dis. 2024;83(12):1614-1627.
5.4-23	Feldman BM, Birdi N, Boone JE, and Dent PB, Duffy CM, Ellsworth JE, et al. Seasonal onset of systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr. 1996;129(4):513-518.
5.4-24	Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Arthritis Rheum. 1993;36(6):729-740.
5.4-25	Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995;38(6):727–735.
5.4-26	Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still’s disease. Arthritis Rheum. 2005;52(6):1794-1803.
5.4-27	Franchini S, Dagna L, Salvo F, Aiello P, Baldissera E, Sabbadini MG. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. Arthritis Rheum. 2010;62(8):2530-2535.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-28	Fujikawa S, Okuni M. Clinical analysis of 570 cases with juvenile rheumatoid arthritis: results of a nationwide retrospective survey in Japan. Acta Paediatr Jpn. 1997;39(2):245-249
5.4-29	Galea J, Ogungbenro K, Hulme S, Greenhalgh A, Aarons L, Scarth S, et al. Intravenous anakinra can achieve experimentally effective concentrations in the central nervous system within a therapeutic time window: Results of a dose-ranging study. J Cereb Blood Flow Metab. 2011;31(2):439-447.
5.4-30	Galozzi P, Bindoli S, Doria A, and Sfriso P. Progress in Biological Therapies for Adult-Onset Still's Disease. Biologics. 2022;16:21-34.
5.4-31	Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, Tassi S, Brisca G, Carta S, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2008;58(5):1505-1515.
5.4-32	Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. Autoimmun Rev. 2014a;13(7):708-722.
5.4-33	Gerfaud-Valentin M, Maucort-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, et al. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. Medicine (Baltimore). 2014b;93(2):91-99.
5.4-34	Giampietro C, Ridene M, Fautrel B, Bourgeois P. Long term treatment with anakinra in patients with adult-onset Still disease. Arthritis Rheum. 2010;62(Suppl 10):902.
5.4-35	Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, Costedoat Chalumeau N, Amoura Z, Sellam J, et al. Anakinra in adult-onset Still’s disease: Long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(5):822-826.
5.4-36	Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum. 1997;40(7):1202-1209.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-37	Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. 2nd ed. New York, NY: Marcel Dekker, Inc. 1982.
5.4-38	Granowitz EV, Porat R, Mier JW, Pribble JP, Stiles DM, Bloedow DC, et al. Pharmacokinetics, safety and immunomodulatory effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in healthy humans. Cytokine. 1992;4(5):353-360.
5.4-39	Gurion R, Lehman TJA, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. Int J Inflam. 2012;2012:271569.
5.4-40	Hannum CH, Wilcox CJ, Arend WP, Joslin FG, Dripps DJ, Heimdal PL, et al. Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor. Nature. 1990;343(6256):336-340.
5.4-41	Harrold LR, Salman C, Shoor S, Curtis JR, Asgari MM, Gelfand JM, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996-2009. J Rheumatol. 2013 Jul;40(7):1218-1225.
5.4-42	Hartig I, Schroeder JO, Mrowietz U. Neutrophilic urticarial dermatosis (NUD) in probable adult-onset still disease responding to anakinra. J Clin Rheumatol. 2014;20(2):96-98.
5.4-43	Hata T, Hirata A, Ota R, Hosohata K, Nishihara M, Neo M, et al. Biologic Disease-Modifying and Other Anti-Rheumatic Drugs Use in Patients with Moderate-to-Severe Juvenile Idiopathic Arthritis Based on a Japanese Nationwide Claims Database. Ther Clin Risk Manag. 2022 Aug 24:18:843-853.
5.4-44	Hedrich CM, Bruck N, Fiebig B, Gahr M. Anakinra: A safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). Rheumatol Int. 2012;32(11):3525-3530.
5.4-45	Hong D, Yang Z, Han S, Liang X, Ma K, Zhang X. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset still disease: A meta-analysis of its efficacy and safety. Drug Des Devel Ther. 2014 Nov 25;8:2345-2357.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-46	Hoshino T, Ohta A, Yang D, Kawamoto M, Kikuchi M, Inoue Y, et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. J Rheumatol. 1998;25(2):396-398.
5.4-47	Hot A, Toh ML, Coppéré B, Perard L, Madoux MH, Mausservey C, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients. Medicine (Baltimore). 2010;89(1):37-46.
5.4-48	Iliou C, Papagoras C, Tsifetaki N, Voulgari PV, Drosos AA. Adult-onset Still’s disease: Clinical, serological and therapeutic considerations. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(1):47-52.
5.4-49	Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: Safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. Clin Rheumatol. 2009;28(2):129-137.
5.4-50	Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Sève P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. Ther Clin Risk Manag. 2015a;11:33-43.
5.4-51	Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F, Belot A, Henry T, Séve P. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: New insights from the juvenile counterpart. Immunol Res. 2015b;61(1-2):53-62.
5.4-52	Kearsley-Fleet L, Beresford MW, Davies R, De Cock D, Baildam E, Foster HE, et al. Short-term outcomes in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra. Rheumatology (Oxford). 2019;58(1):94-102.
5.4-53	Kearsley-Fleet L, Davies R, Baildam E, Beresford MW, Foster HE, Southwood TR, et al. Factors associated with choice of biologic among children with juvenile idiopathic arthritis: Results from two UK paediatric biologic registers. Rheumatology (Oxford). 2016;55(9):1556-1565.
5.4-54	Kilic B, Ozturk A, Karup S, Hacioglu E, Ugurlu S. Efficacy and safety of biologic drugs in Still's disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatology (Oxford). 2025;64(1):22-31.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-55	Kim HA, Sung JM, and Suh CH. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease. Rheumatol Int. 2012;32(5):1291-1298.
5.4-56	Kimura Y, DeWitt EM, Beukelman T, Stoll ML, Nigrovic PA, Onel K, et al. Adding canakinumab to the childhood arthritis and rheumatology research alliance consensus treatment plans for systemic juvenile idiopathic arthritis: Comment on the article by DeWitt et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(9):1430-1431.
5.4-57	Kimura Y, Grevich S, Beukelman T, Morgan E, Nigrovic PA, Mieszkalski K, et al. Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. Pediatr Rheumatol Online J. 2017;15(1):23.
5.4-58	Kötter I, Wacker A, Koch S, Henes J, Richter C, Engel A, et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2007;37(3):189-197.
5.4-59	Krzossok S, Benck U, van der Woude FJ, Braun C. [Disseminated intravascular coagulation, perimyocarditis and bilateral pleural empyema in adult Still's disease]. Dtsch Med Wochenschr. 2004;129(47):2535-2537.
5.4-60	Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: A case-series study. Arthritis Res Ther. 2011;13(3):R91.
5.4-61	Lee JY, Hsu CK, Liu MF, Chao SC. Evanescent and persistent pruritic eruptions of adult-onset still disease: A clinical and pathologic study of 36 patients. Semin Arthritis Rheum. 2012;42(3):317-326.
5.4-62	Lenert A, Yao Q. Macrophage activation syndrome complicating adult onset Still's disease: A single center case series and comparison with literature. Semin Arthritis Rheum. 2016;45(6):711-6.
5.4-63	Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset still disease: Preliminary experience in France. Ann Rheum Dis. 2008;67(3):302-308.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-64	Luthi F, Zufferey P, Hofer MF, So AK. "Adolescent-onset Still's disease": Characteristics and outcome in comparison with adult-onset Still's disease. Clin Exp Rheumatol. 2002;20(3):427-430.
5.4-65	Maack T, Johnson V, Kau ST, Figueiredo J, Sigulem D. Renal filtration, transport, and metabolism of low-molecular-weight proteins: a review. Kidney Int. 1979 Sep; 16 (3):251-270.
5.4-66	Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C, Renou P, et al. Epidemiology of adult Still’s disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. Annals of the Rheumatic Diseases. 1995;54:587-590.
5.4-67	Maier J, Birkenfeld G, Pfirstinger J, Schölmerich J, Fleck M, Brühl H. Effective treatment of steroid refractory adult-onset Still’s disease with anakinra. J Rheumatol. 2008;35(5):939-941.
5.4-68	Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. J Rheumatol. 2019;46(2):190-197.
5.4-69	Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(7):416-426.
5.4-70	Mori M. Overview of the treatment goal, the method of evaluating disease activity/physical function, activities of daily living, and traditional care for systemic or articular juvenile idiopathic arthritis in Japan. Children (Basel). 2024;11(8):952.
5.4-71	Nagashima T, Iwamoto M, Matsumoto K, Minota S. Interleukin-18 in adult-onset Still's disease: treatment target or disease activity indicator? Intern Med. 2012;51(4):449; author reply 451.
5.4-72	Naumann L, Feist E, Natusch A, Langen S, Krause A, Buttgereit F, et al. IL1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still’s disease. Ann Rheum Dis. 2010;69(2):466-467.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-73	Nielsen JT. Handling of proteins in isolated and in vitro perfused proximal tubules from rabbit kidney. Dan Med Bull. 1990; 37:197-210.
5.4-74	Nigrovic PA, de Benedetti F, Kimura Y, Lovell DJ, Vastert SJ. The 4th NextGen Therapies for SJIA and MAS: part 1 the elephant in the room: diagnostic/classification criteria for systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. Pediatric Rheumatology 2023, 21(Suppl 1):114.
5.4-75	Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeft A, Rabinovich CE, van Rossum MA, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: Report of forty-six patients from an international multicenter series. Arthritis Rheum. 2011;63(2):545-555.
5.4-76	Nigrovic PA, Schneider R (2019). Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult Onset Still Disease. Textbook of Autoinflammation. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Springer:587-616.
5.4-77	Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? Arthritis Rheumatol. 2014;66(6):1405-1413.
5.4-78	Nirmala N, Brachat A, Feist E, Blank N, Specker C, Witt M, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. Pediatr Rheumatol Online J. 2015;13:50.
5.4-79	Nordström D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still’s disease. An open, randomized, multicenter study. J Rheumatol. 2012;39(10):2008-2011.
5.4-80	Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. J Rheumatol. 2002;29(9):1989-1999.
5.4-81	Okamoto N, Yokota S, Takei S, Okura Y, Kubota T, Shimizu M, et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. Mod Rheumatol. 2019;29(1):41-59.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-82	Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2022;74(4):553-569.
5.4-83	Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Riancho-Zarrabeitia L, Castañeda S, Olivé A, Riveros A, et al. Efficacy of anakinra in refractory adult-onset Still's disease: Multicenter study of 41 patients and literature review. Medicine (Baltimore). 2015;94(39):e1554.
5.4-84	Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: Functional outcome. Rheumatology (Oxford). 2002;41(12):1428-1435.
5.4-85	Pardeo M, Pires Marafon D, Insalaco A, Bracaglia C, Nicolai R, Messia V, et al. Anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis: A single-center experience. J Rheumatol. 2015;42(8):1523-1527.
5.4-86	Pardeo M, Rossi MN, Pires Marafon D, Sacco E, Bracaglia C, Passarelli C, et al. Early treatment and IL1RN single-nucleotide polymorphisms affect response to anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2021;73(6):1053-1061.
5.4-87	Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med. 2005;201(9):1479-1486.
5.4-88	Pay S, Türkçapar N, Kalyoncu M, Simsek I, Beyan E, Ertenli I, et al. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol. 2006;25(5):639-644.
5.4-89	Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhettay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. J Rheumatol. 1998;25(10):1991-1994.
5.4-90	Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-392.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-91	Pihl S, Michaut L, Hendriks J, Loebbert R, Ryding J, Nemansky M, et al. EBF recommendation for stability testing of anti-drug antibodies; lessons learned from anti-vaccine antibody stability studies. Bioanalysis. 2014;6(10):1409-1413.
5.4-92	Pouchot J, Arlet JB. Biological treatment in adult-onset Still's disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26(4):477-487.
5.4-93	Priori R, Ceccarelli F, Barone F, Iagnocco A, Valesini G. Clinical, biological and sonographic response to IL-1 blockade in adult-onset Still’s disease. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(5):933-937.
5.4-94	Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). Ann Rheum Dis. 2011;70(5):747-754.
5.4-95	Raffeiner B, Botsios C, Dinarello C, Ometto F, Punzi L, Ramonda R. Adult-onset Still's disease with myocarditis successfully treated with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra. Joint Bone Spine. 2011;78(1):100-101.
5.4-96	Ravelli A, Davì S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage activation syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 2015;29(5):927-941.
5.4-97	Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr. 2005;146(5):598-604.
5.4-98	Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. Arthritis Rheumatol. 2016;68(3):566-576.
5.4-99	Riera E, Olivé A, Narváez J, Holgado S, Santo P, Mateo L, et al. Adult onset Still's disease: review of 41 cases. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(2):331-336.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-100	Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis Rheum. 2013;65(10):2499-2512.
5.4-101	Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: A nationwide survey. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:19.
5.4-102	Rudinskaya A, Trock DH. Successful treatment of a patient with refractory adult-onset still disease with anakinra. J Clin Rheumatol. 2003;9(5):330-332.
5.4-103	Ruperto N, Ravelli A, Falcini F, Lepore L, De Sanctis R, Zulian F, et al. Performance of the preliminary definition of improvement in juvenile chronic arthritis patients treated with methotrexate. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. Ann Rheum Dis. 1998;57:38-41.
5.4-104	Ruscitti P, Conforti A, Pavlych V, Giacomelli R. Inhibiting inflammatory cytokines in adult onset Still’s disease. Current trends and new therapeutic perspectives. Expert Opinion on Orphan Drugs. 2019;7(12):547-554.
5.4-105	Russo RA, Katsicas MM. Patients with very early-onset systemic juvenile idiopathic arthritis exhibit more inflammatory features and a worse outcome. J Rheumatol. 2013;40(3):329-334.
5.4-106	Saccomanno B, Tibaldi J, Minoia F, Bagnasco F, Pistorio A, Guariento A, et al. Predictors of Effectiveness of Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol. 2019;46(4):416-421.
5.4-107	Saper VE, Tian L, Verstegen RHJ, Conrad CK, Cidon M, Hopper RK, et al. Interleukin (IL)-1/IL-6-Inhibitor-Associated Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DReSS) in Systemic Inflammatory Illnesses. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024;12(11):2996-3013.e7.
5.4-108	Sfriso P, Priori R, Valesini G, Rossi S, Montecucco CM, D'Ascanio A, et al. Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. Clin Rheumatol. 2016;35(7):1683-1689.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-109	Shimizu M, Nakagishi Y, Kasai K, Yamasaki Y, Miyoshi M, Takei S, et al. Tocilizumab masks the clinical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome: the diagnostic significance of interleukin-18 and interleukin-6. Cytokine. 2012;58(2):287-294.
5.4-110	Singh N, Hopkins SJ, Hulme S, Galea JP, Hoadley M, Vail A, et al. The effect of intravenous interleukin-1 receptor antagonist on inflammatory mediators in cerebrospinal fluid after subarachnoid haemorrhage: A phase II randomised controlled trial. J Neuroinflammation. 2014;11:1.
5.4-111	Tanaka S, Matsumoto Y, Ohnishi H, Maeda M, Nishioka K, Kashiwazaki S, et al. [Comparison of clinical features of childhood and adult onset Still's disease]. Ryumachi. 1991;31(5):511-518.
5.4-112	Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, van Royen-Kerkhof A, El Idrissi A, Leek AP, et al. Treatment to target using recombinant interleukin-1 receptor antagonist as first-line monotherapy in new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: Results from a Five-Year Follow-Up Study. Arthritis Rheumatol. 2019;71(7):1163-1173.
5.4-113	Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Joint Bone Spine. 2014;81(2):112-117.
5.4-114	Topaloglu R, Batu ED, Orhan D, Ozen S, Besbas N. Anti-interleukin 1 treatment in secondary amyloidosis associated with autoinflammatory diseases. Pediatr Nephrol. 2016;31(4):633-640.
5.4-115	Uppal SS, Pande IR, Kumar A, Kailash S, Sekharan NG, Adya CM, et al. Adult onset Still's disease in northern india: Comparison with juvenile onset Still's disease. Br J Rheumatol. 1995;34(5):429-434.
5.4-116	Urien S, Bardin C, Bader-Meunier B, Mouy R, Compeyrot-Lacassagne S, Foissac F, et al. Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes. BMC Pharmacol Toxicol. 2013;14-40.
5.4-117	Uziel Y, Pomeranz A, Brik R, Navon P, Mukamel M, Press J, et al. Seasonal variation in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis in Israel. J Rheumatol. 1999;26(5):1187-1189.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-118	Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: Results of a prospective cohort study. Arthritis Rheumatol. 2014;66(4):1034-1043.
5.4-119	Vastert SJ, Jamilloux Y, Quartier P, Ohlman S, Osterling Koskinen L, Kullenberg T, et al. Anakinra in children and adults with Still’s disease. Rheumatology. 2019;58:vi9-vi22.
5.4-120	Verbsky JW, White AJ. Effective use of the recombinant interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2004;31(10):2071-2075.
5.4-121	Vercoutere W, Starmans-Kool M, Peeters RM. [Anakinra in refractory adult onset Still’s disease]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155(18):A2966.
5.4-122	Vercruysse F, Barnetche T, Lazaro E, Shipley E, Lifermann F, Balageas A, et al. Adult-onset Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. Arthritis Res Ther. 2019;21(1):53.
5.4-123	Vinay V, Munjal SK, Verma P, Jain S, Yadav BO, Sharma A. Methotrexate induced pneumonitis – A case report and review of literature. Journal of Family Medicine and Primary Care. 2022;11(8):4844-4846.
5.4-124	Vitale A, Cavalli G, Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini LM, et al. Long-term retention rate of anakinra in adult onset Still's disease and predictive factors for treatment response. Front Pharmacol. 2019;10:296.
5.4-125	Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, Lopalco G, Emmi G, Cattalini M, et al. A snapshot on the On-Label and Off-Label use of the interleukin-1 inhibitors in Italy among rheumatologists and pediatric rheumatologists: A nationwide multi-center retrospective observational study. Front Pharmacol. 2016;7:380.
5.4-126	Vordenbäumen S, Ostendorf B, Sander O, Richter J, Schneider M. Continuation of anakinra despite the development of a pruritic rash in an otherwise refractory case of adult-onset Still’s disease. Ann Rheum Dis. 2009;68(3):450-451.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-127	Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, Ohno Y, Kawamura T, Aoki R, et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. J Epidemiol. 1997;7(4):221-225.
5.4-128	Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res. 2011;63(7):929-936.
5.4-129	Wallace CA, Levinson JE. Juvenile rheumatoid arthritis: Outcome and treatment for the 1990s. Rheum Dis Clin North Am. 1991;17(4):891-905.
5.4-130	Woerner A, Uettwiller F, Melki I, Mouy R, Wouters C, Bader-Meunier B, et al. Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: Achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. RMD Open. 2015;1(1):e000036.
5.4-131	Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis, management, and outcome. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006;2(1):28-34.
5.4-132	Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still’s disease. J Rheumatol. 1992;19(3):424-430.
5.4-133	Yang BB, Baughman S, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function. Clin Pharmacol Ther. 2003;74(1):85-94.
5.4-134	Yap SH, Moshage HJ, Hazenberg BP, Roelofs HM, Bijzet J, Limburg PC, et al. Tumor necrosis factor (tnf) inhibits interleukin (il)-1 and/or il-6 stimulated synthesis of c-reactive protein (crp) and serum amyloid a (saa) in primary cultures of human hepatocytes. Biochim Biophys Acta. 1991;1091(3):405-408.
5.4-135	Yilmaz S, Cinar M, Simsek I, Erdem H, Pay S. Long-term efficacy and safety of anakinra in a patient with liver transplant due to adult onset Still’s disease. Mod Rheumatol. 2014;24(6):1030-1031.

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-136	Yoshizaki K. Pathogenic role of IL-6 combined with TNF-α or IL-1 in the induction of acute phase proteins SAA and CRP in chronic inflammatory diseases. Adv Exp Med Biol. 2011;691:141-150.
5.4-137	Zeft A, Hollister R, LaFleur B, Sampath P, Soep J, McNally B, et al. Anakinra for systemic juvenile arthritis: The rocky mountain experience. J Clin Rheumatol. 2009;15(4):161-164.
5.4-138	Zeng T, Zou YQ, Wu MF, Yang CD. Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 61 cases from China. J Rheumatol. 2009;36(5):1026-1031.
5.4-139	宮前多佳子、森雅亮、今川智之、横田俊平. 全身型・関節型若年性特発性関節炎の治療の組み立て方-NSAIDsおよびステロイド薬の使用法と小児に対するDMARDsの限界-. 最新医学. 2007; 62(5):1042-1050.
5.4-140	添付文書_イラリス皮下注射液150mg.
5.4-141	厚生労働科学研究費補助金 免疫・アレルギー疾患政策研究事業「移行期JIA を中心としたリウマチ性疾患における患者の層別化に基づいた生物学的製剤等の適正使用に資する研究」第1部 メディカルスタッフのための若年性特発性関節炎患者支援の手引き, 2023
5.4-142	インタビューフォーム リウマトレックスカプセル 2mg.
5.4-143	日本リウマチ学会　若年性特発性関節炎診療ガイドライン（2024-25年版）
5.4-144	Ilaris欧州製品概要

第5 部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-145	RoActemra欧州製品概要
5.4-146	Kineret欧州製品概要