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 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

2.5　臨床に関する概括評価....13
2.5.1　製品開発の根拠....13
2.5.1.1　薬理学的分類....13
2.5.1.2　目標適応症....13
2.5.1.3　sJIA 及び AOSD の医学的及び科学的背景....13
2.5.1.3.1　sJIA 及び AOSD の疫学的及び生理学的特徴....15
2.5.1.3.1.1　sJIA 及び AOSD の疫学的特徴（日本及び海外）....15
2.5.1.3.1.2　sJIA 及び AOSD の臨床的特徴及び臨床検査値所見....16
2.5.1.3.2　IL-1 阻害薬を用いた sJIA 及び AOSD 治療の妥当性....19
2.5.1.3.3　海外での sJIA 及び AOSD を対象としたアナキンラの使用....20
2.5.1.3.4　海外での sJIA 及び AOSD における現在の治療法....21
2.5.1.3.5　日本での sJIA 及び AOSD の治療とアンメット・メディカル・ニーズ....25
2.5.1.4　アナキンラの開発経緯....26
2.5.1.4.1　海外での開発経緯及び承認状況....26
2.5.1.4.1.1　sJIA 及び AOSD を対象とした海外の臨床試験....27
2.5.1.4.2　日本での開発の経緯....29
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....30
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....30
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価....37
2.5.2.1　アナキンラ製剤....37
2.5.2.2　生物薬剤学試験の概要....37
2.5.2.3　分析法の概要....37
2.5.2.3.1　アナキンラ濃度の測定....37
2.5.2.3.2　血清中抗アナキンラ抗体の測定....37
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価....39
2.5.3.1　薬物動態学的特性の評価....39
2.5.3.1.1　対象被験者....39
2.5.3.1.2　薬物動態....39
2.5.3.1.3　薬物相互作用....40
2.5.3.1.4　民族差....40
2.5.3.1.5　特別な患者集団：腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者....41
2.5.3.2　薬力学....41
2.5.3.3　曝露-反応評価....41
2.5.3.4　用量設定の根拠....42
2.5.3.4.1　sJIA 及び AOSD 患者....42

2.5.3.4.2 腎機能障害を有する患者 44
2.5.3.4.3 肝機能障害を有する患者 44
2.5.3.5 抗アナキンラ抗体 44
2.5.3.6 臨床薬理に関する結論 45
2.5.4 有効性の概括評価 46
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 46
2.5.4.1.1 Sobi.ANAKIN-303 試験（国内第 3 相試験） 47
2.5.4.1.1.1 試験デザインの概略 47
2.5.4.1.1.2 試験対象集団 48
2.5.4.1.1.3 用法・用量及び投与期間 49
2.5.4.1.1.4 試験の目的及び有効性の評価項目 49
2.5.4.1.1.5 有効性の解析 53
2.5.4.1.2 Sobi.ANAKIN-301 試験（海外第 3 相試験） 55
2.5.4.1.2.1 試験デザインの概略 55
2.5.4.1.2.2 試験対象集団 56
2.5.4.1.2.3 用法・用量及び投与期間 56
2.5.4.1.2.4 試験の目的及び有効性の評価項目 57
2.5.4.1.2.5 有効性の解析 59
2.5.4.1.3 990758 試験（海外第 2 相試験） 59
2.5.4.1.3.1 試験デザインの概略 60
2.5.4.1.3.2 試験対象集団 60
2.5.4.1.3.3 用法・用量及び投与期間 61
2.5.4.1.3.4 試験の目的及び有効性の評価項目 61
2.5.4.1.3.5 有効性の解析 62
2.5.4.2 被験者の内訳 62
2.5.4.2.1 Sobi.ANAKIN-303 試験 62
2.5.4.2.2 Sobi.ANAKIN-301 試験 63
2.5.4.2.3 990758 試験 63
2.5.4.3 被験者の疾患特性 64
2.5.4.3.1 Sobi.ANAKIN-303 試験 64
2.5.4.3.2 Sobi.ANAKIN-301 試験 64
2.5.4.3.3 990758 試験 64
2.5.4.4 有効性の結果 65
2.5.4.4.1 有効性の主要評価項目 65
2.5.4.4.1.1 Sobi.ANAKIN-303 試験 65
2.5.4.4.1.2 Sobi.ANAKIN-301 試験 67
2.5.4.4.1.3 990758 試験 68

2.5.4.4.2 主要目的を裏付ける副次評価項目 68
2.5.4.4.2.1 Sobi.ANAKIN-303 試験 69
2.5.4.4.2.2 Sobi.ANAKIN-301 試験 73
2.5.4.4.3 炎症マーカー並びに発熱及び発疹がないこと 75
2.5.4.4.4 腫脹関節数、圧痛関節数及び JADAS27 スコア 81
2.5.4.4.5 効果の早期発現（Week 1 時点のデータ） 82
2.5.4.4.5.1 発熱を伴わない Week 1 時点の ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応 ...83
2.5.4.4.5.2 Week 1 前の 24 時間に発熱がないこと 83
2.5.4.4.5.3 Week 1 前の 24 時間に発疹がないこと 83
2.5.4.4.5.4 Week 1 時点の関節炎に関する評価項目 84
2.5.4.4.5.5 CRP のベースラインから Week 1 までの変化 84
2.5.4.4.5.6 フェリチンのベースラインから Week 1 までの変化 84
2.5.4.4.5.7 ヘモグロビンのベースラインから Week 1 までの変化 85
2.5.4.4.5.8 血小板数のベースラインから Week 1 までの変化 85
2.5.4.4.5.9 白血球数のベースラインから Week 1 までの変化 86
2.5.4.4.5.10 全般的評価に関する評価項目（VAS）のベースラインから Week 1 までの変化 86
2.5.4.4.6 グルココルチコイドの減量効果 87
2.5.4.4.7 組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別の部分集団解析の結果 88
2.5.4.4.8 効果の持続 93
2.5.4.5 有効性の結論 99
2.5.5 安全性の概括評価 101
2.5.5.1 安全性評価計画 101
2.5.5.1.1 安全性評価に用いた試験 101
2.5.5.1.2 安全性評価の方法 102
2.5.5.1.2.1 有害事象の評価方法 102
2.5.5.1.2.2 注目すべき有害事象 103
2.5.5.1.2.3 部分集団解析 103
2.5.5.2 全般的な曝露状況 104
2.5.5.2.1 Sobi.ANAKIN-303 試験 104
2.5.5.2.2 Sobi.ANAKIN-301 試験 104
2.5.5.2.3 Sobi.ANAKIN-302 試験 104
2.5.5.2.4 990758 試験/990779 試験 105
2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 105
2.5.5.3.1 Sobi.ANAKIN-303 試験 105
2.5.5.3.2 Sobi.ANAKIN-301 試験 105
2.5.5.3.3 Sobi.ANAKIN-302 試験 105

2.5.5.3.4 990758 試験/990779 試験 105
2.5.5.4 有害事象 106
2.5.5.4.1 有害事象の概要 106
2.5.5.4.1.1 Sobi.ANAKIN-303 試験 106
2.5.5.4.1.2 Sobi.ANAKIN-301 試験 109
2.5.5.4.1.3 Sobi.ANAKIN-302 試験 109
2.5.5.4.1.4 990758 試験/990779 試験 110
2.5.5.4.1.5 まとめ 110
2.5.5.4.2 比較的よく見られる有害事象 110
2.5.5.4.2.1 Sobi.ANAKIN-303 試験 110
2.5.5.4.2.2 Sobi.ANAKIN-301 試験 116
2.5.5.4.2.3 Sobi.ANAKIN-302 試験 117
2.5.5.4.2.4 990758 試験/990779 試験 118
2.5.5.4.3 死亡 118
2.5.5.4.4 その他の重篤な有害事象 118
2.5.5.4.4.1 Sobi.ANAKIN-303 試験 118
2.5.5.4.4.2 Sobi.ANAKIN-301 試験 120
2.5.5.4.4.3 Sobi.ANAKIN-302 試験 121
2.5.5.4.4.4 990758 試験/990779 試験 121
2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象 121
2.5.5.4.5.1 Sobi.ANAKIN-303 試験 121
2.5.5.4.5.2 Sobi.ANAKIN-301 試験 122
2.5.5.4.5.3 Sobi.ANAKIN-302 試験 122
2.5.5.4.5.4 990758 試験/990779 試験 122
2.5.5.4.6 注目すべき有害事象 122
2.5.5.4.6.1 DRESS 122
2.5.5.4.6.2 肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症） 122
2.5.5.4.6.3 ISR 122
2.5.5.4.6.4 感染症 123
2.5.5.4.6.5 MAS 124
2.5.5.5 臨床検査値 125
2.5.5.5.1 Sobi.ANAKIN-303 試験 125
2.5.5.5.2 Sobi.ANAKIN-301 試験 125
2.5.5.5.3 990758 試験/990779 試験 126
2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 126
2.5.5.6.1 Sobi.ANAKIN-303 試験 126
2.5.5.6.2 Sobi.ANAKIN-301 試験 126

2.5.5.6.3 990758 試験/990779 試験 126
2.5.5.7 免疫原性 127
2.5.5.7.1 Sobi.ANAKIN-303 試験 127
2.5.5.7.2 Sobi.ANAKIN-301 試験 128
2.5.5.7.3 990758 試験/990779 試験 129
2.5.5.8 有害事象の部分集団解析 129
2.5.5.8.1 発症年齢 129
2.5.5.8.2 組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無 130
2.5.5.8.3 体重 130
2.5.5.8.4 性別 131
2.5.5.9 長期投与の安全性 132
2.5.5.10 離脱症状及び反跳現象 132
2.5.5.11 市販後データ 132
2.5.5.12 安全性評価の結論 134
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 135
2.5.6.1 治療の背景 135
2.5.6.1.1 疾患又は症状 135
2.5.6.1.2 現行の治療 135
2.5.6.2 ベネフィット 136
2.5.6.3 リスク 139
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 142
2.5.7 参考文献 143

表目次

表 2.5-1 sJIA 及び AOSD の症状・徴候の比較（Jamilloux et al. 2015b） 17
表 2.5-2 アナキンラによる治療開始時の患者の主な臨床的特徴（Lequerre et al. 2008） 18
表 2.5-3 国内臨床データパッケージ 32
表 2.5-4 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS)］ ..65
表 2.5-5 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応（感度分析 1、感度分析 2）［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS)］ 66
表 2.5-6 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)］ 67
表 2.5-7 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応（感度分析） （疾患の進行以外の理由で治験薬の投与を中止した被験者の反応データを含む） ［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団)］ 67

表 2.5-8 Week 2 来院前の 7 日間に発熱及び発疹がないこと、並びに発熱を伴わない Week 2 来院における ACR50、ACR70 及び ACR90 反応［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］ 69
表 2.5-9 全般的評価に関する 3 つの評価項目（VAS）のベースラインから Week 2 来院までの変化量［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］ 71
表 2.5-10 Week 2 時点の ACR30 の 6 つのコア要素の結果 ［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］ 74
表 2.5-11 Week 1 時点の ACR30 の 6 つのコア要素の結果 ［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］ 75
表 2.5-12 組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別の発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］ 89
表 2.5-13 TEAE 発現例数の概要－無作為化二重盲検期間［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 106
表 2.5-14 TEAE 発現例数の概要－非盲検投与期間（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 107
表 2.5-15 TEAE 発現例数の概要－コア期［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 108
表 2.5-16 TEAE の概要［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］ 109
表 2.5-17 SOC 及び PT 別の TEAE－無作為化二重盲検期間［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 110
表 2.5-18 SOC 及び PT 別の TEAE－非盲検投与期間（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 111
表 2.5-19 SOC 及び PT 別の TEAE－コア期［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 113
表 2.5-20 SOC 及び PT 別の人年あたりの TEAE 発現件数、発現割合及び発現率［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］ 116
表 2.5-21 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE－非盲検投与期間（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 119
表 2.5-22 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE－コア期［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 120
表 2.5-23 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］ 120

図目次

図 2.5-1 sJIA 患者での二相性モデル 19
図 2.5-2 AOSD で予測されるサイトカインカスケード 20

図 2.5-3 全身性の症状及び異なる重症度の滑膜炎を有する患者に対する推奨治療（ACR）.....23
図 2.5-4 sJIA の ACR 治療分類系.....24
図 2.5-5 試験デザイン（Sobi.ANAKIN-303 試験）.....47
図 2.5-6 試験デザイン（Sobi.ANAKIN-301 試験）.....55
図 2.5-7 試験デザイン（990758/990779 試験）.....60
図 2.5-8 CRP 値（mg/L）の経時的推移［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］.....77
図 2.5-9 被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR30 反応及び投与期間 （コア期）［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］.....96

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）
ACR50	An improvement of ≥50% from baseline in at least 3 of any 6 variables of the ACR core set described in ACR30, with no more than 1 of the 6 variables worsening by >30% from baseline.	ACR30 で記載した 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 50%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
ACR70	An improvement of ≥70% from baseline in at least 3 of any 6 variables of the ACR core set described in ACR30, with no more than 1 of the 6 variables worsening by >30% from baseline.	ACR30 で記載した 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 70%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
ACR90	An improvement of ≥90% from baseline in at least 3 of any 6 variables of the ACR core set described in ACR30, with no more than 1 of the 6 variables worsening by >30% from baseline.	ACR30 で記載した 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 90%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
ACRpedi70	At least 3 of any 6 core set variables improved by at least 70%, with no more than 1 of the remaining variables worsened by more than 30%. The variables included in the core set are: • Physician global assessment of disease activity (VAS); • Parent/patient global assessment of overall well-being (VAS); • Functional ability; • Number of joints with active arthritis;	以下のコアセット 6 項目のうち 3 項目以上で 70%以上の改善、かつ、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） • 親/患者による全身状態の全般的評価（VAS） • 機能的能力 • 活動性関節炎がみられる関節の数 • 可動域制限のある関節の数

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）
	• Number of joints with limited range of motion; and • ESR	• ESR
ACRpedi90	At least 3 of any 6 core set variables described in ACRpedi70 improved by at least 90%, with no more than 1 of the remaining variables worsened by more than 30%.	ACRpedi70 で記載したコアセット 6 項目のうち 3 項目以上で 90%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
ADA	Antidrug antibody	抗薬物抗体
AJC	Active joint count	活動性関節数
AOSD	Adult onset Still´s disease	成人発症スチル病
AUC	Area under the curve	薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの薬物濃度-時間曲線下面積
bDMARD	Biologic disease-modifying antirheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
CAPS	Cryopyrin-associated periodic syndromes	クリオピリン関連周期熱症候群
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance	-
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire	小児健康評価質問票
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL_{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total clearance of the drug after subcutaneous administration	皮下投与後の見かけの総クリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
csDMARD	Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug	古典的合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CyA	Cyclosporine A	シクロスポリン A
CYP450	Cytochrome P450	チトクローム P450
DAS28	Disease Activity Score 28	-
DIRA	Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist	インターロイキン 1 受容体拮抗分子欠損症
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
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

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）
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D-Y	EuroQol-5 Dimension-Youth Version	-
EQ-5D-3L	EuroQol-5 Dimension-3-Level	-
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
ESRD	End stage renal disease	末期腎不全
EU	European Union	欧州連合
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FMF	Familial Mediterranean fever	家族性地中海熱
GVP	Good Pharmacovigilance Practices	-
H_0	Null hypothesis	帰無仮説
H_A	Alternative hypothesis	対立仮説
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFNγ	Interferon-γ	インターフェロンγ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-1	Interleukin-1	インターロイキン-1
IL-1Ra	Interleukin-1 receptor antagonist	インターロイキン-1 受容体アンタゴニスト
IL-1RI	Interleukin-1 receptor type I	インターロイキン-1 受容体タイプ I
ILAR	International League for Associations of Rheumatology	国際リウマチ学会
ISR	Injection site reaction	注射部位反応
ITT	Intent to treat	-
i.v.	Intravenous	静脈内
JADAS27	Juvenile arthritis disease activity score 27 joint	-
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
JRA	Juvenile rheumatoid arthritis	若年性関節リウマチ
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MAS	Macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集

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）
mITT	Modified intent to treat	改変 Intent to treat
MSD	Mesoscale Discovery	Meso Scale Discovery 社
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
NOMID	Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease	新生児期発症多臓器系炎症性疾患
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PReS	Pediatric Rheumatology European Society	小児リウマチ欧州協会
PRINTO	Paediatric Rheumatology International Trials Organisation	小児リウマチ国際研究機関
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SAA	Serum amyloid A	血清アミロイド A
SD	Standard deviation	標準偏差
SHAQ	Stanford health assessment questionnaire	スタンフォード健康評価質問票
sJIA	Systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
SLR	Systematic literature review	文献のシステマティック・レビュー
SOC	System organ class	器官別大分類
SUCRA	surface under the cumulative ranking curve	累積順位曲線下面積
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TGFβ	Transforming growth factor β	トランスフォーミング増殖因子 β
Th	T helper	ヘルパーT 細胞
TNF-α	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
V_d/F	Apparent volume of distribution following subcutaneous administration	皮下投与後の見かけの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
WHO-ART	World Health Organization Adverse Reactions Terminology	-

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

アナキンラは、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（rhIL-1Ra）である。2025 年 5 月時点で、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、アナキンラの安全性プロファイルは、1990 年代前半に Synergen 社（現 Amgen 社）により初めて実施された臨床試験及びその後の西欧諸国での関節リウマチ、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）、及び新型コロナウイルス感染症（COVID-19）肺炎、スチル病（sJIA、AOSD）など多数の適応症を対象とした約 20 年間にわたる市販後の臨床使用実績により、確立されている。

日本における医療的な価値として、アナキンラは、sJIA 及び AOSD 患者に対する新たな治療の選択肢として期待される。

アナキンラは、医療上の必要性が高いと評価され、2022 年 1 月 [redacted] 日に成人スチル病（要望番号 IV-80）及び sJIA（要望番号 IV-81）に対して開発要請を受けている。日本で第 3 相臨床試験である Sobi.ANAKIN-303 試験を実施し、2 週間の無作為化二重盲検期での主要評価項目の主要解析を含む Week 26 の中間解析及びコア期の全データを含めた本試験の最終解析の結果で良好な結果が得られたことから、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］。

2.5.1.1　薬理学的分類

アナキンラは遺伝子組換え非グリコシル化ヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニスト（IL-1Ra）であり、N 末端にメチオニン残基が添加されていることを除けば、天然のヒト IL-1Ra と同一である。アナキンラは、大腸菌を用いた組換え DNA 技術により製造される。アナキンラは、炎症性サイトカインのインターロイキン-1（IL-1）（IL-1α 及び IL-1β）のインターロイキン-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で、その生物活性を遮断し、炎症を抑制する（Hannum et al. 1990）。

2.5.1.2　目標適応症

本申請資料では、下記の申請適応症を対象とした有効性及び安全性を裏付ける臨床データを要約している。

- 予定する効能又は効果：全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病

2.5.1.3　sJIA 及び AOSD の医学的及び科学的背景

sJIA 及び AOSD は、連日のスパイク熱、典型的な一過性の皮疹、関節炎、リンパ節腫脹、肝脾腫（肝酵素上昇を含む）及び漿膜炎（胸膜炎及び心膜炎）などの臨床症状、並びに C 反応性

タンパク（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）、血小板数及び好中球数の高値などの検査所見を特徴とする全身性の炎症性疾患であり、希少疾患である（Jamilloux et al. 2015b）。sJIA 及び AOSD は往々にして進行性であり、その後慢性化の経過をたどる。1897 年、George Frederic Still により、小児における慢性関節炎を含む独自の一連の症状を伴う一種の多発性関節炎が報告された。この疾患が、初期には小児スチル病と呼ばれ、現在は sJIA として知られている。診断は、その典型的な特徴及び 16 歳未満という発症年齢に基づいて行われる（Gurion et al. 2012）。1971 年には、小児スチル病と同様の症状を成人期に発症した 14 例の患者について E. G. Bywaters が記述し、AOSD の名称が定着した（Bywaters 1971）。

海外で用いられる sJIA の診断基準としては、国際リウマチ学会（ILAR）による若年性特発性関節炎（JIA）の診断及び分類の基準（2001 年 Edmonton 改訂版）（Petty et al. 2004）がある。AOSD の診断基準としては、日本で作成された山口の基準（Yamaguchi et al. 1992）が、世界的に用いられている。いずれの基準も、臨床症状として先に述べた発熱の持続、関節炎、リンパ節腫脹、肝脾腫大などが含まれ、現在まで広く用いられているものである（Nigrovic et al. 2023、DeWitt et al. 2012、Kimura et al. 2014）。これらの診断基準の詳細を 2.7.3.6.1 項に示した。

現状では小児科医又はリウマチ疾患専門医により別々の診断で取り扱われるが、現在、sJIA 及び AOSD はスチル病を発症時期により区別した同一の連続した疾患であると世界的に考えられており、十分なエビデンスが得られている。この結論は、科学及び医学コミュニティで広く受け入れられており、1990 年代から現在に至るまで、多くの公表論文で述べられている（Cabane et al. 1990、Tanaka et al. 1991、Uppal et al. 1995、Luthi et al. 2002、Pay et al. 2006、Mellins et al. 2011、Lee et al. 2012、Gerfaud-Valentin et al. 2014a、Jamilloux et al. 2015b、Nirmala et al. 2015、Vastert et al. 2019）。2019 年に出版された教科書である「Textbook of Autoinflammation」の「Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult Onset Still's Disease」の章には、重要な点として、sJIA 及び AOSD は連続した臨床スペクトラムを示すとの記載がある（Nigrovic et al. 2019）。また、欧州委員会の見解でも、sJIA 及び AOSD が同一疾患であることに対するコンセンサスが得られている（Colafrancesco et al. 2019）。また、小児リウマチ国際研究機関（PRINTO）による JIA 分類の再構成を目的とした試みでも、JIA のうち sJIA 患者について、sJIA と AOSD は同じ病態であると述べられている（Martini et al. 2019）。近年では、欧州リウマチ学会（EULAR）及び小児リウマチ欧州協会（PReS）によっても、AOSD 及び sJIA を同一疾患として、全年齢の患者を対象とした診断及び治療に関する推奨事項が公表されている（Fautrel et al. 2024）。留意すべき点として、医薬品の規制情報の標準化に用いる医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）では、既に sJIA 及び AOSD は共にスチル病として分類されている。

日本では、海外と同じ前述の診断基準（Petty et al. 2004、Yamaguchi et al. 1992）を用いて、現時点で sJIA 及び AOSD は小児科医又はリウマチ疾患専門医により別々の診断で取り扱われる。しかし sJIA の患者支援の手引きには、sJIA を成人で発症したものが AOSD で、発症年齢の異なる同じ病態と考えられる旨が記載されている（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 年）。また、成人スチル病の最新の診療ガイドラインは、sJIA を成人ス

チル病の小児期発症例として取り扱っている［成人スチル病診療ガイドライン 2017 年版（2023 年 update）］。なお、日本では「成人スチル病」は、従来、成人期に持ち越した又は再発した sJIA と成人期に発症したスチル病（AOSD）を包含した呼称として用いられてきたが、現在は、成人期に発症したスチル病のみを指す呼称として「成人発症スチル病」が用いられることとなった（令和 7 年 2 月 17 日付医薬薬審発 0217 第 1 号医薬機審発 0217 第 1 号医薬安発 0217 第 1 号「医薬品及び医療機器の承認事項等及び電子化された添付文書等における「成人発症スチル病」及び「マルファン症候群／ロイス・ディーツ症候群」の名称の取扱いについて」）。そのため、近年は sJIA 患者に対しては 16 歳を過ぎてからも継続して sJIA の疾患名を用いることとし、発症時に 16 歳未満であった場合は sJIA、16 歳以上であった場合は AOSD として、発症時期のみで分類されている（難病情報センター：成人発症スチル病）。

これらのことから、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」とするが、本申請資料では、sJIA 及び AOSD の両方を示す包括的な名称として「スチル病」という用語を用いることとする。

2.5.1.3.1　sJIA 及び AOSD の疫学的及び生理学的特徴

2.5.1.3.1.1　sJIA 及び AOSD の疫学的特徴（日本及び海外）

sJIA 及び AOSD はいずれも希少疾患である。本項では、日本及び海外各国での sJIA 及び AOSD の疫学的特徴を、それぞれ要約する。なお、sJIA の疫学的報告は、主に JIA を対象とした研究から重要なサブカテゴリーとして抽出されたものである。JIA は、ILAR の分類基準により 7 つの病型に分けられている。そのうち小児期発症特有の病型は、「全身型」、「少関節炎（型）」、「リウマトイド因子陰性多関節炎（型）」、「リウマトイド因子陽性多関節炎（型）」で、後者 3 つは関節型 JIA とも呼ばれている。JIA の全病型の中で sJIA（全身型）が占める割合は、対象集団によって大きく異なる。sJIA の割合は日本を含むアジアの集団で最も高く、全 JIA 患者の約 30%～40%を占める（Okamoto et al. 2019）。

日本では、JIA（全身型以外も含む）の有病率は小児 10 万人あたり約 10 人と推定される［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）］。難病情報センターによると、成人期になっても約 6 割の患者は通院・治療が必要な状態であり、全体として約 8,000 人の患者がいると考えられている（難病情報センター：若年性特発性関節炎）。その中でも sJIA は JIA の約 30～40%を占めている（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 年）とされていることから、sJIA の患者数は約 3,200 人と推定される。sJIA は、性差はなく、発症年齢のピークは、1～5 歳とされている（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 年）。なお、2023 年度医療受給者証保持者数は JIA で 1,195 人であり、sJIA は約 450 人と推定される。また、2018 年度小児慢性特定疾患医療受給者証保持者数は JIA として 1,776 人であり、sJIA は約 710 人と推定される。AOSD は、日本ではおよそ 5,000 人の患者がいると推定されている。発症年齢は、日本国内の集計では 20 歳前後をピークに年齢とともに発症者数は減少し、6 割は 16～35 歳に分布するが、高齢発症もある。なお、日本

の成人スチル病の推定有病率は人口 10 万人あたり 3.7 人と推定されており、このうち 16 歳未満で発症した sJIA 患者は 5%程度で、その他は AOSD 患者であった（難病情報センター：成人発症スチル病）。また、AOSD の 2023 年度医療受給者証保持者数は、4,705 人である。これらのデータから、日本での sJIA の患者数は約 3,200 人、AOSD の患者数は 5,000 人と推定される。

なお、これまでに報告されたデータから、日本での sJIA 及び AOSD の罹患率及び有病率は、北米や欧州など海外のデータと同程度であることが示されている（sJIA：Fujikawa et al.1997、Harrold et al. 2013、Hata et al. 2022、Mori 2024、Okamoto et al. 2019、Thierry et al. 2014、AOSD：Asanuma et al. 2015、Balci et al. 2015、Bogdan et al. 2021、Efthimiou et al. 2021、Magadur-Joly et al. 1995、Wakai et al. 1997）。ただし、調査方法や調査時期はこれらの報告間で大きく異なるため、データの解釈や概括にはやはり注意が必要である。主に欧米のデータに基づいて実施されたメタ解析によると、全世界での sJIA の罹患率は小児 10 万人あたり約 0.6 人、有病率は小児 10 万人あたり 3.1 人であった（Thierry et al. 2014）。この結果は日本での罹患率及び有病率と同程度である。全世界での AOSD の年間罹患率については 10 万人あたり 0.16～0.62 人であるとの報告があり（Efthimiou et al. 2021）、日本の年間罹患率もその範囲内と推定されている（Wakai et al. 1997）。

2.5.1.3.1.2　sJIA 及び AOSD の臨床的特徴及び臨床検査値所見

sJIA 及び AOSD は全身性の炎症性疾患であり、連日のスパイク熱、典型的な一過性の皮疹、関節炎、リンパ節腫脹、肝脾腫（肝酵素上昇を含む）及び漿膜炎（胸膜炎及び心膜炎）などの臨床症状、並びに CRP、ESR、血小板数及び好中球数の高値などの検査所見を特徴とする（Jamilloux et al. 2015b）。

sJIA 及び AOSD に共通する臨床症状及び臨床検査値所見を特定した、複数の公表文献（Cabane et al. 1990、Tanaka et al. 1991、Uppal et al. 1995、Luthi et al. 2002、Pay et al. 2006、Mellins et al. 2011、Lee et al. 2012、Gerfaud-Valentin et al. 2014a、Jamilloux et al. 2015b）がある。なお、表 2.5-1（Jamilloux et al. 2015b）で示された sJIA 及び AOSD 間の季節性の違いは、より大きな研究では示されていない（Feldman et al. 1996、Uziel et al. 1999）。前駆症状としての咽喉痛（sJIA 患者：15%、AOSD 患者：70%）は、小児では患者からの報告が不十分であることに起因する可能性がある。また、AOSD でも、咽喉痛が報告される割合の範囲は 32%～92%と幅があることも報告されている（Gerfaud-Valentin et al. 2014a）。別の公表文献は、sJIA 及び AOSD の発熱の頻度、皮疹、筋肉痛及び咽喉痛などの診断の違いを述べた上で、その理由として小児患者は免疫系がナイーブであるために抗原の曝露に対して異なる反応を示すことをあげ、sJIA 及び AOSD は同一の疾患であると結論付けている（Pay et al. 2006）。

表 2.5-1　sJIA 及び AOSD の症状・徴候の比較（Jamilloux et al. 2015b）

Features	SJIA	AOSD
Genetic		
Associated HLA	Bw35, DR2, DR4, DR5, Dw7	Bw35, DR2, DR4, DRB1, Dw7
Polymorphisms	*MIF, IL6, IL18, TNF-α*	*MIF, IL18*
Epidemiology		
Sex ratio female/male	1/1	70/30
Incidence (/100,000/year)	1.6–23	0.16–0.4
Seasonality	+++	±
Clinical presentation		
Daily spiking fever	99 %	94 %
Salmon rash	90 %	87 %
Arthritis	95 %	93 %
Sore throat	15 %	70 %
RES hypertrophy	40–70 %	50–70 %
Serositis	20–50 %	20–40 %
Laboratory findings		
WBC count >10,000/mm^3	90 %	86 %
Elevated ESR	95 %	96 %
Autoantibodies	No	No
Association with MHC class II	No	No
Autoreactive T cells	No	No
Association with MAS	7–10 %	12–17 %
Evolution		
Monocyclic form	40 %	30 %
Polycyclic form	<10 %	30 %
Chronic form	>50 %	40 %
Carpal ankylosis	28–50 %	45–55 %
Destructive arthritis	30 %	20–25 %
Amyloidosis	Possible	Possible
Treatment		
Cortiscosteroids efficacy	50 %	60 %
Response to anakinra	50–100 %	50–100 %
Response to tocilizumab	71–85 %	60–80 %
Response to anti-TNF	30 %	25 %

HLA human leukocyte antigens, *RES* reticuloendothelial system, *WBC* white blood cells, *ESR* erythrocyte sedimentation rate, *MAS* macrophage activation syndrome, *MHC* major histocompatibility complex, *TNF* tumor necrosis factor

Source: Jamilloux et al. 2015b.
Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; MIF = Macrophage inhibitory factor; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.

表 2.5-2 に示した公表文献（Lequerre et al. 2008）でも、sJIA 及び AOSD の患者の臨床的特徴は同様であり、また表 2.5-1 に示された所見（Jamilloux et al. 2015b）と一貫していた。

表 2.5-2 アナキンラによる治療開始時の患者の主な臨床的特徴（Lequerre et al. 2008）

Characteristics	sJIA (n, 20)	AOSD (n, 15)
Disease duration, years [mean (SD)]	7.0 (4)	7.8 (6.4)
Systemic features, No. of patients (%)	12 (60%)	13 (87%)
Fever, No. of patients (%)	9 (45%)	13 (87%)
Evanescent rash, No. of patients (%)	8 (40%)	8 (53%)
Serositis, No. of patients (%)	3 (15%)	2 (13%)

Source: Lequerre et al. 2008.
Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; n = Number of patients; SD = Standard deviation; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.

疾患の経過としては、発症年齢にかかわらず、sJIA 及び AOSD は進行性の病態が認められた後に慢性疾患に移行することが多い。sJIA 患者及び AOSD 患者に共通して、慢性的な関節の後遺症の顕著なリスクがあることが知られている。sJIA 患者 10 例及び AOSD 患者 9 例の長期転帰を比較した報告（Cabane et al. 1990）では、いずれの疾患でも発症 10 年後で 50%の患者に重度の関節破壊が認められ、関節予後は不良であった。また、小児期に発症したスチル病患者を対象とした追跡調査で、発症 10 年後の寛解率は 37%に過ぎないことが示された（Oen et al. 2002）。別の報告では、136 人中 74 人の患者が 0～5 歳の間に発症し、最も一般的な発症年齢は 2 歳（17 例）であった（Behrens et al. 2008）。加えて、非常に早期発症（生後 18 ヵ月未満）の sJIA は、遅発性 sJIA 患者よりも炎症の特徴が強く、より攻撃的で破壊的な疾患経過を示し、治療結果も悪いとの報告がある（Russo et al. 2013）。多岐にわたる治療法の存在にも関わらず、小児患者の中には、治療抵抗性の経過をとり、病状が顕著な場合もあり、成人後も疾患が継続することも多い。成人後の sJIA 患者の治療で人工関節置換術を必要とした患者の割合は、2 つの公表文献でそれぞれ 57%及び 75%に上った（Oen et al. 2002、Packham et al. 2002）。また、sJIA 患者は、実際の診療で報告される他の JIA の病型と比較して死亡率が高いと考えられている（Wallace et al. 1991、Woo 2006）。AOSD 患者でも、2 つの公表文献でそれぞれ 9.3%及び 10%と高い死亡率が報告されている（Zeng et al. 2009、Kim et al. 2012）。さらに、sJIA 及び AOSD は、重篤で潜在的に致命的な合併症であるマクロファージ活性化症候群（MAS）のリスクが高い（Lenert et al. 2016、Ravelli et al. 2005、Ravelli et al. 2016）。

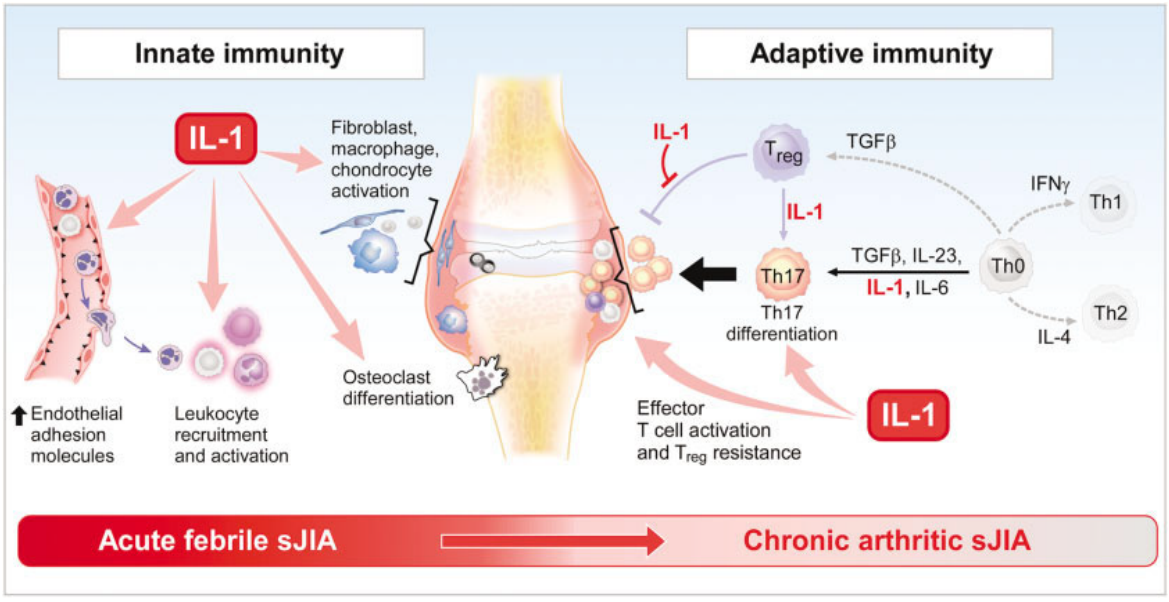
sJIA 及び AOSD は生命を脅かす可能性のある疾患であり、治療が不十分な場合は、多臓器不全に至って死亡する可能性がある。非常に悪い予後となることを避けるために適切な治療が必要である。

2.5.1.3.2　IL-1 阻害薬を用いた sJIA 及び AOSD 治療の妥当性

sJIA 及び AOSD の病因は完全には解明されていないが、自己炎症性疾患であると考えられている。自然免疫系の異常活性化を示唆する臨床検査結果及び臨床上の所見が認められることから、炎症誘発性サイトカインである IL-1 及び IL-6 の過剰分泌が本疾患の発症機序の重要な要素であることが示唆されている（Jamilloux et al. 2015b）。IL-1 は、制御性 T 細胞を阻害し 17 型ヘルパーT 細胞（Th17）の分化を促進することで、抗原誘導性の T 細胞性免疫を調整する。そのため、スチル病患者に認められる IL-1 の過剰産生は、自己免疫性 T 細胞による関節炎発症につながる可能性がある。本疾患の発症過程での腫瘍壊死因子 α（TNF-α）、IL-1、IL-6、IL-8 及び IL-18 などの炎症誘発性サイトカインの活性化が解明されたことにより、疾患をより適切に管理できる新たな標的治療が開発された。IL-1 阻害薬であるアナキンラがその 1 つである。

海外の小児科医らは、関連するサイトカイン及び分子メカニズムに基づき、IL-1 が抗原非依存性に、内皮、白血球及び組織系統の活性化を介して、炎症を促進することを提唱している（図 2.5-1）。また、IL-1 は、T 細胞の活性化により、先に述べたとおり制御性 T 細胞を阻害し Th17 の分化を促進して、抗原誘導性の T 細胞性免疫を調整する。sJIA の新規発症は IL-1 の過剰産生を特徴としており、自己免疫性 T 細胞による関節炎につながる可能性がある。この二相性モデルに基づき、sJIA の初期に IL-1 又は IL-6 を適切に阻害することで、T 細胞性の自己免疫の活性化を予防し、長期的な疾患経過を改善できる可能性がある。

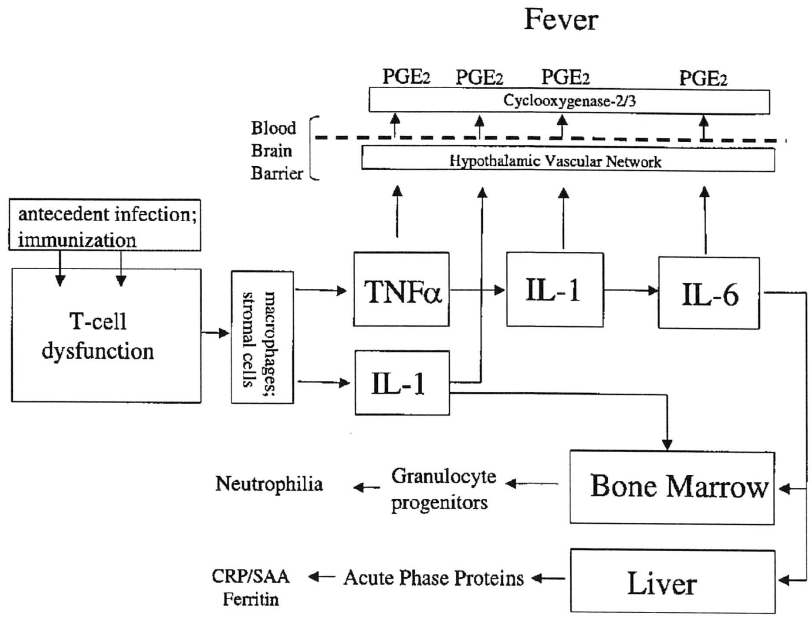
図 2.5-1　sJIA 患者での二相性モデル



Source: Nigrovic 2014.
Abbreviations: IFNγ = Interferon-γ; IL = Interleukin; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis; TGFβ = Transforming growth factor β; Th = T helper; Treg = Regulatory T cell.

同様に、海外のリウマチ専門医によっても、免疫系の機能障害により、T 細胞及び他の免疫担当細胞の病的クローンの活性化及び増殖が引き起こされることが提唱されている。活性化されたこれらの細胞はサイトカインを産生し、またマクロファージ及び間質細胞に作用して TNF-α 及び IL-1β 産生を活性化する。これらのサイトカインが循環して視床下部血管ネットワークに作用することで、発熱が引き起こされる。IL-1 は IL-6 の発現を誘導する。IL-6 は肝細胞を刺激して CRP、血清アミロイド A（SAA）及びフェリチンを含む急性期タンパクが新たに合成される。これらの急性期タンパクは AOSD 患者の血清の主要なマーカーである（図 2.5-2）。

図 2.5-2　AOSD で予測されるサイトカインカスケード



Source: Fitzgerald et al. 2005.
Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; CRP = C-reactive protein; IL = Interleukin; PGE_2 = Prostaglandin E2; SAA = Serum amyloid A; TGFα = Transforming growth factor α.

2.5.1.3.3　海外での sJIA 及び AOSD を対象としたアナキンラの使用

sJIA 及び AOSD に対するアナキンラの有効性及び安全性は、20 年以上にわたって多くの公表文献及び症例報告で報告されている。

AOSD 患者に対するアナキンラの使用は、2003 年時点ですでに報告されている（Rudinskaya et al. 2003）。また、sJIA 患者に対するアナキンラ投与による治療成功は、2004 年に初めて報告された（Verbsky et al. 2004）。Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance（CARRA）（DeWitt et al. 2012、Kimura et al. 2014）及び ACR ガイドライン 2011 年版（2013 年改訂）（Ringold et al. 2013）でも、sJIA の治療としてアナキンラ投与が推奨された。また、Swedish Rheumatology Quality Register 及びその他の複数のレジストリ（Rossi-Semerano et al. 2015、

Woerner et al. 2015、Kearsley-Fleet et al. 2016、Vitale et al. 2016、Beukelman et al. 2016）で、アナキンラの使用が登録された。

2015 年の公表文献で、様々な自己炎症性疾患に対するアナキンラの有効性を評価するために、2011 年 1 月から 2013 年 1 月にフランスの 38 施設 189 例を対象として実施された全国横断的観察研究があった（Rossi-Semerano et al. 2015）。なお、本試験に含まれた多くのスチル病患者は他の公表文献（Lequerre et al. 2008）にも含まれており、当該論文では患者集団及びアナキンラの有効性について、より詳細に記載されている。Rossi-Semerano et al. 2015 の研究は、医師により医療記録から患者の年齢、性別、罹病期間、並びにアナキンラ投与の前後の臨床的徴候、症状、発作の頻度及び炎症の生物学的マーカー（CRP）などのデータを収集する後向き研究であった。本研究は sJIA 患者 26 例及び AOSD 患者 35 例を対象とした。アナキンラ投与開始時の年齢の中央値（範囲）は sJIA 患者 7.3 歳（2.1～29.1 歳）及び AOSD 患者 40.9 歳（21.4～79.4 歳）、罹病期間の中央値（範囲）は sJIA 患者 1.4 年（0.11～24.1 年）及び AOSD 患者 4.4 年（0.04～46.9 年）であった。

2015 年の後向き研究（Woerner et al. 2015）では、全国的な希少疾患情報データベースである CEMARA が用いられた。CEMARA にはフランスの小児患者も含まれる。本研究には、ILAR 基準（Petty et al. 2004）に基づき sJIA と診断され、2005 年 1 月から 2012 年 6 月の期間に最初の生物学的製剤による治療を開始したすべての患者を含めた。アナキンラを投与された患者は 51 例であった。

2016 年の Kearsley-Fleet et al.の臨床研究では、小児を対象とした英国の生物学的製剤レジストリ 2 つを用いて、2010 年 1 月から 2014 年 8 月の期間に JIA に対して生物学的製剤による治療を開始した患者のデータを収集した。sJIA 患者 28 例のうち、アナキンラを第一選択薬として投与された患者は 9 例（32.1%）、第二選択薬として投与された患者は 5 例（17.9%）であった（Kearsley-Fleet et al. 2016）。

2016 年の Vitale et al.の臨床研究は、イタリアの 23 施設の診療記録を対象に、2008 年 1 月から 2016 年 7 月までの期間に IL-1 阻害薬による治療を受けた小児患者及び成人患者の人口統計学的データ、臨床データ及び治療データを収集した後向き研究であった。本研究では 475 例が 526 コースの治療を受けており、このうちアナキンラ投与は 421 コース（80.0%）であった。421 コースのアナキンラ投与のうち、sJIA 患者に対する投与は 57 コース（13.5%）、AOSD 患者に対する投与は 78 コース（18.5%）であった（Vitale et al. 2016）。

2.5.1.3.4 海外での sJIA 及び AOSD における現在の治療法

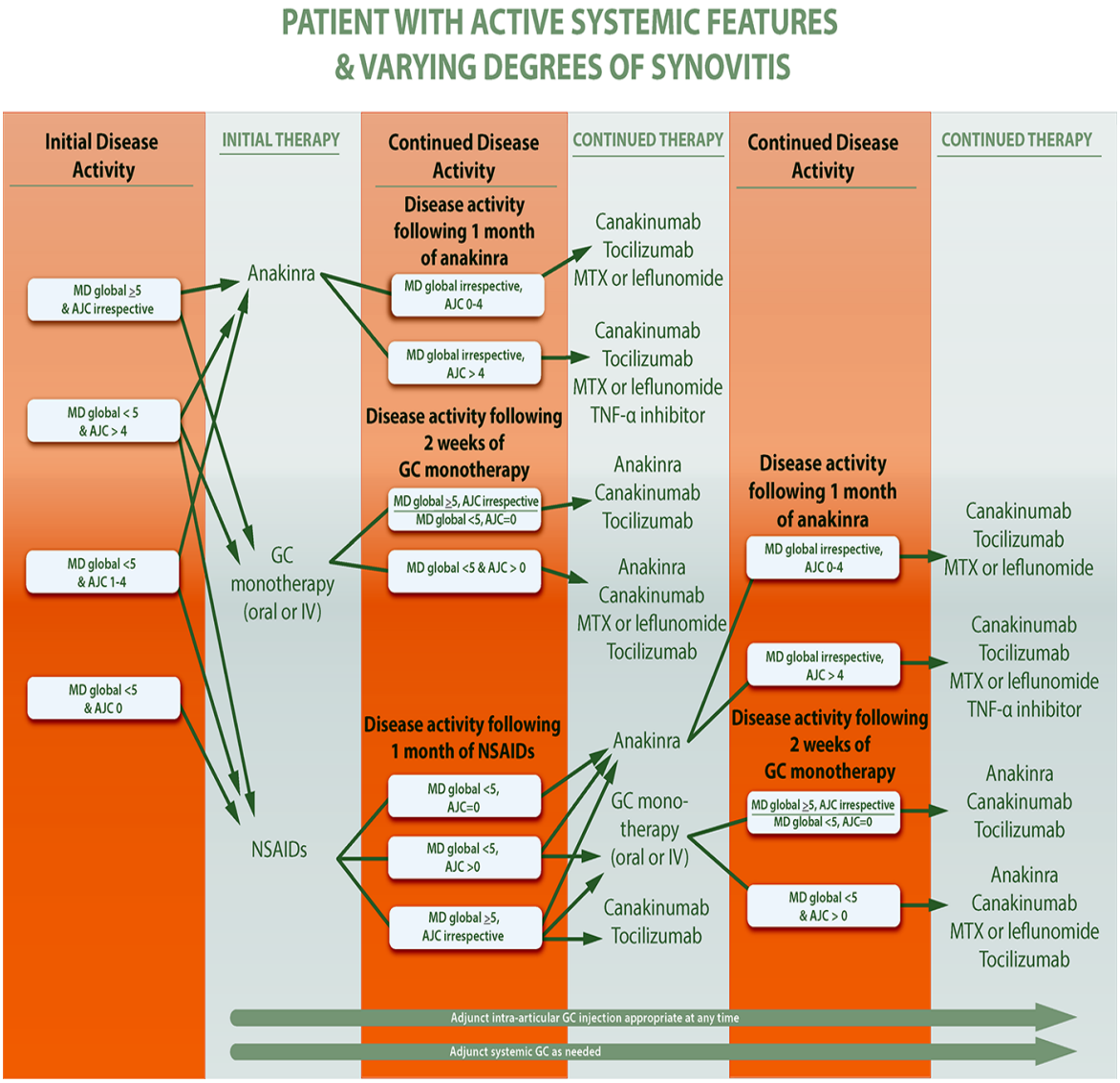
通常、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）は、最終的な診断に至る前の鑑別診断の間に症状緩和を目的として使用される。診断後の第一選択薬としては、一般的にグルココルチコイドが用いられる（Krzossok et al. 2004、Hot et al. 2010、Gurion et al. 2012）。患者の約 60%はグルココルチコイドにより臨床症状のコントロールが可能である（Pay et al. 2006、Franchini et al. 2010、Nagashima et al. 2012）。しかし、ステロイドの長期療法は、高血圧、糖尿病、頻脈、又は骨粗鬆

症の早期発症などの重要な副作用及び有害反応のリスクがあること（Fautrel et al. 2024、Onel et al. 2022）、またグルココルチコイド依存となる場合があることから、避けるべきである。Gerfaud-Valentin らは、症例の 42%でステロイド依存が生じたことを報告している（Gerfaud-Valentin et al. 2014b）。したがって、多くの患者は、臨床症状の管理とグルココルチコイド依存及び副作用のリスク低下のために、グルココルチコイドの代替となる治療法を必要としている。従来の古典的合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD）、特にメトトレキサート（MTX）は、ステロイドの代替治療として NSAIDs と併用して使用される（Galozzi et al. 2022）。

近年の専門家たちの見解としては、臨床経過を改善し、薬剤治療なしでの寛解（薬剤治療を中止した後も寛解が維持される状態）の達成に寄与するとして、AOSD 治療では早期の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）（IL-1 及び IL-6 阻害を含む）使用が推奨されている（Pouchot et al. 2012、Jamilloux et al. 2015a、Ruscitti et al. 2019）。sJIA 治療では、グルココルチコイド使用によるリスクを考慮して、sJIA の確定診断後は速やかに生物学的製剤を使用することが推奨される。sJIA 及び AOSD いずれにおいても、疾患発症に IL-1 及び IL-6 が重要な役割を果たすことを示すエビデンスが多数あり、IL-1 又は IL-6 の阻害は全年齢の患者で重要な治療戦略となっている（Hoshino et al. 1998、Kotter et al. 2007、Raffeiner et al. 2011、Jamilloux et al. 2015b）。

現在、海外では、EULAR 及び米国リウマチ学会（ACR）のガイドラインがあり、いずれのガイドラインでも、スチル病の診断が確定したらすぐに IL-1 阻害剤を使用することを推奨している（Fautrel et al. 2024、Onel et al. 2022）。CARRA（DeWitt et al. 2012、Kimura et al. 2014）及び ACR では、sJIA の治療として IL-1 阻害剤であるアナキンラ投与が推奨されている。ACR ガイドライン 2011 年版（2013 年改訂）（Ringold et al. 2013）では、全身性の症状が認められ滑膜炎を伴う活動性 sJIA 患者の第一選択薬としてアナキンラの投与が推奨されている。活動性関節炎がみられる関節の有無に関わらず総合的な医師の評価スコア（「医師による全般的評価」）が 5 以上の患者、又は活動性関節炎がみられる関節が 1 つ以上あり「医師による全般的評価」スコアが 5 未満の患者の初期治療として、アナキンラ投与を推奨している。さらに、同様の患者集団で、グルココルチコイドの単独投与又は NSAID の単独投与による治療後に疾患活動性が認められた患者にも、第二選択薬としてアナキンラ投与を推奨している（図 2.5-3）。

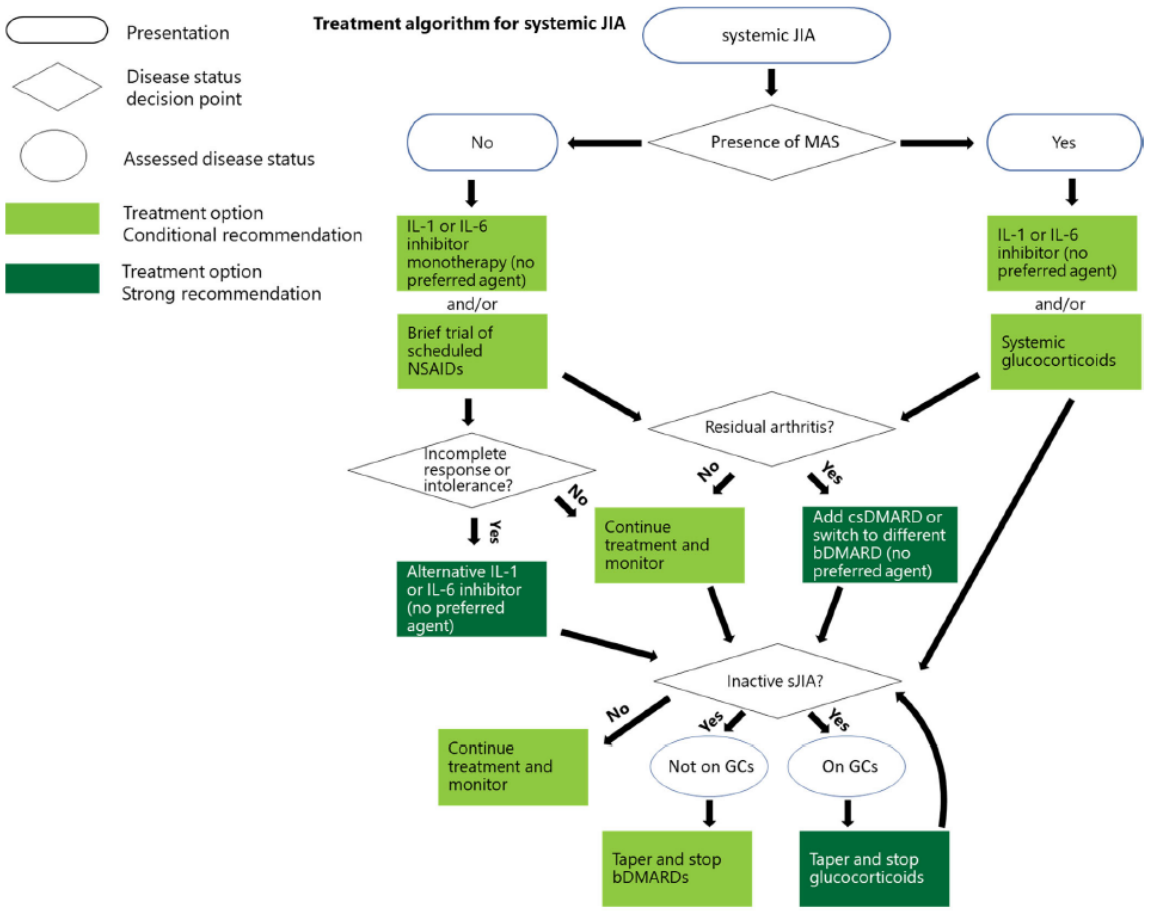
図 2.5-3　全身性の症状及び異なる重症度の滑膜炎を有する患者に対する推奨治療（ACR）



Source: Ringold et al. 2013.
Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; AJC = Active joint count; GC = Glucocorticoid; IV = Intravenous; MD Global = physician global assessment; MTX = Methotrexate; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug; TNF = Tumor necrosis factor.

その後の ACR ガイドライン 2021 年版（Onel et al. 2022）では、sJIA 治療の第一選択薬として IL-1 阻害薬又は IL-6 阻害薬の単独治療が推奨されている（図 2.5-4）。本ガイドラインでは、IL-1 阻害薬又は IL-6 阻害薬の薬剤間の比較試験がないことから、特定の薬剤の推奨には言及していないが、複数のパネリストが短時間作用型であるアナキンラによる治療開始を推奨していることが報告されている。

図 2.5-4　sJIA の ACR 治療分類系



bDMARD = biologic disease-modifying antirheumatic drug, csDMARD = conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug, GCs = glucocorticoids, IL = interleukin, JIA = juvenile idiopathic arthritis, MAS = macrophage activation syndrome, NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs

Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
Source: Onel et al. 2022.

その他、第一選択薬としてのアナキンラの有効性を示す複数の報告があり、アナキンラによる早期治療の有効率が高いことが示されている（Vastert et al. 2014、Ter Haar et al. 2019、Nigrovic et al. 2011、Pardeo et al. 2021）。ACR ガイドライン 2011 年版（2013 年改訂）では、アナキンラが sJIA 治療の第一選択薬として推奨されており、トシリズマブやカナキヌマブはアナキンラの効果が不十分の場合に推奨されていた（図 2.5-3）。なお、公表文献のメタ解析では、累積順位曲線下面積（SUCRA）が、sJIA 及び AOSD の生物学的製剤の中でアナキンラを最も効果的かつ安全な選択肢としてランク付けしていることが示された（Kilic et al. 2025）。アナキンラによる早期治療は、疾患の迅速かつ完全な抑制と慢性難治性疾患への進行リスクの低減をもたらす（Nigrovic 2014）。アナキンラによる治療反応は早期治療でより頻繁に見られる（Pardeo et al. 2015）。「the window of opportunity」といわれる薬剤感受性の高い一定の限られた時期の治療に IL-1 阻害薬を第一選択薬として使用することで、疾患の病態生理に影響を及ぼして慢性関節炎を予防し得る可

能性が示唆されている（Nigrovic 2014）。また、小児患者では、IL-1 阻害薬の早期投与によってその後の関節炎発症リスクが低下し（Nigrovic et al. 2011）、グルココルチコイドの中止又は減量が可能となるため、ステロイド依存のリスク、並びにグルココルチコイドに関連する感染症、骨粗鬆症、高血圧、成長障害及び糖尿病のリスクが低下する可能性が示唆される。

EU では、アナキンラの他に、長時間作用型 IL-1β 阻害薬であるカナキヌマブが sJIA 及び AOSD を含むスチル病の治療薬として、IL-6 受容体を標的とする IL-6 阻害薬のトシリズマブが sJIA の治療薬として承認されている。米国でも、カナキヌマブは sJIA 及び AOSD を含むスチル病の治療薬、トシリズマブは sJIA の治療薬として承認されている。なお、トシリズマブは半減期が長く、かつ用量依存的に延長し、低濃度では 6 日、高濃度では 18 日である（Quartier et al. 2011）。カナキヌマブの半減期はさらに長く、平均値で 26 日（健康被験者）である（イラリス皮下注射液 150mg 添付文書）。これらの薬剤と比較して、アナキンラの半減期は平均値で 2.3 時間（健康被験者）と非常に短い。このため、望ましくない効果が発生した場合に、迅速に IL-1 阻害を終了することができる。したがって、アナキンラでは、投与を中止する場合、治療に伴う有害事象の重症度と期間を減少させることができる可能性がある。さらに、重要な点として、2 歳未満の小児における sJIA の早期発症は、より重篤な病状及び予後の不良と関連している（Russo et al. 2013）。トシリズマブ及びカナキヌマブはいずれも 2 歳以上の患者にのみ使用可能であるが、アナキンラは生後 8 ヵ月以上の小児に対する投与が可能である（Ilaris 欧州製品概要、RoActemra 欧州製品概要、Kineret 欧州製品概要）。

2.5.1.3.5 日本での sJIA 及び AOSD の治療とアンメット・メディカル・ニーズ

sJIA 及び AOSD は、日本で個別に指定難病に認定されている［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）］。

日本では、海外とは異なり、sJIA 及び AOSD 患者の治療はグルココルチコイドが第一選択肢とされている。若年性特発性関節炎診療ガイドライン 2024-25 及び成人スチル病診療ガイドライン 2017 年版（2023 年 update）では、sJIA 及び AOSD 患者に対する副腎皮質ステロイドのパルス療法（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、ステロイド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、前項で述べたとおり、ステロイドの長期療法には、重要な副作用及び有害反応、並びに依存性のリスクがある。ステロイドの長期投与では、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。特に小児にとって副作用による成長障害が深刻な問題となる（Miyamae 2007）。sJIA 及び AOSD の治療は慢性疾患を対象とした治療であり、一時的な寛解と再燃を繰り返し、治療は長期にわたることが予想される。寛解を維持しながらグルココルチコイドを減量することは、重要な治療目標となる。

日本で使用可能な bDMARD としては、グルココルチコイド治療で効果不十分な sJIA 及び AOSD に対する生物学的製剤として、トシリズマブがそれぞれ 2008 年及び 2019 年に承認されて

いる。トシリズマブは点滴静注製剤のみ承認されている。また、トシリズマブは炎症の所見をマスクしてしまうことで、症状の再燃やMASの発見が遅れるリスクの懸念があることが知られている（Shimizu et al. 2012）。トシリズマブに不耐容又は効果不十分のsJIA患者に対しては、カナキヌマブが次の治療の候補となり得る。カナキヌマブは、グルココルチコイド治療で効果不十分なsJIA及びAOSDに対する生物学的製剤として、それぞれ2018年及び2025年に日本で承認された。カナキヌマブは皮下注射製剤であるが、自己投与はできない。また、カナキヌマブ投与時の有害事象が生じた場合、又は抗体製剤のため抗カナキヌマブ抗体の出現等による有効性の減弱という事態が現れた場合、日本では代替となる抗IL-1製剤がないため、治療が困難となることが危惧される。なお、トシリズマブとカナキヌマブのいずれも、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。

日本におけるAOSD患者に対する治療の他の選択肢として、MTX及びシクロスポリンA（CyA）がある。CyAの有効性についてのエビデンスは限定的である［成人スチル病診療ガイドライン2017年版（2023年update）］。トシリズマブと同様に、MTXとグルココルチコイドの併用はAOSDに対する第二選択として推奨されている［成人スチル病診療ガイドライン2017年版（2023年update）］。しかし、sJIAに対するMTXの有用性は確認されていない（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年）。また、これらの治療法には、MTXによる間質性肺炎や骨髄抑制などのリスクが伴う（Vinay et al. 2022、リウマトレックスカプセル2 mgインタビューフォーム）。

このように、日本ではグルココルチコイド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。

2.5.1.4 アナキンラの開発経緯

2.5.1.4.1 海外での開発経緯及び承認状況

アナキンラは、初めに成人の関節リウマチ患者に対する治療薬として開発された。2001年に関節リウマチを適応症として米国で承認されて以来、他にも多くの炎症性疾患で、IL-1阻害薬により治療上のベネフィットが得られることが明らかとなっている。アナキンラは、2025年5月時点で、sJIA及びAOSDを含むスチル病の治療薬として英国、EUを含む世界30ヵ国以上で承認されている。また、アナキンラは、諸外国で関節リウマチ、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）、FMF、DIRA、及びCOVID-19肺炎の適応症で承認されている。

2026年3月時点で、アナキンラ（海外商品名：Kineret）の承認状況（適応症：承認国又は地域）は以下のとおりである。

- スチル病（sJIA及びAOSD）：EU/欧州経済領域（EEA）（2018年）、英国（2021年）オーストラリア（2015年、sJIA）を含む世界30ヵ国以上

- 関節リウマチ：米国（2001 年）、EU/EEA（2002 年）、カナダ（2002 年）、オーストラリア（2003 年）、英国（2021 年）を含む世界 30 ヵ国以上
- CAPS：EU/EEA（2013 年）、オーストラリア（2014 年）、英国（2021 年）、CAPS の最重症型である NOMID に対して米国（2012 年）及びカナダ（2017 年）を含む世界 30 ヵ国以上
- FMF：EU/EEA（2020 年）、英国（2021 年）を含む世界 30 ヵ国以上
- DIRA：米国（2020 年）
- COVID-19 肺炎：EU/EEA（2021 年）を含む世界 30 ヵ国以上（米国では 2022 年に緊急使用許可）

2.5.1.4.1.1　sJIA 及び AOSD を対象とした海外の臨床試験

スチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象として海外で実施されたアナキンラの臨床試験について本項に示す。

海外で実施されたスチル病を対象としたアナキンラの有効性及び安全性を裏付ける企業主導の臨床試験は、以下のとおりである。

- 990758/990779 試験：990758 試験は、sJIA 患者 15 例を含む多関節型 JIA［本試験が実施された頃は若年性関節リウマチ（JRA）の用語が使用されていた］患者を対象とした 12 週間の非盲検導入期及びそれに続くレスポンダーであった被験者を対象とした 16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期で構成された。990779 試験は、990758 試験の二重盲検期を中止した被験者を対象とする盲検期と、990758 試験を完了した被験者及び 990779 試験の盲検期を完了した被験者を対象とした 12 ヵ月間の非盲検継続期で構成された。
- Sobi.ANAKIN-301 試験：スチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象とした 12 週間の海外、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験
- Sobi.ANAKIN-302 試験：sJIA 患者 306 例を対象としてアナキンラの長期安全性を評価する、レジストリデータを用いた非介入、市販後安全性試験

小児患者を対象とした 28 週間のプラセボ対照試験である 990758/990779 試験では、計画された組入れ例数は sJIA 患者を含む小児 JIA 患者 204 例であった。有効性解析で十分な検出力（80%以上）を有する上で必要な登録者数が達成されなかったため、試験の主要目的がアナキンラの有効性でなく安全性を評価することに変更されたが、有効性解析は実施された（2.7.3.2.3.1 項）。

米国及びカナダで実施された 12 週間のプラセボ対照試験である Sobi.ANAKIN-301 試験では、40 の治験実施医療機関で、スチル病（sJIA 及び AOSD）患者 81 例の組入れを計画した。Sobi.ANAKIN-301 試験は 2017 年 9 月に開始され、2017 年 [redacted] 月に最初の患者が無作為化された。その後の患者組入れが遅延し、組入れ促進を目的とした試みはいずれも成功しなかった。Sobi 社は、18 ヵ月間の組入れ期間の後に、目標組入れ例数は計画期間中に達成できる現実的な

例数ではなかったと結論づけて、組入れ終了を決定した。実際に本試験に組み入れられた被験者数は 12 例であった。しかし、Sobi.ANAKIN-301 試験の解析結果から、限られた組入れ例数でスチル病に対するアナキンラの有効性を示すエビデンスが得られている（2.5.4.4 項）。

海外の小児患者を対象とした非介入、単群、市販後長期安全性試験である Sobi.ANAKIN-302 試験は、Pharmachild の JIA レジストリから入手可能なデータの二次利用に基づき行われた。本試験では、306 例の小児スチル病患者のデータを用いて、アナキンラの安全性の追加評価が実施された。

また、2 歳未満の小児への投与に対する評価も実施されている。海外のすべての適応症における臨床試験においてアナキンラを投与された小児患者（8 ヵ月～17 歳）は合計で 680 人以上であり、そのうち 35 人は 2 歳未満であった。593 人の患者が sJIA と診断され、そのうち 25 人は 2 歳未満であった（Sobi.ANAKIN-301 試験、Sobi.ANAKIN-302 試験、Vastert et al. 2014、Gattorno et al. 2008）。乳幼児を含む小児患者におけるアナキンラの安全性プロファイルは、すべての承認された適応症における既知の安全性プロファイルと一致していた。

これらの臨床試験の他に、Sobi 社は、海外の小児期発症及び成人期発症のスチル病患者を対象としたアナキンラの臨床的有効性及び安全性を示すために、臨床研究の公表文献の広範囲かつ系統的な調査（公表文献のシステマティック・レビュー、以下、SLR）を実施した。当初、欧州医薬品庁（EMA）への承認申請及び sJIA 患者のメタ解析を実施するために、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの文献を対象とした検索を実施した。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの公表文献を対象として、新たに SLR による臨床研究の文献検索を実施した［SLR Report（M5.3.5.3.3）］。なお、sJIA 患者及び AOSD 患者を対象とした公表文献では、疾患の発症年齢の定義について記載がない又は 16 歳としない文献が含まれるため、複数の文献について記載する際は小児期発症患者及び成人期発症患者と表記した。本 SLR では、海外のスチル病患者を対象としたアナキンラの有効性及び安全性を示した公表文献 33 報が特定された。なお、このうち一報（Ilowite et al. 2009）は、本申請の臨床データパッケージの参考資料である 990758/990779 試験の公表文献である。これらの文献の一覧を［SLR Report（M5.3.5.3.3）］に示し、文献を M5.4 に示した。

有効性は、本 SLR で特定された公表文献のうち 25 報（小児期発症患者のみ 11 報、成人期発症患者のみ 13 報、小児期発症患者及び成人期発症患者 1 報）で評価された。このうち、レスポンダー率又は寛解が報告された臨床研究の公表文献の 22 試験（アナキンラ投与 570 例を含む）では、大部分の被験者がレスポンダーに分類された。個別の文献の結果では、sJIA 患者を対象とした前向き、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験で、アナキンラ群のレスポンダー率（67%）はプラセボ群（8%）と比較して統計学的に有意に高かった（P=0.003）（Quartier et al. 2011）。また、グルココルチコイド治療抵抗性の AOSD 患者を対象とした前向き、無作為化、実薬対照、非盲検試験では、アナキンラ群（50%）で疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）群（30%）と比較して高い改善率が認められた（Nordström et al. 2012）。本 SLR で特定された公表文献から得られた有効性の結果については、2.7.3.3 項にも一部示した。

安全性は、本 SLR で特定された公表文献のうち 24 報（小児期発症患者のみ 13 報、成人期発症患者のみ 9 報、小児期発症患者及び成人期発症患者 2 報）で評価された。小児期発症患者の公表文献では、主な有害事象は注射部位反応（ISR）及び感染症であった。成人期発症患者の公表文献では、報告された有害事象は少なく、大部分は非重篤でアナキンラの投与中止に至らなかった。重篤な有害事象は、小児期発症患者では 368 例中 39 例（10.6%）、成人期発症患者では 344 例（試験間での重複を除く患者数は推定 329～333 例）中 11 例（3.2%）で報告された。死亡は計 4 例が報告された。[Rossi-Semerano et al. 2015（1 例）、Ter Haar et al. 2019（1 例）、Colafrancesco et al. 2017（2 例）]。本 SLR で特定された公表文献の有害事象の詳細については、2.7.4.2.3 項に示した。

また、アナキンラの有効性評価を目的として、小児期発症患者及び成人期発症患者を対象とした公表文献のメタ解析が 2 つ実施されている。小児期発症患者を対象としたメタ解析は、公表文献 9 報（アナキンラを投与された小児 167 例を含む）を用いて Sobi 社が実施した［Meta-analysis SJIA（M5.3.5.3.1）］。成人期発症患者を対象としたメタ解析は、公表文献 8 報（アナキンラを投与された成人 134 例を含む）を用いて Hong らにより実施された（Hong et al. 2014）。これらのメタ解析により、小児では多くの患者で顕著な改善が認められ［Meta-analysis SJIA（M5.3.5.3.1）］、成人では過半数を超える患者で完全寛解が達成されたことが示された（Hong et al. 2014）。また、Hong らのメタ解析では、一部の試験でグルココルチコイドの減量効果、並びに CRP 及び ESR の最終観察時点での低下が報告された。

2.5.1.4.2　日本での開発の経緯

sJIA 及び AOSD の治療薬としての日本での生物学的製剤の承認状況は、トシリズマブ及びカナキヌマブについては海外とほぼ同様であるが、アナキンラのみが未承認の状況が続いていた。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。2.5.1.3.4 項で記載したとおり、アナキンラは ACR の治療ガイドライン（2013 年版）で sJIA 治療の第一選択薬として推奨されており、トシリズマブやカナキヌマブはアナキンラで効果不十分の場合に推奨されていた（図 2.5-3）。日本小児リウマチ学会及び日本リウマチ学会は、未承認薬・適応外薬の要望でこの図を引用し、日本でも sJIA 及び AOSD における治療を開始する際にアナキンラ単独又はグルココルチコイド薬との併用で第一選択薬として使用可能であると述べている。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裏付ける臨床試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）を計画した（2.5.1.4.2.1 項）。Sobi 社の国内法人（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。

厚生労働省の開発要請を受けて、日本人スチル病患者でのアナキンラの有効性及び安全性を裏付ける臨床試験として、スチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象とする二重盲検プラセボ対照試験である Sobi.ANAKIN-303 試験が実施された。

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

本剤の臨床開発に際し、日本での sJIA 及び AOSD を対象とした製造販売承認申請を目的として、申請者は、日本人スチル病（sJIA 及び AOSD）患者における本薬の有効性及び安全性を確認するための第 3 相試験の実施を計画し、医薬品医療機器総合機構（PMDA）[redacted]。

PMDA[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、[redacted]）を行い、[redacted]について相談した。[redacted]した。

[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、[redacted]）では[redacted]について、[redacted]した。

[redacted]

[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]実施、[redacted]）では、[redacted]した。

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

「全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病」を予定する効能又は効果とするアナキンラの日本での PMDA[redacted]臨床データパッケージを表 2.5-3 に示す。

本申請では、評価資料として、スチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象とした国内第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）及び海外第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）を含めた。

- Sobi.ANAKIN-303 試験：日本人スチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象とした国内、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験。本試験は、2 週間の無作為化二重

盲検期間及び 52 週間の非盲検投与期間で構成されるコア期と、最長 26 週間の非盲検投与期間で構成される継続期がある。

- Sobi.ANAKIN-301 試験：外国人スチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象とした 12 週間の海外、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験

また、参考資料として、下記の試験をパッケージに含めた。

- 0530 試験：健康被験者を対象とした海外第 1 相バイオアベイラビリティ試験
- 0503 試験：健康被験者を対象とした海外第 1 相単回漸増投与試験
- 0541 試験：日本人の健康被験者を対象とした国内第 1 相単回漸増投与試験
- 0563 試験：肝機能障害を有する被験者を対象とした海外第 1 相単回投与試験
- 20000268 試験：腎機能障害を有する被験者を対象とした海外第 1 相単回投与試験
- 990758/990779 試験：sJIA 患者 15 例を含む JIA 患者を対象とした海外第 2 相/3 相試験
- Sobi.ANAKIN-302 試験：sJIA 患者を対象とした海外市販後非介入長期安全性試験

Sobi.ANAKIN-303 試験について、本申請では、Week 26 時点（データカットオフ日：202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までのデータを含めた中間解析の結果、及びコア期完了時点（データカットオフ日：202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、コア期を完了して継続期に移行しなかった最後の被験者の Week 58 来院日）までのデータを含めた最終解析の結果を示した。最終解析の結果には、継続期に移行した 1 例の Week 54 来院までのデータ及びその他の被験者の Week 58 来院までのすべてのデータを含めた。

sJIA 及び AOSD の適応を裏付ける有効性データは、Sobi.ANAKIN-303 試験、Sobi.ANAKIN-301 試験、及び 990758 試験（sJIA 患者 15 例の部分集団）から得られた。主要な有効性データは、日本人のスチル病（sJIA 及び AOSD）患者 15 例を対象として日本で実施された国内第 3 相試験である Sobi.ANAKIN-303 試験から収集された。

sJIA 及び AOSD の適応を裏付ける安全性データは、Sobi.ANAKIN-303 試験、Sobi.ANAKIN-301 試験、Sobi.ANAKIN-302 試験及び 990758/990779 試験から収集された。

表 2.5-3 国内臨床データパッケージ

試験名 評価資料/参考資料 （添付資料番号）	開発の相 治験実施国	試験デザイン及び試験期間	試験の目的、対象被験者及び被験者数	用法・用量	試験の進行状況 報告書の種類
Sobi.ANAKIN-303 試験 評価資料 (M5.3.5.1.2-1、 M5.3.5.1.2-2)	第 3 相 日本	コア期及び継続期の 2 期で構成される無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相検証的試験 コア期：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期間及び 4 週間の安全性追跡調査期間 継続期：最長 26 週間の非盲検継続投与期間及び 4 週間の安全性追跡調査期間	日本人のスチル病（sJIA 及び AOSD を含む）患者を対象にアナキンラの有効性、安全性、PK 及び免疫原性を評価すること 日本人の sJIA 及び AOSD 患者 15 例（sJIA 患者：5 例、AOSD 患者：10 例） 無作為化 2 重盲検期間 アナキンラ群 8 例（sJIA 患者：4 例、AOSD 患者：4 例）、プラセボ群 7 例（sJIA 患者：1 例、AOSD 患者：6 例） 非盲検投与期間 14 例（sJIA 患者：5 例、AOSD 患者：9 例）	無作為化二重盲検期間 アナキンラ（皮下投与） 体重 50 kg 以上：100 mg/日 体重 50 kg 未満：2 mg/kg/日（最大 100 mg/日） プラセボ（皮下投与） 非盲検投与期間（コア期・継続期） アナキンラ（皮下投与） 体重 50 kg 以上：100 mg/日 体重 50 kg 未満：2 mg/kg/日（最大 100 mg/日) 16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の被験者の用量調節： 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）	完了 治験総括報告書（26 週間時点中間解析報告書） 治験総括報告書（コア期の最終解析）
Sobi.ANAKIN-301 試験 評価資料 (M5.3.5.1.1)	第 3 相 米国、カナダ	2 用量のアナキンラを用いた 12 週間の投与期間及び最終投与後 4 週間の安全性追跡調査期間で構成される無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	新たにスチル病（sJIA 及び AOSD を含む）と診断された患者を対象にアナキンラの有効性を示し、アナキンラの安全性、PK 及び免疫原性を評価する。 外国人の sJIA 及び AOSD 患者 12 例（sJIA 患者：8 例、AOSD 患者：4 例 [a]） アナキンラ群 6 例（sJIA 患者：5 例、AOSD 患者：1 例）、プラセボ群 6 例 [a]（sJIA 患者：3 例、AOSD 患者：3 例）	アナキンラ（皮下投与） 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日） 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日） プラセボ（皮下投与）	組入れ不十分のため早期終了 完全な報告書

試験名 評価資料/参考資料 （添付資料番号）	開発の相 治験実施国	試験デザイン及び試験期間	試験の目的、対象被験者及び被験者数	用法・用量	試験の進行状況 報告書の種類
990758 試験 参考資料 (M5.3.5.1.3)	第 2 相 オーストラリア、カナダ、コスタリカ、ニュージーランド、米国	12 週間の非盲検導入期と、そのレスポンダーを対象とする 16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期で構成される前向き多施設試験	JIA 患者を対象にアナキンラの安全性[b]を評価する。 非盲検導入期： JIA 患者 アナキンラ投与例数 86 例（sJIA 患者 15 例） 無作為化二重盲検プラセボ対照期： JIA 患者 50 例（sJIA 患者 11 例） アナキンラ群 25 例（sJIA 患者 9 例） プラセボ群 25 例（sJIA 患者 2 例）	非盲検導入期 アナキンラ（皮下投与） 1 mg/kg/日（最大 100 mg/日） 無作為化二重盲検プラセボ対照期 アナキンラ（皮下投与） 1 mg/kg/日（最大 100 mg/日） プラセボ（皮下投与）	完了 完全な報告書
990779 試験 参考資料 (M5.3.5.2.1)	第 3 相 オーストラリア、カナダ、コスタリカ、ニュージーランド、米国	990758 試験を完了した患者を対象とした 12 ヵ月間の非盲検継続試験	JIA 患者を対象に、アナキンラの長期安全性（12 ヵ月まで）を評価する。 盲検期（990758 試験の中止例）： JIA 患者 17 例（sJIA 患者 2 例） アナキンラ群 10 例（sJIA 患者 1 例） プラセボ群 7 例（sJIA 患者 1 例） 非盲検期（盲検期の完了例、990758 試験の完了例）： JIA 患者 44 例[c] アナキンラ投与例数 44 例（sJIA 患者 10 例）	アナキンラ（皮下投与） 1 mg/kg/日（最大 100 mg/日）	完了 完全な報告書

試験名 評価資料/参考資料 （添付資料番号）	開発の相 治験実施国	試験デザイン及び試験期間	試験の目的、対象被験者及び被験者数	用法・用量	試験の進行状況 報告書の種類
0530 試験 参考資料 (M5.3.1.1.1)	第 1 相 米国	アナキンラの 2 製剤を単回皮下投与又は単回静脈内投与する無作為化、非盲検、3 期、バイオアベイラビリティ試験	アナキンラの異なる 2 製剤を皮下又は静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを決定する。 外国人の健康成人被験者 アナキンラ投与例数 12 例	旧製剤（[redacted]を含まない）：アナキンラ 70 mg を単回皮下投与又は 3 時間かけて単回静脈内投与 新製剤（[redacted]を含む）：アナキンラ 70 mg を単回皮下投与	完了 安全性の概要、PK 解析報告書
0503 試験 参考資料 (M5.3.3.1.1)	第 1 相 米国	*E. coli* 由来エンドトキシンの静脈内ボーラス投与の併用又は非併用下でアナキンラを投与する非盲検、単回投与試験	健康被験者を対象に、アナキンラを静脈内投与したときの安全性、PK 及び抗原性、並びに *E. coli* エンドトキシン血症に対するアナキンラの作用を評価する。 外国人の健康成人被験者 43 例 アナキンラ群 34 例、プラセボ群 4 例、エンドトキシン単独群 5 例	アナキンラ 1.0、2.0、3.0、5.0、7.0 又は 10.0 mg/kg を 3 時間かけて単回静脈内投与	完了 安全性の概要、PK 解析報告書
0541 試験 参考資料 (M5.3.3.1.2)	第 1 相 日本	日本人を対象とした非盲検、プラセボ対照、単回漸増投与試験	アナキンラを単回漸増静脈内投与したときの安全性、薬物動態、抗原性及び忍容性を評価する。 日本人の健康成人被験者 アナキンラ群 24 例、プラセボ群 6 例	アナキンラ 1.0、2.0、3.0、5.0、7.0 又は 10.0 mg/kg 又はプラセボを、3 時間かけて単回静脈内投与	完了 PK 解析報告書

試験名 評価資料/参考資料 （添付資料番号）	開発の相 治験実施国	試験デザイン及び試験期間	試験の目的、対象被験者及び被験者数	用法・用量	試験の進行状況 報告書の種類
20000268 試験 参考資料 (M5.3.3.3.1)	第 1 相 米国	非盲検、単回投与試験	腎機能の程度別に被験者を分類して、アナキンラの PK を比較し、安全性及び忍容性を評価する。 外国人の健康成人被験者、異なる程度の腎機能障害を有する成人被験者 アナキンラ投与例数 30 例 （健康被験者 6 例、異なる程度の腎機能障害を有する被験者 24 例）	アナキンラ 100 mg 単回皮下投与	完了 試験報告書
0563 試験 参考資料 (M5.3.3.3.2)	第 1 相 ドイツ	非盲検、単回投与試験	肝機能障害を有する被験者を対象にアナキンラを単回投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価する。 外国人の健康成人被験者、肝機能障害を有する成人被験者 アナキンラ投与例数 14 例 （健康被験者 2 例、肝機能障害を有する被験者 12 例）	アナキンラ 1 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与	完了 試験報告書
Sobi.ANAKIN-302 試験 参考資料 (M5.3.5.2.2)	市販後安全性試験 フランス、ドイツ他（計 16 ヵ国）	レジストリデータに基づく非介入の市販後安全性試験。本試験は、2004 年～2018 年にレジストリで収集したデータを二次利用した。 投与期間：0.2～109.9 ヵ月	標準的な臨床診療を受けている sJIA 患者でのアナキンラの長期安全性を、MAS を含めて評価すること。 sJIA 患者 アナキンラ投与例数 306 例	アナキンラは各地域の標準治療に準じて、単独又は他の抗炎症薬、sDMARD 若しくは bDMARD との併用で投与された。	完了 完全な報告書

AOSD＝ 成人発症スチル病、bDMARD＝ 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬、JIA＝ 若年性特発性関節炎、MAS＝ マクロファージ活性化症候群、PK＝ 薬物動態、sDMARD＝ 合成疾患修飾性抗リウマチ薬、sJIA＝ 全身型若年性特発性関節炎

a Sobi.ANAKIN-301 試験では、プラセボを投与された 6 例のうち 1 例が、AOSD でなくリンパ腫と診断され、主要な組入れ基準を満たさなかった被験者として mITT 解析対象集団から除外された。

b 990758 試験は、患者の組入れ数が十分ではなかったため治験実施計画書を改訂し、主要評価項目を有効性から安全性に変更した。

c　990758 試験の二重盲検投与期の中止例 17 例が 990779 試験の盲検期に移行し、14 例が盲検期を完了して 990779 試験の非盲検期に移行した。990758 試験の二重盲検投与期の完了例 30 例は 990779 試験の非盲検継続期に直接移行した。このため、990779 試験の非盲検継続期の被験者数は 44 例となった。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 アナキンラ製剤

アナキンラ製剤は目盛り付きプレフィルドシリンジの注射用液剤である。アナキンラ製剤は無色～白色の澄明で、防腐剤無添加の無菌溶液であり、半透明～白色のタンパク質性粒子を含むことがある。各シリンジには 0.67 mL 中にアナキンラ 100 mg（150 mg/mL）が含まれている。製剤にはポリソルベート 80、クエン酸、塩化ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）ジナトリウム及び注射用水が含まれている。

2.5.2.2 生物薬剤学試験の概要

健康被験者を対象に生物薬剤学試験 1 試験（0530 試験）を実施した。

アナキンラ製剤の開発中に、[redacted]、[redacted] を製剤に追加した。0530 試験の目的は、旧製剤（[redacted] を含まない）及び新製剤（[redacted] を含む）70 mg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価することであった。0530 試験で評価した旧製剤と新製剤の違いは、[redacted] の[redacted]のみであった（2.7.1.2.1 項）。新製剤のアナキンラ濃度を 70 から 150 mg/mL に変更した製剤が市販予定製剤である。薬物動態（PK）の結果から、アナキンラの絶対的バイオアベイラビリティ及び吸収速度は、旧製剤と比較して、新製剤の皮下投与で改善が認められた。

2.5.2.3 分析法の概要

2.5.2.3.1 アナキンラ濃度の測定

アナキンラ開発プログラムの初期の臨床試験では、酵素結合免疫吸着測定（ELISA）法を用いてヒト血漿中アナキンラ濃度を測定した。

Sobi.ANAKIN-301 試験及び Sobi.ANAKIN-303 試験を含む後期の臨床試験では、ヒト血清中アナキンラの定量には電気化学発光（ECL）アッセイを使用した。このアッセイでは、ストレプトアビジンでコーティングされた Meso Scale Discovery 社（MSD）プレートを用いた。プレートを 1～2 時間ブロッキングし、洗浄後にビオチン標識した抗 IL-1Ra 抗体溶液をプレートに添加して 1 時間インキュベートした。洗浄後、希釈した血清検体をプレートに添加し、2 時間インキュベートした。洗浄後、スルフォタグ付き抗 IL-1Ra 抗体溶液をプレートに添加し、1 時間インキュベートした。最後の洗浄後、電圧をかけると化学発光シグナルを生成するリードバッファーを添加した。

2.5.2.3.2 血清中抗アナキンラ抗体の測定

初期の臨床試験では、IL-1Ra に結合及び/又は IL-1Ra の中和抗体（NAb）の評価に複数の解析を用いた。初めに、ELISA 法を用いて血清検体をスクリーニングした。ELISA 法では、抗アナキンラ抗体の捕捉のために IL-1Ra を、検出抗体としてビオチン標識したニワトリ由来の抗ヒト

免疫グロブリン G（IgG）抗体を使用し、ストレプトアビジン-西洋ワサビペルオキシダーゼを添加した。

Sobi.ANAKIN-301 試験及び Sobi.ANAKIN-303 試験を含む後期の臨床試験では、ECL アッセイを用いて抗薬物抗体（ADA）のスクリーニング、確認及び抗体価測定を行う段階的免疫原性戦略を確立した。細胞アッセイは、ECL アッセイで陽性が確認された抗体のアナキンラの生物学的効果に対する中和能を検証するために確立した。詳細は 2.7.1.1.4.2 項に示した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態学的特性の評価

2.5.3.1.1 対象被験者

健康被験者を対象とした臨床試験（2.7.2.2.1.1 項）、腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験（2.7.2.2.1.2 項）及び肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験（2.7.2.2.1.3 項）でアナキンラの PK を評価した。さらに、AOSD 及び sJIA 患者を対象とした臨床試験でアナキンラの PK を評価した（2.7.2.2.1.4 項）。

2.5.3.1.2 薬物動態

外国人健康被験者を対象にボーラス皮下投与時と持続静脈内投与時を比較するバイオアベイラビリティ試験である 0530 試験、並びに日本人健康被験者及び外国人健康被験者を対象とした単回漸増持続静脈内投与試験である 0541 試験及び 0503 試験の結果から以下のアナキンラの PK 特性を得た。

アナキンラを外国人健康被験者にボーラス皮下投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは約 95%でよく吸収された。吸収過程は、皮下投与後の血漿からのアナキンラ消失の律速因子である。健康被験者に 70 mg を単回皮下投与したとき、約 5 時間後に最高濃度（C_{max}）に達した。アナキンラは速やかに消失し、終末相半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 2.3 時間であった（2.7.2.2.1.1.1 項）。定常状態での分布容積（V_{ss}）は 9.6～15 L であり、細胞外液容積（18.2 L）と同程度であった。持続静脈内投与後にアナキンラの C_{max} 及び薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）が用量に比例して増加することから、アナキンラの消失は線形であると考えられた。アナキンラ 1～10 mg/kg を持続静脈内投与したときの血漿クリアランス（CL）の平均値は、日本人健康被験者で 129～179 mL/min、外国人健康被験者で 132～171 mL/min であり、糸球体ろ過率の推定値よりもやや高かった。アナキンラの尿中回収率は用量依存的であり、日本人健康被験者で投与量の 7.8%未満、外国人健康被験者で投与量の 3.4%未満であった。アナキンラの分子量では、糸球体でろ過され、近位尿細管細胞で再吸収され代謝される（2.7.2.2.1.1.2 項及び 2.7.2.2.1.1.3 項）。

日本人及び外国人健康被験者で、アナキンラの PK に臨床上意味のある差は認められなかった。

定常状態での PK パラメータは評価されていないが、アナキンラの $t_{1/2}$（2.3 時間）を考慮すると、反復投与による蓄積は予想されない。したがって、単回投与時のアナキンラの CL 又は $t_{1/2}$ などの PK パラメータは、定常状態下でも同程度であると考えられる。

日本人スチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象とした Sobi.ANAKIN-303 試験ではアナキンラ群（8 例）の投与前、投与 15 分後及び投与 4 時間後の血清中アナキンラ濃度の平均値（標準偏差）は、ベースラインでそれぞれ 1.22（2.28）、269.63（163.85）及び 616.75（228.04）ng/mL、Week 1 でそれぞれ 278.62（253.61）、448.75（170.94）及び 802.25（109.31）ng/mL、Week 2 でそ

れぞれ 249.15（242.94）、410.38（157.10）及び 864.88（308.11）ng/mL であった（2.7.2.2.1.4.1 項）。

外国人スチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象とした Sobi.ANAKIN-301 試験では、12 週間の投与期間でのアナキンラ群全 6 例のデータを基に算出したトラフ濃度は、アナキンラ 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）投与で 7.19～95.9 ng/mL、アナキンラ 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）投与で 80.7～885 ng/mL であった。血清中 PK パラメータは、Week 12 に小児 2 例を対象として算出した。[redacted]歳の患者では、4.2 mg/kg 投与後 4.0 時間で C_{max}（2920 ng/mL）に達し、[redacted]歳の患者では、1.5 mg/kg 投与後 2.1 時間で C_{max}（1060 ng/mL）に達した。Week 12 の皮下投与後の見かけの総クリアランス（CL/F）及び皮下投与後の見かけの分布容積（V_d/F）は、[redacted]歳の患者で 139 mL/h/kg 及び 1187 mL/kg、[redacted]歳の患者で 203 mL/h/kg 及び 1322 mL/kg であった（2.7.2.2.1.4.2 項）。

アナキンラ 2～10 mg/kg/日の投与を受けた sJIA 患者［22 例、年齢の中央値（範囲）：7.6 歳（2.26～16.8 歳）］）及び自己炎症性疾患患者［65 例、年齢の中央値（範囲）：8 歳（0.73～21 歳）］を対象とした公表された研究で、70 kg の患者の CL/F のモデル予測値は 6.24 L/h であった。モデルにより、青年と比較して小児で体重当たりの CL が高くなると予測され、例えば、30 kg の患者の CL/F は 140 mL/h/kg、10 kg の患者の CL/F は 250 mL/h/kg であった（2.7.2.2.1.4.4 項）。

日本人と外国人の PK の比較では、sJIA 及び AOSD の日本人患者と比較可能な PK データを有する sJIA 及び AOSD の外国人患者の例数が少なく、Sobi.ANAKIN-303 試験と Sobi.ANAKIN-301 試験の結果では sJIA 及び AOSD の日本人患者と外国人患者の PK を適切に比較することができなかった。

2.5.3.1.3　薬物相互作用

ヒトでのアナキンラの薬物相互作用試験は実施していない。慢性炎症では、チトクローム P450（CYP450）の生成はサイトカイン（IL-1 など）濃度の上昇により抑制される。したがって、CYP450 の生成は、IL-1Ra 投与での想定どおり、アナキンラ投与中に正常濃度まで増加した。この変化は、治療域の狭い CYP450 基質（ワルファリンなど）に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性がある。したがって、治療域の狭い CYP450 基質の医薬品を使用している患者でのアナキンラ投与の開始又は終了時には、これらの医薬品の効果又は薬物濃度の治療モニタリングを考慮することが重要であり、個々の用量を調節することが必要となる可能性がある。

2.5.3.1.4　民族差

ICH-E5 ガイドラインで定義されている分子特性に基づくと、アナキンラの PK は民族差の影響を受けにくいと予想される。アナキンラは、皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティが高く、分子量 17.3 kDa のポリペプチドとして薬物代謝酵素の関与なしに主に異化と腎排泄により消失する。アナキンラを 1～10 mg の範囲で静脈内投与した 0541 試験（日本人被験者）と 0503 試験（外国人被験者）の結果、日本人被験者と外国人被験者で類似したクリアランスが認めら

れ、他の PK パラメータも類似していた。これらのことから、日本人と外国人のアナキンラの PK に民族差がないことが確認された（2.7.2.3.6 項）。

2.5.3.1.5 特別な患者集団：腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者

アナキンラは大部分が腎臓から排泄される。腎機能障害を有する被験者を対象とした試験で、血漿 CL の平均値は、正常な腎機能を有する被験者［クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）が 80 mL/min 超］と比較して軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者（それぞれ CL_{cr} が 50～80 mL/min 及び 30～49 mL/min）ではそれぞれ 16%及び 50%低下した（2.7.2.2.1.2 項）。重度腎機能障害（CL_{cr} が 30 mL/min 未満）及び末期腎不全（ESRD）ではそれぞれ 70%及び 75%低下した。個々の血漿 CL 値と CL_{cr} 値の間に正の相関が認められ、アナキンラは主に腎臓から排泄されることが示唆された。

肝機能障害を有する被験者にアナキンラ 1 mg/kg を静脈内ボーラス投与時の血漿 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（2.7.2.2.1.3 項）。肝機能障害を有する被験者では CL_{cr} の減少に伴うアナキンラの血漿 CL の減少が認められており、肝機能障害を有する被験者でのアナキンラの血漿 CL の減少は腎機能のわずかな低下によって説明できる可能性が高い。

2.5.3.2 薬力学

sJIA 及び AOSD は、IL-1 の過剰産生により、その活性が亢進する炎症性疾患である。急性期反応物質である SAA、ESR、CRP 及び IL-6 は IL-1 活性と密接に関連しており、アナキンラの治療効果を客観的に反映する可能性がある。

sJIA 及び AOSD 患者を対象とした臨床試験及び公表文献で、アナキンラはベースラインで高値であった CRP を速やかに低下させることが示された（2.7.2.2.2.1 項）。Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験のいずれでも、Week 1 には既に CRP 値の低下が認められた。また、Sobi.ANAKIN-301 試験では、IL-6 濃度も Week 1 にベースラインから大きく低下し、Week 12 まで持続した。いくつかの公表文献では、炎症マーカーである SAA 及び IL-6 の値もアナキンラ投与中に低下しており、これは臨床的炎症状態の軽減と一致している（2.7.2.2.2.1.4 項及び 2.7.2.2.2.1.5 項）。

薬力学（PD）の結果は、アナキンラの IL-1 受容体に対する拮抗作用を裏付け、sJIA 及び AOSD に対するアナキンラの良好な治療効果を裏付けている。

2.5.3.3 曝露-反応評価

アナキンラ濃度データ及び CRP データを含めた母集団 PK モデル、PD モデル及び統合 PK/PD モデルが公表文献（Urien et al. 2013）により報告された。いずれのモデルにも、Quartier et al. 2011 の sJIA 患者 22 例のアナキンラ濃度データ及び CRP データを含めた（2.7.2.2.1.4.4 項及び 2.7.2.2.2.1.4 項）。sJIA 患者 22 例の年齢の範囲は 2.26～16.8 歳、体重の範囲は 10～83 kg であった。母集団 PK モデルには、アナキンラ 2～10 mg/kg/日の投与を受けた様々な自己炎症性疾患の

小児及び青年患者 65 例（年齢 0.73～21 歳、体重 4.3～60 kg）も含まれた。したがって、母集団 PK 解析は小児及び青年患者 87 例のデータに基づいた。母集団 PK 解析を行った結果、CL/F=0.847 × 体重 $^{0.47}$ という関係が得られ、クリアランスと体重の関係は非線形であり、成人よりも小児で体重当たりの CL/F が高いと予測された。

炎症過程の生成速度（CRP 値上昇）がアナキンラ濃度に伴って阻害されると仮定した間接反応モデルを用いた sJIA 患者 22 例の PD 解析により、sJIA 患者での CRP 値の経時的変化が示された。sJIA 患者 22 例を対象とした統合 PK/PD モデルでは、CRP 値の中央値を 10 mg/L 以下に低下させるためには、アナキンラの定常状態曝露量の平均値が 400 ng/mL 以上となる必要があると予測された。このモデルに基づくと、sJIA 患者に対する 2 mg/kg/日の投与量は、体重 10～50 kg の範囲では適切であるが、体重 10 kg 未満の場合は適切ではなく、10 kg 未満の患者で有効性が得られる平均投与量は 3 mg/kg/日であった。体重 50 kg 以上の患者では、100 mg/日の固定用量が有効であると考えられる（Urien et al. 2013）。

これらのシミュレーション結果は、臨床試験、公表文献及び症例報告で得られた PD データを裏付けており、小児患者が成人と同程度の血漿中アナキンラ濃度を得るためには成人よりも高い用量が必要であることを示している。シミュレーションで示された用量は CRP 値の中央値 10 mg/L を目標としているが、全体的な最適な臨床反応は複雑であることに留意するべきである。

低年齢の小児ではクリアランスが高いことを考慮し、体重（kg）あたりのより高い用量が必要となる可能性があることを示すデータがある。Lequerre et al. 2008 及び Nigrovic et al. 2011（2.7.2.2.2.1.4 項）で報告された小児での反応の低さは、成人と比較して PK 特性が異なることに関連している可能性がある。

2.5.3.4 用量設定の根拠

2.5.3.4.1 sJIA 及び AOSD 患者

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、Sobi.ANAKIN-303 試験及び 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（表 2.7.2-22）。

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）。12 週間のプラセボ対照試験である Sobi.ANAKIN-301 試験では、高用量の有用性を評価するために 4 mg/kg（最大用量 200 mg）を含めたが、組み入れられた成人患者が少なく、さらなるデータを得ることはできなかった。本試験の患者は用量に関わらず、いずれもレスポンダーであった。したがって、体重が 50 kg 以上の患者では、広く用いられている 100 mg/日の用量が適切であることを否定するエビデンスは得られていない。

統合 PK/PD モデルで、CRP 値を 10 mg/L 以下に低下させるアナキンラの定常状態曝露量の平均値は 400 ng/mL 以上（$AUC_{0\text{-}24h,\,ss}$ が 9600 ng·h/mL に相当）と予測され（Urien et al. 2013）、体重が 10 kg 未満及び 10～50 kg の sJIA 患者で有効性が得られる平均投与量はそれぞれ 3 及び 2 mg/kg/日であることが示された。小児患者では、臨床結果に応じて開始用量からの増量が必要になる場合がある。

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節する必要がある。効果が不十分な小児では、4 mg/kg/日まで増量できる（2.7.2.4.1 項）。
- 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、小児では用量を調節するか、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。

日本人患者にアナキンラを投与する場合、以下の理由から用量の調節は必要ないと考えられる。

- 日本人及び外国人健康被験者で、アナキンラの PK に民族差がないことが確認された。
- ICH-E5 ガイドラインで定義されている分子特性に基づくと、アナキンラの PK は民族の違いによる影響を受けにくいと予想される。
- 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（2.7.3 項）。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（2.7.4 項）。

2.5.3.4.2 腎機能障害を有する患者

軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者の血漿 CL の平均値は、正常な腎機能を有する被験者と比較してそれぞれ 16%及び 50%低下し、重度腎機能障害及び透析を受けている ESRD ではそれぞれ 70%及び 75%低下した。個々の血漿 CL 値と CL_{cr} 値の間に正の相関が認められ、アナキンラは主に腎臓から排泄されることが示唆された（2.7.2.3.2 項）。重度の腎機能障害及び ESRD を有する被験者での PK データ及びシミュレーションに基づき、これらの患者には規定量を隔日投与することが推奨される（2.7.2.4.2 項）。

腎移植を受けた患者の場合、100 mg 隔日投与は治療用量以下であり、100 mg 連日投与に増量する必要があるとの報告がある（Alpay et al. 2012）。

2.5.3.4.3 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する被験者の CL は健康被験者と比較して低かったが、これらの被験者では CL_{cr} の減少に伴うアナキンラの CL の減少が認められており、CL の減少は腎機能のわずかな低下によって説明できる可能性が高く、それ以上の CL 低下は起きないことが示唆された（2.7.2.4.3 項）。したがって、肝機能障害を有する患者では用量調節は必要ないと考えられる。

2.5.3.5 抗アナキンラ抗体

すべての生物学的製剤と同様に、ADA 及び NAb 産生の誘発を伴う免疫原性のリスクがある。そのため、アナキンラの免疫原性を健康被験者及びスチル病患者を対象とした試験で評価した（2.7.2.2.3 項）。

アナキンラの開発プログラムの初期に実施した外国人及び日本人健康被験者を対象とした臨床試験（0503 試験及び 0541 試験）で、いずれの被験者も ADA 陰性であった（表 2.7.2-19）。その後に実施した外国人及び日本人スチル病患者（sJIA 及び AOSD）及び JIA 患者を対象とした臨床試験（Sobi.ANAKIN-303 試験、Sobi.ANAKIN-301 試験、990758 試験及び 990779 試験）では、ADA の発現割合は 50%超と高かった。NAb の発現割合は Sobi.ANAKIN-303 試験のコア期で 40.0%（アナキンラ群で 37.5%、プラセボ/アナキンラ群で 42.9%）であり、その他の試験で低かった（表 2.7.2-19）。

日本人及び外国人スチル病患者ともに少数例での評価であるが、アナキンラの免疫原性に臨床上意味のある民族差は認められなかった。

スチル病患者では ADA の発現割合が高いにもかかわらず、実施したいずれの試験でも ADA 及び NAb の発現は臨床的影響を及ぼしておらず、ADA が患者の内因性 IL-1Ra と交差反応することを示す文献もない。健康被験者と sJIA 及び AOSD 患者の免疫原性の差異については、アナキンラの開発過程で、試験間で免疫原性評価のための分析法が異なっていたことに留意する必要がある（2.7.1.1.4.2 項）。また、併用薬の違いも結果に影響を与えている可能性がある。

2.5.3.6 臨床薬理に関する結論

- アナキンラは主に腎臓から排泄され、蓄積性は低い。
- スチル病患者で、炎症性バイオマーカーである CRP 及び IL-6 はベースラインで高値であったが、アナキンラ投与により低下し、自己炎症性疾患でのアナキンラによる炎症状態の軽減と一致していた。
- クリアランスと体重の関係が非線形であることに起因する、より低い曝露量及び反応性は、小児患者で成人患者よりも高い体重当たりの用量（mg/kg）が必要であることを裏付けている。
- 臨床試験でアナキンラの投与を受けた患者の多くで、一過性又は持続性の ADA が認められたが、ADA 及び NAb の発現は安全性プロファイルに影響せず、有効性の低下又は PK の変化と関連していなかった。
- アナキンラは遺伝子組換えタンパク質であり、その分子特性から民族の違いによる影響を受けにくいと予想されること、アナキンラを静脈内投与した 0541 試験（日本人被験者）と 0503 試験（外国人被験者）で PK パラメータが類似していたことから、日本人患者と外国人患者の間でアナキンラの PK に臨床的に意味のある差がないと考えられる。このことは、ICH-E5 ガイドラインの原則とも一貫している。
- アナキンラの免疫原性に臨床上意味のある民族差は認められなかった。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験

sJIA 及び AOSD を予定する適応症とした本申請の臨床データパッケージを表 2.5-3 に示した。sJIA 及び AOSD に対するアナキンラの有効性は、主に国内で実施した第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）及び海外で実施した第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）を用いて評価した。また、これらの有効性データを支持する参考資料として、990758 試験の結果も示した。

評価資料

- Sobi.ANAKIN-303 試験（国内第 3 相試験）は、日本人のスチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験であった。本試験は、2 週間の無作為化二重盲検期間、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被験者のみ）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る継続期の 2 期で構成された。本申請では、データカットオフ日を 202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（コア期に組み入れた最後の被験者の Week 26 来院日）として、Week 26 来院までのデータを含めた中間解析の結果及びデータカットオフ日を 202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（コア期を完了し、継続期に移行しなかった最後の被験者の Week 58 来院日）としたコア期の全データを含む最終解析の結果を示した。無作為化されたすべての被験者［15 例（アナキンラ群 8 例、プラセボ群 7 例）］を最大の解析対象集団（FAS）に含め、アナキンラの有効性を評価した。
- Sobi.ANAKIN-301 試験（海外第 3 相試験）は、外国人のスチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験であった。本試験は、12 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間及び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。81 例を組み入れる計画であったが、患者の組入れが困難であったため、13 例を無作為化した後、本試験は早期に終了した。このうち、誤って無作為化されたアナキンラ群の 1 例（選択基準の CRP 30 mg/L 超による活動性疾患に不適合）には治験薬が投与されず、残りの 12 例に治験薬が投与された。これら 12 例のうち、スチル病ではなくリンパ腫［基本語（PT）：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期］に罹患していることが判明したプラセボ群の 1 例を除く 11 例（アナキンラ群 6 例、プラセボ群 5 例）を改変 Intent to treat（mITT）解析対象集団に含め、アナキンラの有効性を評価した。

参考資料

- 990758 試験（海外第 2 相試験）は、sJIA 患者 15 例を含む JIA 患者 86 例を対象とした 28 週間の前向き、無作為化、多施設共同試験であった。本試験は、すべての被験者にアナキンラを投与してレスポンダーを選択する 12 週間の非盲検導入期及びそれに続くレスポンダーを対象とした 16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期で構成された。本試験の結果は

Ilowite et al. 2009 でも公表されている。本申請では sJIA と診断された被験者について 990758 試験の有効性データを示す。

2.5.4.1.1　Sobi.ANAKIN-303 試験（国内第 3 相試験）

試験の標題

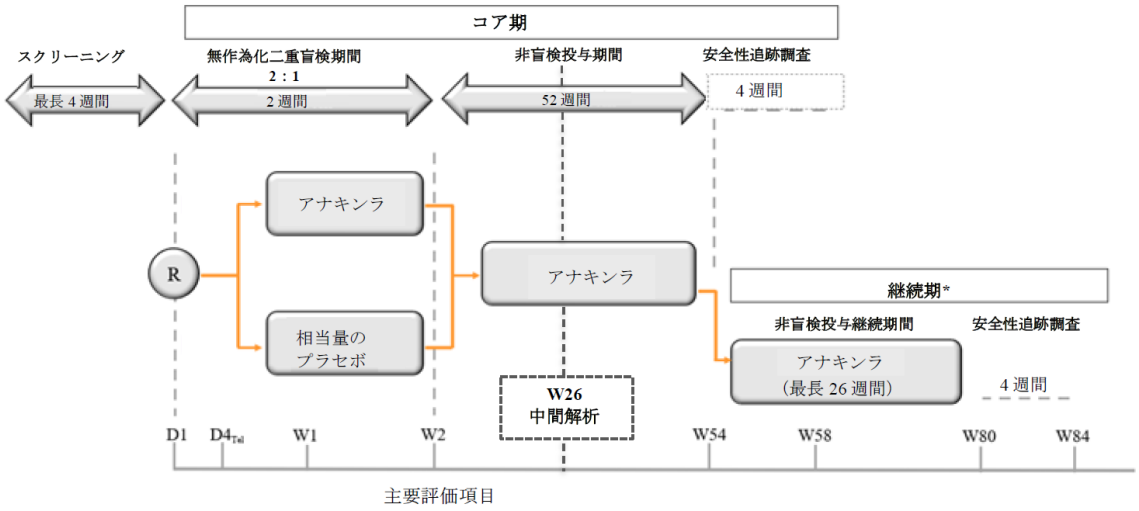
日本人のスチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象としてアナキンラ皮下投与の有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験

2.5.4.1.1.1　試験デザインの概略

本試験はコア期及び継続期の 2 期で構成された（図 2.5-5）。

- コア期：2 週間の無作為化二重盲検期間、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被験者のみ）
- 継続期：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

図 2.5-5　試験デザイン（Sobi.ANAKIN-303 試験）



略語：D＝Day、R＝ 無作為化、W＝Week
*Week 54 来院時に継続期への移行が適格な被験者は、アナキンラの投与を最長 26 週間まで継続できるが、治験担当医師の判断により治験薬の投与を中止する。その場合、試験を早期に中止し、安全性追跡調査に移行する。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Figure 9-1

コア期の無作為化二重盲検期間（2 週間）では、コア期の選択基準をすべて満たし、いずれの除外基準にも抵触しなかった被験者をアナキンラ群［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）］又はプラセボ群［アナキンラ 100 mg/日又は 2 mg/kg/日に相当する量（最大 100 mg/日）］のいずれかに無作為に割り付けた。無作為割付けは、疾患発症時の年齢（16 歳未満、16 歳以上）及び組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無で層別化して行い、1/3 以上は疾患発症時の年齢が 16 歳未満の患者、1/3 以上は

疾患発症時の年齢が 16 歳以上の患者となるように割り付けた。投与頻度及び投与経路は 1 日 1 回皮下投与することとし、無作為化二重盲検期間では治験薬の用量調節は不可とした。Week 2 の来院後、試験継続中のすべての被験者は、コア期の非盲検投与期間（52 週間）に移行し、アナキンラの投与を継続又は開始した。Week 54 来院時に同意が得られ、継続期の適格性基準を満たす被験者は、継続期に移行してアナキンラの投与を非盲検下で継続することを可能とした。継続期に移行しなかった被験者は、Week 58 来院の安全性追跡調査で試験終了とした。継続期に移行した被験者は、Week 84 来院の安全性追跡調査又は治験担当医師が判断した場合はそれより前に試験終了とした。

本試験開始から 2 週間以内に以下のレスキュー基準を満たす被験者は主要評価項目の ACR30 のノンレスポンダーとし、直ちにコア期の非盲検投与期間へ移行させることとした。

レスキュー基準

- 症候性の漿膜炎
  又は
- ACR コアセットの 6 項目のうち 3 項目以上で 30%以上の増悪が認められ、発熱の再発が 3 日以上持続している状態と定義される再燃

グルココルチコイドの投与を受けている場合は、最短で Week 2 来院から用量漸減の開始を可能とした。用量漸減の開始要件は、ACR50 以上の反応を達成し、漸減を開始する来院前の 7 日間に発熱が認められないこととした（用量漸減はコア期のみ可能）。

2.5.4.1.1.2 試験対象集団

コア期の主な選択基準

- 生後 8 ヵ月以上、体重 10 kg 以上の男性及び女性患者
- 以下の診断基準に従ってスチル病と診断された患者
  - 発症時に 16 歳未満の場合、ILAR による基準の改訂版（Petty et al. 2004）、すなわち sJIA に関する CARRA 基準に従う。
  - 発症時に 16 歳以上の場合、AOSD に関する山口の基準（Yamaguchi et al. 1992）に従う。
- 以下の 3 つの徴候及び症状により活動性疾患であることが確認された患者
  - 活動性関節炎が 1 関節以上にみられる。
  - CRP 30 mg/L 超
  - 登録前 1 週間以内に、疾患に起因する発熱エピソードが 1 回以上生じた（発熱の定義：疾患に起因する 38.0°C 以上の体温）。
- 登録前 3 日間以上にわたりプレドニゾロン換算で 1 mg/kg/日相当以下（最大 60 mg/日）の薬剤を安定した用量で経口投与されている場合には、基礎治療として認める。

- MTX は、登録前 4 週間以上にわたり安定した用量（20 mg/m^2/週以下）で投与されている場合には、基礎治療として認める。

コア期の主な除外基準

- アナキンラ又はその他のインターロイキン-1（IL-1）阻害薬（カナキヌマブ以外）を用いた治療を受けたことがある又は現在受けている患者。カナキヌマブによる前治療については、有効性の欠如以外の理由で中止されており、かつ 130 日以上の休薬期間が経過している場合には認める。効果不十分又は治療抵抗性のためカナキヌマブを中止した患者については本試験への登録は認められない。
- 登録前 72 時間（3 日）以内のグルココルチコイドの関節内、筋肉内若しくは静脈内投与、又は登録前 4 週間以内の免疫グロブリンの静脈内投与の治療を受けた患者
- 登録前 4 週間以内の MAS の病歴がある患者又は登録前 4 週間以内に MAS と診断された患者

2.5.4.1.1.3 用法・用量及び投与期間

用法・用量

- アナキンラ：用量は実際の体重（kg 単位の小数点以下四捨五入）に基づいて調節し、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。無作為割付けから投与 4 週間後にアナキンラに対する反応を評価した。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節できることとし、最大用量を 200 mg/日として 4 mg/kg/日まで増量するか、又はアナキンラの投与継続について治験責任医師が再検討することとした。
- プラセボ：アナキンラの用量に相当する量のプラセボを 1 日 1 回皮下投与した。

投与期間

Week 26 来院までのデータを含めた中間解析では、治験薬の投与期間は、コア期の無作為化二重盲検期間でアナキンラ又はプラセボを 2 週間投与、コア期の非盲検投与期間でアナキンラを 24 週間投与し、計 26 週間であった。コア期の全データを含めた最終解析では、治験薬の投与期間は、無作為化二重盲検期間に 52 週間の非盲検投与期間を加えた計 54 週間であった。

2.5.4.1.1.4 試験の目的及び有効性の評価項目

本項では、本試験のコア期の有効性の目的及び評価項目を示す。なお、本申請では、Week 26 来院までのデータを含めた中間解析及びコア期の全データを含めた最終解析の結果を示した。

2.5.4.1.1.4.1 主要目的、主要評価項目及び主要目的を裏付ける副次評価項目

主要目的

日本人のスチル病患者に対するアナキンラの有効性をプラセボと比較して示すこと

主要評価項目

- 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 来院における ACR30 反応

ACR30 反応は、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%以上の改善が認められ、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。

- 医師による疾患活動性の全般的評価［視覚的アナログ尺度（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 被験者には小児健康評価質問票（CHAQ）、AOSD 被験者にはスタンフォード健康評価質問票（SHAQ）］
- CRP（mg/L）

発熱は疾患により体温が 38.0°C 以上になることと定義した。活動性関節炎は腫脹がみられる関節と定義した。腫脹がみられない場合は、運動痛又は奇形によらない圧痛を伴う関節可動域の制限と定義した。

ACR30 は関節炎の試験で確立された評価項目であり（Giannini et al. 1997、Ruperto et al. 1998、Felson et al. 1993、Felson et al. 1995）、「過去 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない」を主要評価項目に追加することにより、スチル病の臨床症状の改善をより適切に確認することが可能となる（DeWitt et al. 2012）。また、CARRA により、sJIA 患者を対象とする治療成績研究では発熱を追加した ACR30 が推奨されており、sJIA 患者を対象としたカナキヌマブ及びトシリズマブの検証的試験でも使用されている。ACR30 は年齢の影響を受けないため、成人集団での治療成績の検討にも十分に適している。患者による健康評価をより適切に反映させるため、小児患者では CHAQ、成人患者では SHAQ を使用した。

主要な関心のある臨床的疑問は、活動性スチル病と診断された日本人患者を対象として、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 来院における ACR30 反応を達成した被験者の割合に対する、プラセボと比較したアナキンラの効果とした。

主要な estimand は、主要評価項目の定義に中間事象を組み込むことで正当化された。主要な estimand の構成要素を以下に示す。

対象集団	生後 8 ヵ月以上、体重 10 kg 以上の日本人で、以下の診断基準に従って活動性スチル病と診断された患者 • 発症時に 16 歳未満の場合は国際リウマチ学会（ILAR）による基準の改訂版、すなわち CARRA 基準に従う。 • 発症時に 16 歳以上の場合は山口の基準に従う。

治療	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/日を 1 日 1 回皮下投与 対応するプラセボ：1 日 1 回皮下投与
変数	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 来院における ACR30 反応
中間事象に対するストラテジー	Week 2 来院前に治験薬の投与を中止した被験者は、ACR30 のノンレスポンダーとすることとした（複合変数ストラテジー）。 無作為化二重盲検期間でレスキュー基準を満たした被験者は、直ちにコア期の非盲検投与期間へ移行させ、ACR30 のノンレスポンダーとすることとした（複合変数ストラテジー）。 Week 2 来院前に併用禁止薬の使用を開始した被験者は、ACR30 のノンレスポンダーとすることとした（複合変数ストラテジー）。
要約尺度	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 来院における ACR30 反応率のアナキンラ群とプラセボ群の差

主要目的を裏付ける副次評価項目

- Week 2 来院前の 7 日間に発熱がないこと
- Week 2 来院前の 7 日間に発疹がないこと
- Week 2 来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR50、ACR70 及び ACR90 反応
- 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 2 来院までの変化
- 患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 2 来院までの変化
- 患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 2 来院までの変化

2.5.4.1.1.4.2 無作為化二重盲検期間の副次目的及び副次評価項目

副次目的：スチル病における炎症の軽減に対するアナキンラの有効性をプラセボと比較して示すこと

副次評価項目：

- CRP、フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数のベースラインから Week 2 来院までの変化

副次目的：スチル病に対するアナキンラの有効性が早期に発現することをプラセボと比較して示すこと

副次評価項目：

- Week 1 来院の評価来院前 24 時間に発熱がないこと
- Week 1 来院の評価来院前 24 時間に発疹がないこと
- Week 1 来院の評価来院前 24 時間における発熱を伴わない ACR30、ACR50 及び ACR70 反応
- 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1 来院までの変化
- 患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1 来院までの変化

- 患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1 来院までの変化
- 腫脹関節数のベースラインから Week 1 来院までの変化
- 圧痛関節数のベースラインから Week 1 来院までの変化
- CRP、フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数のベースラインから Week 1 来院までの変化

副次目的：アナキンラ群とプラセボ群の患者間で健康状態を比較評価すること

副次評価項目：

- EuroQol-5 Dimension-Youth Version（EQ-5D-Y）代理人版（4～7 歳）、EQ-5D-Y（8～15 歳）及び EuroQol-5 Dimension-3-Level（EQ-5D-3L）（16 歳以上）のベースラインから Week 2 来院までの変化

2.5.4.1.1.4.3　非盲検投与期間の副次目的及び副次評価項目

副次目的：Week 4 から Week 54 来院までのスチル病に対するアナキンラの有効性を評価すること

副次評価項目：

- 来院前の 7 日間に発熱がないこと
- 来院前の 7 日間に発疹がないこと
- 来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応
- 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化
- 患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化
- 患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化
- 腫脹関節数のベースラインからの変化
- 圧痛関節数のベースラインからの変化
- CRP、フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数のベースラインからの変化

副次目的：疾患活動性なしの達成を評価すること

副次評価項目：

- Week 8 来院及びその後 Week 54 来院までの各来院日における疾患活動性なしの達成

副次目的：アナキンラを投与したスチル病患者の健康状態を評価すること

副次評価項目：

- EQ-5D-Y 代理人版（4～7 歳）、EQ-5D-Y（8～15 歳）及び EQ-5D-3L（16 歳以上）のベースラインから Week 4、8、12、16、20、26、34、44 及び 54 来院までの変化

副次目的：Week 2 来院で治験薬の効果がみられた患者を対象にアナキンラの持続的な有効性を評価すること

副次評価項目：

- Week 54 来院までの各来院前の 7 日間に発熱がない ACR30 反応

2.5.4.1.1.4.4　コア期の副次目的及び副次評価項目

副次目的：アナキンラを投与したスチル病患者における治験薬の投与中止の有無を評価すること

副次評価項目：

- 有効性の欠如又は疾患の進行によって治験薬投与を中止するまでの期間
- あらゆる理由によって治験薬投与を中止するまでの期間
- 治験薬投与を中止した被験者数

副次目的：アナキンラを投与したスチル病患者でグルココルチコイドの漸減を評価すること

副次評価項目：

- グルココルチコイドの漸減の開始時期
- グルココルチコイドを漸減している被験者におけるグルココルチコイド用量のベースラインから Week 12、34 及び 54 来院までの減少率
- Week 54 来院までのグルココルチコイドの投与中止

2.5.4.1.1.5　有効性の解析

本申請では、データカットオフ日を 202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（コア期に組み入れた最後の被験者の Week 26 来院日）として、Week 26 来院までのデータを含めた中間解析の結果、及びデータカットオフ日を 202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（コア期を完了し、継続期に移行しなかった最後の被験者の Week 58 来院日）としてコア期完了時に実施した最終解析の結果を示した。最終解析の結果には、継続期に移行した 1 例の Week 54 来院までのデータ及びその他の被験者の Week 58 来院までのすべてのデータを含めた。

有効性の解析対象集団

コア期中に評価した主要評価項目及びその他すべての有効性変数の解析は、FAS を用いて実施した。FAS は、無作為化によって治験薬が割り付けられたすべての被験者から構成された。Intent to treat（ITT）の原則に従い、無作為化手順で割り付けられた治療に基づいて患者を解析した。

解析手法

本試験での主要な関心事項の比較は、無作為化二重盲検期間におけるアナキンラ群とプラセボ群間の比較とした。

主要評価項目の解析では、中間事象（Week 2 来院前に治験薬の投与を中止した場合、Week 2 来院前にレスキュー基準を満たした場合、Week 2 来院前に併用禁止薬の使用を開始した場合）が認められた被験者をノンレスポンダーとした。

主要評価項目に関する帰無仮説（H_0）及び対立仮説（H_A）を以下のように定義した。

- H_0：Week 2 で ACR30 反応が認められる確率は、プラセボ群と比較してアナキンラ群で高くない。
- H_A：Week 2 で ACR30 反応が認められる確率は、プラセボ群と比較してアナキンラ群で高い。

対立仮説に対する帰無仮説の検定は、片側有意水準 α=0.05 として、フィッシャーの正確確率検定を用いて解析した。各投与群で ACR30 反応が認められた被験者の割合、アナキンラ群とプラセボ群での反応率の差、対応する正確な 90%信頼区間（CI）及び統計的仮説検定の P 値を示した。

さらに、主要評価項目（主要な estimand）の頑健性を評価するために、3 つの感度分析が計画された。感度分析 1 では、Week 2 来院前に疾患の進行以外の理由で治験薬の投与を中止した被験者は ACR30 反応のノンレスポンダーとせず、Week 2 来院前に生じた治験薬の投与中止前の最後に実施した ACR30 の評価結果を用いて補完することとした。感度分析 2 では、Week 2 来院で実際に得られたデータのみを使用した。つまり、中間事象に関わらず欠測データを補完しないこととした。感度分析 3 は、ベースラインで ACR30 のコア要素が欠測している被験者がいる場合、その被験者を除外して実施することとした。

無作為化二重盲検期間（2 週間）でアナキンラ群とプラセボ群間で比較した 2 値の副次評価項目は、主要評価項目と同様の方法で、正確な統計学的手法を用いて解析した。無作為化二重盲検期間でアナキンラ群とプラセボ群間で比較した連続副次評価項目は、Wilcoxon スコアに基づく正確な順位検定を用いて解析し、投与群間差として Hodges-Lehmann 推定量を示した。

コア期の非盲検投与に関連する副次評価項目は、記述統計量を用いて評価した。各評価項目の結果は、非盲検期にアナキンラを投与されたすべての被験者のデータを無作為化二重盲検期間の投与群ごと及びその合計で示した。なお、非盲検投与期間の副次評価項目は、非盲検投与期間に移行した被験者（14 例）を母数として割合を算出した。

2.5.4.1.2 Sobi.ANAKIN-301 試験（海外第 3 相試験）

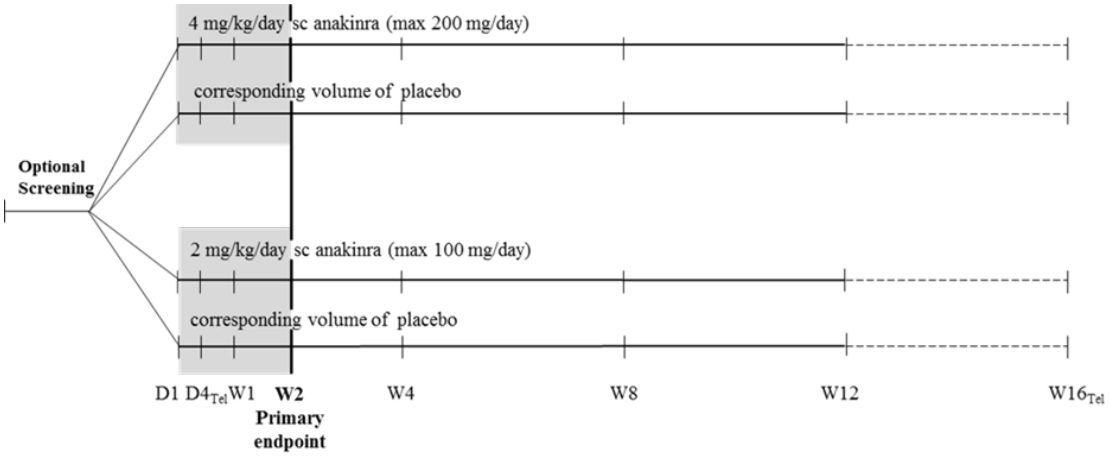
試験の標題

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

2.5.4.1.2.1 試験デザインの概略

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（図 2.5-6）。

図 2.5-6 試験デザイン（Sobi.ANAKIN-301 試験）



略語：D＝Day、Tel＝ 電話による追跡調査、sc＝ 皮下投与、W＝Week
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Figure 9.1

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。

主要評価項目の評価には被験者が Week 2 来院まで本試験を継続している必要があったが、被験者は本試験期間中、有効性の欠如及び疾患の進行などの理由により、いつでも治験薬の投与を中止することが可能であった。症候性の漿膜炎又は 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の 30%を超える増悪と定義される再燃が認められた被験者については、治験薬の投与を中止することとし、投与中止理由を「疾患の進行」とした。

2.5.4.1.2.2 試験対象集団

主な選択基準

- 体重 10 kg 以上の男性及び女性患者
- 以下の診断基準に従ってスチル病と診断された患者
  - 発症時に 16 歳未満の場合、ILAR による基準の改訂版（Petty et al. 2004）、すなわち sJIA に関する CARRA 基準に従う。
  - 発症時に 16 歳以上の場合、AOSD に関する山口の基準（Yamaguchi et al. 1992）に従う。
- グルココルチコイドの投与を受けている場合は、無作為化前 1 週間以上にわたり安定した用量［1 mg/kg/日以下（最大 60 mg/日）］で投与されている患者
- MTX の投与を受けている場合は、無作為化前 8 週間以上にわたり安定した用量（20 mg/m^2/週以下）で投与されている患者。前治療として MTX の投与を受けていた場合は、無作為化の 4 週間以上前に投与が中止されている患者
- 以下の 3 つの徴候及び症状により活動性疾患であることが確認された患者
  - 活動性関節炎が 1 関節以上にみられる。
  - CRP 30 mg/L 超
  - 無作為化前 1 週間以内に、疾患に起因する発熱エピソードが 1 回以上生じた（発熱の定義：疾患に起因する 38.0°C 以上の体温）。

主な除外基準

- 無作為化の 6 ヵ月超前にスチル病と診断された患者
- アナキンラ、カナキヌマブ又はその他の IL-1 阻害薬を用いた治療を受けたことがある又は現在受けている患者
- 無作為化前 4 週間以内の、グルココルチコイドの関節内、筋肉内若しくは静脈内投与又は免疫グロブリンの静脈内投与を受けた患者
- 無作為化前 2 ヵ月以内に MAS と診断された患者

2.5.4.1.2.3 用法・用量及び投与期間

用法・用量

- アナキンラ：2 又は 4 mg/kg/日（それぞれ最大 100 又は 200 mg/日）を 1 日 1 回皮下投与。用量は実際の体重（kg 単位の小数点以下四捨五入）に基づいて調節し、全投与期間で一定とした。
- プラセボ：アナキンラの 2 用量のうちいずれかに相当する量を 1 日 1 回皮下投与。

投与期間

アナキンラ及びプラセボのいずれでも 12 週間

2.5.4.1.2.4 試験の目的及び有効性の評価項目

本項では、本試験の有効性の目的及び評価項目を示す。

2.5.4.1.2.4.1 主要目的、主要評価項目及び主要目的を裏付ける副次評価項目

主要目的

発熱を伴わない ACR30 反応を評価することにより、スチル病に対するアナキンラの有効性をプラセボと比較して示すこと

主要評価項目

- Week 2 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
  本試験で使用した ACR30 反応の定義は Sobi.ANAKIN-303 試験で使用した定義と同じである（2.5.4.1.1.4.1 項）。

主要目的を裏付ける副次評価項目

- Week 1 前の 24 時間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 1 時点の ACR30 反応
- Week 1 前の 24 時間及び Week 2 前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 1 及び 2 時点の ACR50、ACR70 及び ACR90 反応
- Week 1 及び 2 時点の ACR コアセット 6 項目における反応。反応は、ベースラインから 30%、50%、70%及び 90%以上の改善と定義した。
- Week 2 前の 7 日間に発熱がないこと

2.5.4.1.2.4.2 主要な副次目的及び主要な副次評価項目

主要な副次目的

スチル病に対するアナキンラの有効性が早期に発現することをプラセボと比較して示すこと

主要な副次評価項目

- Week 1 前の 24 時間に発熱がないこと
- 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1 までの変化
- 患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1 までの変化
- CRP のベースラインから Week 1 までの変化

2.5.4.1.2.4.3 有効性の副次目的及び副次評価項目

有効性の副次目的：Week 2 時点で ACR コアセット基準に基づく 30%以上の改善を達成した被験者を対象にアナキンラの持続的な有効性をプラセボと比較して評価すること

有効性の副次評価項目：

- Week 2 時点と比較した Week 4、8 及び 12 時点の発熱を伴わない ACR 反応の持続性

有効性の副次目的：12 週間の投与期間でのアナキンラの有効性をプラセボと比較して評価すること

有効性の副次評価項目：

- Week 1 前の 24 時間又は Week 2、4、8 及び 12 来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 又は ACR90 反応
- Week 1 前の 24 時間又は Week 2、4、8 及び 12 前の 7 日間に発疹がないこと
- CRP、ヘモグロビン、血小板数及びフェリチンのベースラインから Week 1、2、4、8 及び 12 までの変化
- 患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1、2、4、8 及び 12 までの変化
- Week 12 時点の疾患活動性なし
- Juvenile arthritis disease activity score 27 joint（JADAS27）のベースラインから Week 2 及び 12 までの変化

有効性の副次目的：アナキンラ投与を中止するまでの期間をプラセボと比較して評価すること

有効性の副次評価項目：

- あらゆる理由によって治験薬投与を中止するまでの期間
- 有効性の欠如又は疾患の進行によって治験薬投与を中止するまでの期間

有効性の副次目的：アナキンラ及びプラセボを投与した被験者でグルココルチコイドの漸減を評価すること

有効性の副次評価項目：

- Week 12 時点でグルココルチコイドの漸減を開始している被験者数
- ベースラインから Week 12 までにグルココルチコイド用量を 50%以上減量した被験者数
- グルココルチコイド用量のベースラインから Week 12 までの減少率

有効性の副次目的：アナキンラの用量別（アナキンラ 2 及び 4 mg/kg/日）に有効性を評価すること

有効性の副次評価項目：

- アナキンラの用量別（アナキンラ 2 及び 4 mg/kg/日）に有効性を評価することを目的とした評価項目（上述の有効性の評価項目と同じ）

2.5.4.1.2.5 有効性の解析

有効性の解析対象集団

アナキンラの有効性は、mITT 解析対象集団を対象に評価した。mITT 解析対象集団は、主要評価項目及び有効性の副次評価項目の主要な解析対象集団である。本解析対象集団は、治験薬の投与を受けなかった被験者又は ILAR による基準の改訂版（Petty et al. 2004）若しくは山口の基準（Yamaguchi et al. 1992）に準拠した、主要な疾患特異的な組入れ基準を満たさなかった被験者を除く、無作為化されたすべての被験者から構成された。

解析手法

本試験での主要な関心事項の比較は、アナキンラ群（2 mg/kg/日と 4 mg/kg/日の合計）とプラセボ群間の比較とした。被験者数が少なかったため、小児及び成人別並びにアナキンラの用量別の有効性の解析は実施しなかった。

主要評価項目は 2 値データの正確な統計的手法を用いて解析した。各投与群で ACR30 反応が認められた被験者の割合、アナキンラ群とプラセボ群での反応率の差、対応する正確な 95% CI 及びフィッシャーの正確確率検定の P 値を示した。主要評価項目を含む主要目的に関連するすべての評価項目の解析では、Week 2 前に治験薬の投与を中止した被験者をノンレスポンダーとして扱った。ACR30 のいずれかの要素に関する情報が欠落している被験者については、当該要素を変化なしとして扱った。発熱に関する情報が欠落している被験者については、発熱が認められるものとして扱った。ただし、ACR30 の感度分析では、Week 2 前に疾患の進行以外の理由で治験薬の投与を中止した被験者については、ノンレスポンダーとして扱わず、ACR30 反応に関わらず Week 2 時点の実際の反応データを含めた。

主要な副次評価項目である Week 1 前の 24 時間に発熱がないことは、2 値データの正確な統計的手法を用いて解析した。Week 1 前の 24 時間の発熱に関する情報が欠落している被験者については、発熱が認められるものとして扱った。各投与群で発熱が認められない被験者の割合、アナキンラ群とプラセボ群での発熱が認められない被験者の割合の差、差の 95% CI 及びフィッシャーの正確確率検定の P 値を示した。主要な連続副次評価項目は、ノンパラメトリック法を用いて解析した。各評価項目の投与群間の比較では、ベースラインスコアからの変化の推定差（Hodges-Lehmann 推定量）、Wilcoxon 順位統計量に基づく関連する 95% CI 及び Wilcoxon-Mann-Whitney 検定の P 値を示した。

2.5.4.1.3 990758 試験（海外第 2 相試験）

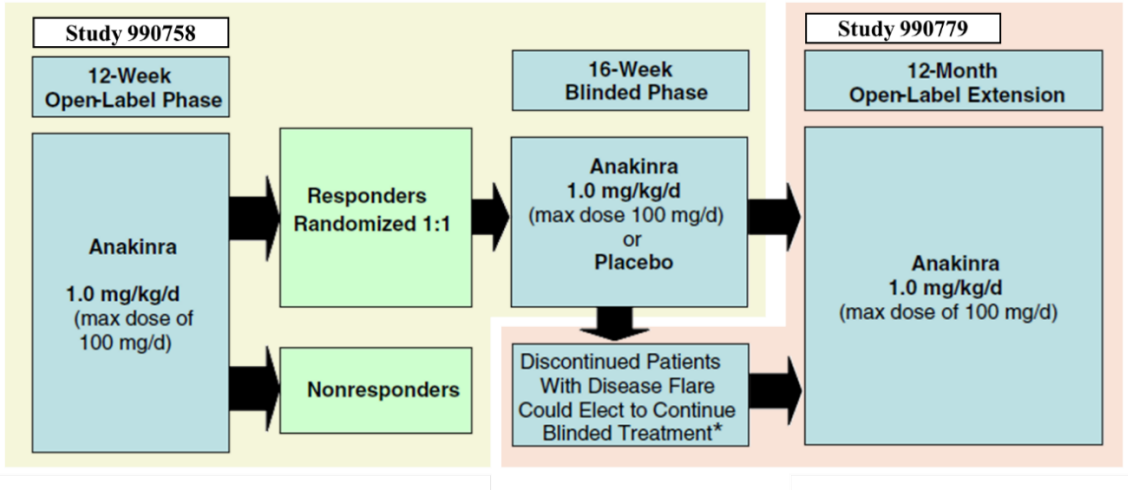
試験の標題

多関節型若年性関節リウマチ患者を対象として r-methuIL-1ra（アナキンラ）1 日 1 回皮下投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討する、非盲検導入期を設定した無作為化、盲検化、プラセボ対照、多施設共同試験

2.5.4.1.3.1　試験デザインの概略

990758/990779 試験は、sJIA と診断された患者を含む JIA 患者を対象とした、前向き、多施設共同試験であった。本試験は 12 週間の非盲検導入期［アナキンラ 1 mg/kg/日（最大 100 mg/日）投与］及び非盲検導入期でレスポンダーであった被験者を対象とした 16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期（990758 試験）、並びに 12 ヵ月間の非盲検継続期（990779 試験）で構成された。本試験デザインの概要を図 2.5-7 に示す。

図 2.5-7　試験デザイン（990758/990779 試験）



Abbreviations: d = Day.
*Patients switched treatment arms if they elected to continue.
Source: Ilowite et al. 2009 Fig. 1 (modified)

990758 試験では、JRA コアセット基準を用いて 12 週間の非盲検導入期におけるアナキンラの有効性を評価し、それに続く 16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期へ移行させるレスポンダーを選択した。12 週間の非盲検導入期でアナキンラを投与され、JRA コアセット基準に基づくレスポンダーであった被験者を 16 週間の二重盲検プラセボ対照期に移行させ、アナキンラ投与を継続する群又はプラセボ投与に切り替える群のいずれかに無作為に割り付けた。無作為化二重盲検プラセボ対照期では、再燃が認められた被験者の割合で疾患活動性を評価した。990758 試験の二重盲検プラセボ対照期を完了又は再燃のために中止し継続試験への参加を選択した被験者は、12 ヵ月間の非盲検継続期（990779 試験）に移行した。

2.5.4.1.3.2　試験対象集団

非盲検導入期の主な選択基準

- 2～17 歳の男性又は女性患者
- 体重が 10 kg 以上の患者

- 多関節型、少関節型又は全身型の JRA を有している患者
- 基礎治療としてアナキンラ投与開始前 6 週間以上にわたり安定した用量（10 mg/m^2/週以上 40 mg/週以下）で MTX が投与されている患者で、試験期間中も安定した用量で MTX が投与される患者（アナキンラ投与開始前の 6 週間に MTX 又は他の DMARD を投与されていない被験者も本試験への参加を可能としたが、試験期間中に MTX の投与を開始することは不可とした）
- アナキンラの初回投与前 4 週間以内に他の生物学的製剤（エタネルセプト、インフリキシマブなど）を投与していない患者

無作為化二重盲検プラセボ対照期の選択基準

- 非盲検導入期を完了し、JRA コアセット基準に基づくレスポンダーであった被験者

主な除外基準

- スクリーニング時に全身性疾患の症状（間欠熱、発疹、肝脾腫大、心膜炎）を有する患者
- MTX 以外の DMARD を投与している患者
- 4 週間以内に関節内又はグルココルチコイドの全身投与を受けた患者

2.5.4.1.3.3 用法・用量及び投与期間

用法・用量

アナキンラ 1 mg/kg/日（最大 100 mg/日）又はプラセボを 1 日 1 回皮下投与した。

投与期間

非盲検導入期でアナキンラを 12 週間投与、無作為化二重盲検プラセボ対照期でアナキンラ又はプラセボを 16 週間投与し、計 28 週間であった。

2.5.4.1.3.4 試験の目的及び有効性の評価項目

本試験の主要目的は、JIA［本試験が実施された頃は若年性関節リウマチ（JRA）の用語が使用されていた］患者におけるアナキンラの安全性を評価することであった。

有効性の主要評価項目

- 16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期で疾患の再燃が認められた被験者の割合

再燃の定義を以下に示す。

(1) JRA コアセット基準の 6 項目のうち 3 項目以上で 30%以上の増悪が認められ、改善が認められる項目が 1 項目以下

(2) 活動性関節炎がみられる関節 2 ヵ所以上の変化、又は全般的評価若しくは VAS のいずれかで 2 単位以上（0～10 の評価スケールに基づく）の増悪が認められる

有効性の副次評価項目

- 16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期での無作為化から疾患の再燃までの時間
- JRA コアセットの各構成要素の Week 12 から Week 28 までの変化

なお、これらの副次評価項目については、sJIA 患者を対象とした部分集団解析の結果は得られていない。

2.5.4.1.3.5 有効性の解析

有効性解析で十分な検出力（80%以上）を有する上で必要な組入れ例数が達成されなかったため、本試験の主要目的はアナキンラの有効性ではなく安全性を評価することに変更されたが、有効性の解析は実施された。

990758 試験の継続試験である 990779 試験（12 ヵ月間の非盲検継続期）はアナキンラの長期安全性のみを評価することを目的としてデザインされた試験であったため、990779 試験では有効性の解析は実施されなかった。このため、2.5.4.4 項では sJIA と診断された被験者について、990758 試験の有効性データを示した。CRP 値及び ESR については、Sobi 社が実施した事後解析の結果を示した。

2.5.4.2 被験者の内訳

2.5.4.2.1 Sobi.ANAKIN-303 試験

本試験では 17 例をスクリーニングした。このうち 2 例がスクリーニングで脱落、15 例がスクリーニングを完了した。

無作為化二重盲検期間では、スクリーニングを完了した 15 例をアナキンラ群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け治験薬を投与した（アナキンラ群 8 例、プラセボ群 7 例）。これら 15 例を有効性の解析対象集団である FAS に含めた。このうち、プラセボ群の 1 例は、無作為化二重盲検期間中に同意撤回により試験を中止した。また、プラセボ群の別の 1 例は、無作為化二重盲検期間中にレスキュー基準に該当したため、無作為化二重盲検期間を中止して直ちに非盲検投与期間に移行した。

レスキュー基準に該当したプラセボ群の 1 例を含む 14 例は非盲検投与期間を開始した。このうち、Week 26 時点で試験を継続していた被験者は 12 例、試験を中止していた被験者は 2 例であった。試験中止理由は、有害事象［PT：スチル病（医師記載用語：AOSD の再発）］及び有効性の欠如（各 1 例）であった。

本試験の計画では、無作為化例数を 15 例、アナキンラ群とプラセボ群の比を 2:1 とし、スチル病の発症年齢が 16 歳未満（sJIA）及び 16 歳以上（AOSD）の被験者がそれぞれ 1/3 以上とな

るよう本試験をデザインしていた。しかし、割付けシステムの設定エラーのため、意図していた2:1 の割付け比ではなく、1:1 に近い割付け比が誤って適用された。盲検性は完全に維持されたため、本エラーにより生じたバイアスはなかった。盲検性は計画されていた中間解析のデータベースロックまで維持された。

非盲検投与期間でアナキンラを投与された 14 例のうち、5 例が試験を中止し、9 例が非盲検投与期間を完了した。試験中止理由は、有害事象（3 例）及び有効性の欠如（2 例）であり、このうち有害事象による中止 2 例及び有効性の欠如による中止 1 例が Week 26 以降の中止であった。非盲検投与期間を完了した 9 例のうち 1 例が継続期に移行した。8 例は安全性追跡調査を実施し、継続期には移行せず試験を完了した。Week 26 来院後に試験中止理由となった有害事象は血球貪食性リンパ組織球症（医師記載用語：MAS）及びスチル病（医師記載用語：sJIA の再発）（各 1 例）であった。

2.5.4.2.2 Sobi.ANAKIN-301 試験

本試験ではスチル病患者 81 例を組み入れる計画であったが、患者の組入れがなかなか進まなかったため、本試験は早期に終了した。本試験の開始から 1 年 5 ヵ月後までに、13 例がアナキンラ群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられた（アナキンラ群 7 例、プラセボ群 6 例）。このうち誤って無作為化されたアナキンラ群の 1 例（選択基準の CRP 30 mg/L 超による活動性疾患に不適合）には治験薬が投与されず、残りの 12 例に治験薬が投与された（アナキンラ群 6 例、プラセボ群 6 例）。アナキンラ群 6 例の内訳は、2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）投与が 2 例、4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）投与が 4 例であった。治験薬の投与を受けた 12 例のうち、プラセボ群に無作為化された 1 例は、スチル病ではなくリンパ腫（PT：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）に罹患していることが判明し、主要な疾患特異的な組入れ基準を満たさなかった被験者として、有効性の解析対象集団である mITT 解析対象集団から除外された。mITT 解析対象集団は、アナキンラ群 6 例（16 歳未満 5 例、16 歳以上 1 例）及びプラセボ群 5 例（16 歳未満 3 例、16 歳以上 2 例）の計 11 例で構成された。

アナキンラ群の全 6 例は 12 週間の投与を完了したが、プラセボ群では投与を完了した被験者はいなかった［投与中止理由：有害事象（PT：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）1 例、有効性の欠如 2 例、疾患の進行 2 例、被験者による同意撤回 1 例)］。

2.5.4.2.3 990758 試験

990758 試験の非盲検導入期に JIA 患者 86 例が組み入れられ、このうち 15 例は sJIA と診断された患者であった。86 例中 50 例（このうち sJIA と診断された被験者では 15 例中 11 例）が非盲検導入期を完了し無作為化二重盲検プラセボ対照期に移行した。無作為化二重盲検プラセボ対照期を完了又は再燃のために中止し継続試験への参加を選択した 44 例（このうち sJIA と診断された被験者は 10 例）が安全性のみを評価する 12 ヵ月間の非盲検継続期（990779 試験）に移行した。

2.5.4.3 被験者の疾患特性

本項では被験者の疾患特性を示す。被験者の人口統計学的特性については 2.5.5.3 項に示す。

2.5.4.3.1 Sobi.ANAKIN-303 試験

本試験はスチル病患者（sJIA 及び AOSD）を対象とした試験であった。sJIA 患者 5 例［33.3%（アナキンラ群 4 例、プラセボ群 1 例)］及び AOSD 患者 10 例［66.7%（アナキンラ群 4 例、プラセボ群 6 例)］が FAS に含まれた。

スチル病の罹病期間の中央値（範囲）は、アナキンラ群で 10.5 日（1～153 日)、プラセボ群で 7.0 日（−5～330 日）であった（プラセボ群で罹病期間が「−5 日」の被験者は、疾患発症 24 日後に本試験に登録され、無作為化される 1 日前に AOSD と診断された)。罹病期間が 28 日を超える被験者はアナキンラ群で 2 例（144 日及び 153 日)、プラセボ群で 1 例（330 日）であり、残りの 12 例では罹病期間が−5～28 日であったため、罹病期間が短かった被験者が多かった。なお、罹病期間が 330 日であったプラセボ群の被験者は、無作為化二重盲検期間で同意撤回により治験薬の投与を中止したため、本試験でアナキンラの投与を受けなかった。

組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていた被験者は 15 例中 8 例（53.3%）（アナキンラ群及びプラセボ群で各 4 例)、受けていなかった被験者は 7 例（46.7%）（アナキンラ群 4 例、プラセボ群 3 例）であった。MTX の投与を受けていた被験者はいなかった。

2.5.4.3.2 Sobi.ANAKIN-301 試験

本試験はスチル病患者（sJIA 及び AOSD）を対象とした試験であった。sJIA 患者 8 例［72.7%（アナキンラ群 5 例、プラセボ群 3 例)］及び AOSD 患者 3 例［27.3%（アナキンラ群 1 例、プラセボ群 2 例)］が mITT 解析対象集団に含まれた。

スチル病の罹病期間の中央値（範囲）は、アナキンラ群で 7.0 日（1～65 日)、プラセボ群で 2.0 日（1～4 日）であった。本試験では、無作為化の 6 ヵ月超前にスチル病と診断された患者は除外されていた。

組入れ時にグルココルチコイドの全身投与及び MTX の投与を受けていた被験者はいなかった。

2.5.4.3.3 990758 試験

本試験は JIA（小児）患者 86 例を対象とした試験であり、このうち sJIA と診断された被験者は 15 例であった。

sJIA 被験者の罹病期間の平均値（標準偏差）は 5.3 年（3.34 年）であり、罹病期間が長い被験者が組み入れられた。

組入れ前の罹病期間が長く、ほとんどの被験者が前治療として標準治療を 1 回以上受けていた［グルココルチコイド及び MTX の使用歴のある被験者は各 14 例（93%)］。

2.5.4.4 有効性の結果

2.5.4.4.1 有効性の主要評価項目

2.5.4.4.1.1 Sobi.ANAKIN-303 試験

本試験の主要評価項目は、Week 2 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 反応であった（2.5.4.1.1.4.1 項）。

発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応は、アナキンラ群で 8 例中 7 例、プラセボ群で 7 例中 1 例に認められた。投与群間差は 73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）、P 値は 0.009 であり、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（表 2.5-4）。本主要評価項目の結果は、2 つの感度分析の結果からも裏付けられた。いずれの感度分析でも、アナキンラ群及びプラセボ群の発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応率は主解析の結果と同じであった（表 2.5-5）。ベースラインで ACR30 の要素が欠測している被験者がいる場合に実施することとなっていた感度分析 3 は、該当する被験者がいなかったため実施しなかった。

表 2.5-4 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応［Sobi.ANAKIN-303 試験（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。
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
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 11-1

表 2.5-5 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応（感度分析 1、感度分析 2）［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
感度分析 1		
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	-
感度分析 2		
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。
感度分析 1 は、Week 2 来院前に疾患の進行以外の理由で治験薬の投与を中止した被験者の ACR30 反応のデータを含む。
感度分析 2 は、Week 2 来院で実際に得られたデータのみを使用。
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
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.2.1-2, Table 14.2.1-3

sJIA 被験者を対象とした部分集団解析では、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応が認められた被験者は、プラセボ群では 1 例中 0 例（0.0%）であったのに対し、アナキンラ群では 4 例中 3 例（75.0%）であった［投与群間差：75.0%（90% CI：−34.4%～98.7%）］。AOSD 被験者を対象とした部分集団解析では、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応が認められた被験者は、プラセボ群では 6 例中 1 例（16.7%）であったのに対し、アナキンラ群では 4 例中 4 例（100.0%）であった［投与群間差：83.3%（90% CI：27.8%～99.1%）］。

ベースライン時の体重 50 kg 未満の被験者を対象とした部分集団解析では、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応が認められた被験者は、プラセボ群では 2 例中 0 例（0.0%）であったのに対し、アナキンラ群では 4 例中 3 例（75.0%）であった［投与群間差：75.0%（90% CI：−10.0%～98.7%）］。ベースライン時の体重 50 kg 以上の被験者を対象とした部分集団解析では、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応が認められた被験者は、プラセボ群では 5 例中 1 例（20.0%）であったのに対し、アナキンラ群では 4 例中 4 例（100.0%）であった［投与群間差：80.0%（90% CI：21.5%～99.0%）］。

男性の被験者を対象とした部分集団解析では、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応が認められた被験者は、アナキンラ群で 2 例中 2 例（100.0%）であった。プラセボ群では男性の被験者はいなかった。CI の算出はできなかった。女性の被験者を対象とした部分集団解析では、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応が認められた被験者は、プラセボ群では 7 例中 1 例（14.3%）であったのに対し、アナキンラ群では 6 例中 5 例（83.3%）であった［投与群間差：69.0%（90% CI：20.2%～93.9%）］。

組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別の部分集団解析の結果は 2.5.4.4.7 項に示す。

発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応の部分集団解析では、プラセボを投与された男性被験者がいなかったため男性被験者でのアナキンラとプラセボでの比較はできなかったが、それ以外の部分集団解析（2.5.4.4.7 項で記述した組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別での解析を含む）のいずれでも、アナキンラを投与された被験者で一貫した治療効果が認められた。

2.5.4.4.1.2 Sobi.ANAKIN-301 試験

本試験の主要評価項目は、Week 2 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 反応であった（2.5.4.1.2.4.1 項）。

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（表 2.5-6）。本主要評価項目の結果は、感度分析の結果からも裏付けられた（表 2.5-7）。

表 2.5-6 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。
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 11.1

表 2.5-7 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応（感度分析）
（疾患の進行以外の理由で治験薬の投与を中止した被験者の反応データを含む）
［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)	0.80	0.17, 0.99	0.0152
プラセボ	5	1 (20.0)			

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。

Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 11.2

2.5.4.4.1.3 990758 試験

本試験の有効性の主要評価項目は、16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期で疾患の再燃が認められた被験者の割合であった（2.5.4.1.3.4 項）。

990758 試験では、JRA コアセット基準を用いて 12 週間の非盲検導入期におけるアナキンラの有効性を評価し、それに続く 16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期へ移行させるレスポンダーを選択した。

レスポンダーは、以下の JRA コアセット基準 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから Week 12 までに 30%以上の改善が認められ、30%以上の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。

- 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
- 医師による JRA 活動性の評価
- 患者/親による JRA 活動性の評価
- CHAQ
- ESR

JRA コアセット基準に基づく 30%以上の改善は、欧州の JIA の治療薬臨床試験に関するガイドライン（2015 年 11 月 19 日、EMA/CHMP/239770/2014 Rev. 2）で示された評価項目と一致しており、ACR30 と類似していた。

非盲検導入期ではアナキンラ 1.0 mg/kg/日（最大 100 mg/日）が投与された。Week 12 時点で JRA コアセット基準に基づく 30%以上の改善を達成した sJIA 被験者（レスポンダー）は 15 例中 11 例（73.3%）であった。これら 11 例を無作為化二重盲検プラセボ対照期に移行させ、アナキンラ投与を継続する群（9 例）又はプラセボ投与に切り替える群（2 例）のいずれかに無作為に割り付けた。これらの 11 例を対象に、無作為化二重盲検プラセボ対照期の終了（Week 28）時点で再燃が認められた被験者の割合を評価した。再燃が認められた被験者は、アナキンラ群で 9 例中 2 例（22.2%）、プラセボ群で 2 例中 1 例（50.0%）であった。

2.5.4.4.2 主要目的を裏付ける副次評価項目

本項では、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験で設定された主要目的を裏付ける副次評価項目の結果をそれぞれ示す。990758 試験では主要目的を裏付ける副次評価項目は設定されていなかった。

2.5.4.4.2.1　Sobi.ANAKIN-303 試験

Week 2 来院前の 7 日間に発熱及び発疹がないこと、並びに発熱を伴わない Week 2 来院における ACR50、ACR70 及び ACR90 反応について投与群間で比較した結果を表 2.5-8 に示す。

Week 2 来院前の 7 日間に発熱がないこと

ベースラインで発熱が認められなかった被験者は、アナキンラ群で 8 例中 1 例（12.5%）、プラセボ群で 7 例中 2 例（28.6%）であった。Week 2 時点で発熱が認められなかった被験者は、プラセボ群では 1 例（14.3%）でベースラインから減少したのに対し、アナキンラ群では 7 例（87.5%）でベースラインから増加した。Week 2 時点で発熱が認められなかった被験者の割合の投与群間差は 73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）であった。

Week 2 来院前の 7 日間に発疹がないこと

ベースラインで発疹が認められなかった被験者は、アナキンラ群で 8 例中 3 例（37.5%）、プラセボ群で 7 例中 3 例（42.9%）であった。Week 2 時点で発疹が認められなかった被験者は、プラセボ群では 1 例（14.3%）でベースラインから減少したのに対し、アナキンラ群では 7 例（87.5%）でベースラインから増加した。発疹が認められなかった被験者の割合の投与群間差はは 73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）であった。

Week 2 来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR50 反応

Week 2 時点では、発熱を伴わない ACR50 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。発熱を伴わない ACR50 反応率の投与群間差は 73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）であった。

Week 2 来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR70 反応

Week 2 時点では、発熱を伴わない ACR70 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。発熱を伴わない ACR70 反応率の投与群間差は 73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）であった。

Week 2 来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR90 反応

Week 2 時点では、発熱を伴わない ACR90 反応は、アナキンラ群で 8 例中 5 例（62.5%）、プラセボ群で 7 例中 1 例（14.3%）に認められた。発熱を伴わない ACR90 反応率の投与群間差は 48.2%（90% CI：3.8%～80.4%）であった。

表 2.5-8　Week 2 来院前の 7 日間に発熱及び発疹がないこと、並びに発熱を伴わない Week 2 来院における ACR50、ACR70 及び ACR90 反応［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
発熱がないこと		

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
ベースライン[a]、例数（%）	1 (12.5)	2 (28.6)
Week 2[b]		
例数（%）	7 (87.5)	1 (14.3)
投与群間差［90% CI］[c]	73.2 [29.3, 94.8]	-
P 値[d]	0.009	-
発疹がないこと		
ベースライン[a]、例数（%）	3 (37.5)	3 (42.9)
Week 2[b]		
例数（%）	7 (87.5)	1 (14.3)
投与群間差［90% CI］[c]	73.2 [29.3, 94.8]	-
P 値[d]	0.009	-
発熱を伴わない ACR50 反応[e]		
Week 2		
例数（%）	7 (87.5)	1 (14.3)
投与群間差［90% CI］[c]	73.2 [29.3, 94.8]	-
P 値[d]	0.009	-
発熱を伴わない ACR70 反応[f]		
Week 2		
例数（%）	7 (87.5)	1 (14.3)
投与群間差［90% CI］[c]	73.2 [29.3, 94.8]	-
P 値[d]	0.009	-
発熱を伴わない ACR90 反応[f]		
Week 2		
例数（%）	5 (62.5)	1 (14.3)
投与群間差［90% CI］[c]	48.2 [3.8, 80.4]	-
P 値[d]	0.084	-

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
a) スクリーニング時にスチル病の診断のために収集された発熱及び発疹のデータ
b) Week 2 来院前の 7 日間
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
e) ACR50 反応は、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 50%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。
f) ACR70 及び ACR90 反応は、ACR50 反応の定義を適用したが、ベースラインからの改善率はそれぞれ 70%以上及び 90%以上とした（増悪率はいずれも 30%超）。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 11-2

全般的評価に関する 3 つの評価項目（VAS）のベースラインから Week 2 来院までの変化量について投与群間で比較した結果を表 2.5-9 に示す。

医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 2 までの変化

医師による疾患活動性の全般的評価に関する VAS スコア（VAS 0～100 mm）のベースラインから Week 2 までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−35.5、プラセボ群で−15.0 であった。投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は−17.5（90% CI：−46.0～13.0）であった。

患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 2 までの変化

患者/親による全身状態の全般的評価に関する VAS スコア（VAS 0～100 mm）のベースラインから Week 2 までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−34.5、プラセボ群で−27.0 であった。投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は−21.5（90% CI：−53.0～11.0）であった。

患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 2 までの変化

患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価に関する VAS スコア（VAS 0～100 mm）のベースラインから Week 2 までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−45.5、プラセボ群で−19.0 であった。投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は−19.5（90% CI：−60.0～10.0）であった。

表 2.5-9 全般的評価に関する 3 つの評価項目（VAS）のベースラインから Week 2 来院までの変化量［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）		
ベースライン		
例数	8	7
平均値（SD）	57.9 (24.7)	57.1 (22.7)
中央値	64.0	62.0
最小値、最大値	17, 90	30, 89
Week 2		
例数	8	7
平均値（SD）	18.6 (26.8)	32.9 (28.0)
中央値	7.0	16.0
最小値、最大値	0, 75	3, 72
ベースラインから Week 2 来院までの変化量		
例数	8	7
平均値（SD）	-39.3 (32.5)	-24.3 (37.4)
中央値	-35.5	-15.0
最小値、最大値	-90, 10	-86, 22
投与群間差［90% CI］[a]	-17.5 [-46.0, 13.0]	-
P 値 [b]	0.198	-
患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）		

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
ベースライン		
例数	8	7
平均値（SD）	50.1 (32.3)	54.6 (17.8)
中央値	50.5	50.0
最小値、最大値	0, 99	32, 76
Week 2		
例数	8	7
平均値（SD）	12.9 (34.4)	38.3 (26.7)
中央値	0.0	35.0
最小値、最大値	0, 98	0, 71
ベースラインから Week 2 来院までの変化量		
例数	8	7
平均値（SD）	-37.3 (28.9)	-16.3 (33.5)
中央値	-34.5	-27.0
最小値、最大値	-80, 0	-50, 29
投与群間差［90% CI］[a]	-21.5 [-53.0, 11.0]	-
P 値 [b]	0.160	-
患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）		
ベースライン		
例数	8	7
平均値（SD）	58.1 (33.9)	56.9 (26.5)
中央値	66.0	65.0
最小値、最大値	0, 99	22, 100
Week 2		
例数	8	7
平均値（SD）	14.1 (30.3)	34.6 (27.5)
中央値	2.0	31.0
最小値、最大値	0, 88	0, 72
ベースラインから Week 2 来院までの変化量		
例数	8	7
平均値（SD）	-44.0 (36.3)	-22.3 (38.1)
中央値	-45.5	-19.0
最小値、最大値	-92, 0	-70, 38
投与群間差［90% CI］[a]	-19.5 [-60.0, 10.0]	-
P 値 [b]	0.221	-

略語：CI = 信頼区間、FAS = 最大の解析対象集団、SD = 標準偏差、VAS = 視覚的アナログ尺度

a) Wilcoxon スコアに基づく順位検定を用いた正確な 90% CI 及び投与群間差として Hodges-Lehmann 推定量を示した。

b) Wilcoxon 片側検定

Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 11-3

2.5.4.4.2.2 Sobi.ANAKIN-301 試験

Week 1 前の 24 時間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 1 時点の ACR30 反応

Week 1 時点では、発熱を伴わない ACR30 反応は、アナキンラ群で 6 例中 5 例（83.3%）、プラセボ群で 5 例中 3 例（60.0%）に認められた。発熱を伴わない ACR30 反応率の投与群間差は 0.23（95% CI：−0.39～0.74、P=0.5455）であった。

Week 1 前の 24 時間及び Week 2 前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 1 及び 2 時点の ACR50 反応

Week 2 時点では、発熱を伴わない ACR50 反応は、アナキンラ群ではすべての被験者で認められたが［6 例中 6 例（100.0%）］、プラセボ群では認められなかった［5 例中 0 例（0%）］。発熱を伴わない ACR50 反応率の投与群間差は 1.00（95% CI：0.42～1.00、P=0.0022）であった。

Week 1 時点では、発熱を伴わない ACR50 反応は、アナキンラ群で 6 例中 5 例（83.3%）、プラセボ群で 5 例中 2 例（40.0%）に認められた。発熱を伴わない ACR50 反応率の投与群間差は 0.43（95% CI：−0.21～0.86、P=0.2424）であった。

Week 1 前の 24 時間及び Week 2 前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 1 及び 2 時点の ACR70 反応

Week 2 時点では、発熱を伴わない ACR70 反応は、アナキンラ群ではすべての被験者で認められたが［6 例中 6 例（100.0%）］、プラセボ群では認められなかった［5 例中 0 例（0%）］。発熱を伴わない ACR70 反応率の投与群間差は 1.00（95% CI：0.42～1.00、P=0.0022）であった。

Week 1 時点では、発熱を伴わない ACR70 反応は、アナキンラ群では 6 例中 5 例（83.3%）で認められたが、プラセボ群では認められなかった［5 例中 0 例（0%）］。発熱を伴わない ACR70 反応率の投与群間差は 0.83（95% CI：0.24～1.00、P=0.0152）であった。

Week 1 前の 24 時間及び Week 2 前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 1 及び 2 時点の ACR90 反応

Week 2 時点では、発熱を伴わない ACR90 反応は、アナキンラ群では 6 例中 5 例（83.3%）で認められたが、プラセボ群では認められなかった［5 例中 0 例（0%）］。発熱を伴わない ACR90 反応率の投与群間差は 0.83（95% CI：0.24～1.00、P=0.0152）であった。

Week 1 時点では、発熱を伴わない ACR90 反応は、アナキンラ群では 6 例中 4 例（66.7%）で認められたが、プラセボ群では認められなかった［5 例中 0 例（0%）］。発熱を伴わない ACR90 反応率の投与群間差は 0.67（95% CI：0.07～0.96、P=0.0606）であった。

Week 1 及び 2 時点の ACR コアセット 6 項目における反応

反応は、ACR コアセット基準に基づくベースラインから 30%、50%、70%及び 90%以上の改善と定義し、Week 1 及び 2 時点の ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 の 6 つのコア要素にお

ける反応を評価した。Week 1 及び 2 時点の ACR30 の 6 つのコア要素の結果をそれぞれ表 2.5-11 及び表 2.5-10 に示す。

Week 1 及び 2 時点の CRP 反応率は、ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 のいずれでも、プラセボ群と比較してアナキンラ群で統計学的に有意に高かった［Week 1 及び 2 時点でベースラインから 30%以上の改善（95% CI：0.17～0.99、P=0.0152）、Week 1 時点でベースラインから 50%以上及び 70%以上の改善（95% CI：0.24～1.00、P=0.0152）、Week 2 時点でベースラインから 50%以上及び 70%以上の改善（95% CI：0.42～1.00、P=0.0022）、Week 1 及び 2 時点でベースラインから 90%以上の改善（95% CI：0.24～1.00、P=0.0152）］。

ACR の他のコア要素［医師による疾患活動性の全般的評価に関する VAS スコア、患者/親による全身状態の全般的評価に関する VAS スコア、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（CHAQ/SHAQ）］の反応率はいずれも、統計学的に有意ではないものの、プラセボ群と比較してアナキンラ群で数値的に高かった。

表 2.5-10　Week 2 時点の ACR30 の 6 つのコア要素の結果
［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］

ACR 要素	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
医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）	アナキンラ プラセボ	6 5	5 (83.3) 3 (60.0)	0.23	-0.39, 0.74	0.5455
患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）	アナキンラ プラセボ	6 4	6 (100.0) 2 (50.0)	0.50	-0.17, 0.93	0.1333
活動性関節炎がみられる関節の数	アナキンラ プラセボ	6 5	5 (83.3) 2 (40.0)	0.43	-0.21, 0.86	0.2424
動きが制限される関節の数	アナキンラ プラセボ	6 5	5 (83.3) 2 (40.0)	0.43	-0.21, 0.86	0.2424
身体機能の評価（CHAQ/SHAQ）	アナキンラ プラセボ	6 5	4 (66.7) 1 (20.0)	0.47	-0.17, 0.87	0.2424
CRP（mg/L）	アナキンラ プラセボ	6 5	6 (100.0) 1 (20.0)	0.80	0.17, 0.99	0.0152

略語：ACR＝ 米国リウマチ学会、CHAQ＝ 小児健康評価質問票、CI＝ 信頼区間、CRP＝C 反応性タンパク、mITT＝ 改変 Intent to treat、SHAQ＝ スタンフォード健康評価質問票、VAS＝ 視覚的アナログ尺度［0（疾患活動性なし又は非常に良好な状態）から 100（極めて重度の疾患活動性あり又は非常に不良な状態）］
a) 反応は各要素でのベースラインから 30%以上の改善と定義した。
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。
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 11.4

表 2.5-11 Week 1 時点の ACR30 の 6 つのコア要素の結果
［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］

ACR 要素	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
医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）	アナキンラ プラセボ	6 5	5 (83.3) 3 (60.0)	0.23	-0.39, 0.74	0.5455
患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）	アナキンラ プラセボ	6 4	5 (83.3) 1 (25.0)	0.58	-0.10, 0.94	0.1905
活動性関節炎がみられる関節の数	アナキンラ プラセボ	6 5	5 (83.3) 3 (60.0)	0.23	-0.39, 0.74	0.5455
動きが制限される関節の数	アナキンラ プラセボ	6 5	4 (66.7) 2 (40.0)	0.27	-0.37, 0.76	0.5671
身体機能の評価（CHAQ/SHAQ）	アナキンラ プラセボ	6 5	4 (66.7) 0	0.67	0.07, 0.96	0.0606
CRP（mg/L）	アナキンラ プラセボ	6 5	6 (100.0) 1 (20.0)	0.80	0.17, 0.99	0.0152

略語：ACR＝ 米国リウマチ学会、CHAQ＝ 小児健康評価質問票、CI＝ 信頼区間、CRP＝C 反応性タンパク、mITT＝ 改変 Intent to treat、SHAQ＝ スタンフォード健康評価質問票、VAS＝ 視覚的アナログ尺度［0（疾患活動性なし又は非常に良好な状態）から 100（極めて重度の疾患活動性あり又は非常に不良な状態）］
a) 反応は各要素でのベースラインから 30%以上の改善と定義した。
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。
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 14.2.1.11

Week 2 前の 7 日間に発熱がないこと

Week 2 前の 7 日間に発熱が認められなかった被験者は、プラセボ群ではいなかったのに対し［5 例中 0 例（0%）］、アナキンラ群ではすべての被験者［6 例中 6 例（100.0%）］で発熱が認められなかった。発熱が認められなかった被験者の割合の投与群間差（1.00）は統計学的に有意であった（95% CI：0.42～1.00、P=0.0022）。

2.5.4.4.3 炎症マーカー並びに発熱及び発疹がないこと

本項では、炎症マーカー（CRP、フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数）並びに発熱及び発疹がないことについて、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験の結果を示す（白血球数の結果は Sobi.ANAKIN-303 試験のみ）。なお、Week 1 時点の CRP の結果は本項に記載したが、その他の炎症マーカーの Week 1 時点の結果は、アナキンラの有効性の早期発現の結果として 2.5.4.4.5 項に示す。990758 試験については、Sobi 社が実施した事後解析（Statistical Report 990758）で得られた炎症マーカー（CRP 及び ESR）のデータを示す。また、補助データとして公表文献からの報告についても示す。

CRP（Sobi.ANAKIN-303 試験）

ベースライン時の CRP の中央値は、アナキンラ群で 57.20 mg/L、プラセボ群で 83.10 mg/L であった。Week 1 時点の CRP の中央値はアナキンラ群で 3.85 mg/L、プラセボ群で 46.90 mg/L であり、アナキンラ群で正常値（3 mg/L 以下）近くまで低下した。ベースラインから Week 1 までの変化量の中央値はそれぞれ−42.30 mg/L 及び−26.70 mg/L［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：−20.70 mg/L（90% CI：−78.70～1.90 mg/L）］であった。Week 2 時点の CRP の中央値はアナキンラ群でさらに低下して 1.80 mg/L となったが、プラセボ群では Week 1 時点からほぼ変わらず 45.10 mg/L であった。ベースラインから Week 2 までの変化量の中央値はそれぞれ−41.90 mg/L 及び−38.00 mg/L［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：−17.95 mg/L（90% CI：−70.40～31.50 mg/L）］であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群（8 例）では、Week 4 時点（7 例）の CRP の中央値は 1.50 mg/L であり、ベースライン（57.20 mg/L）から Week 4 までの変化量の中央値は−48.20 mg/L であった。Week 26 時点（6 例）では、CRP の中央値はさらに低下して 0.25 mg/L となり、ベースラインから Week 26 までの変化量の中央値は−56.63 mg/L であった。Week 54 時点（5 例）では、CRP の中央値は 0.25 mg/L であり、ベースラインから Week 54 までの変化量の中央値は−62.05 mg/L であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群（6 例）では、プラセボを投与されていた Week 2 時点（非盲検投与期間に移行しなかった 1 例を含む 7 例）の CRP の中央値は 45.10 mg/L であったが、アナキンラへの切替え後、Week 4 時点（6 例）の CRP の中央値は 2.00 mg/L に低下し、Week 2 時点のアナキンラ群での中央値（1.80 mg/L）と同程度であった。ベースライン（77.50 mg/L）から Week 4 までの変化量の中央値は−64.30 mg/L であった。Week 26（6 例）では、CRP の中央値はさらに低下して 0.75 mg/L となり、ベースラインから Week 26 までの変化量の中央値は−77.03 mg/L であった。Week 54 時点（4 例）では、CRP の中央値はさらに低下して 0.25 mg/L となり、ベースラインから Week 54 までの変化量の中央値は−76.98 mg/L であった。

Sobi.ANAKIN-303 試験の非盲検投与期間でアナキンラを投与された被験者全体（14 例）では、CRP の中央値及びベースラインからの変化量の中央値は、Week 12 時点（13 例）で 0.70 mg/L 及び−61.60 mg/L、Week 26 時点（12 例）で 0.48 mg/L 及び−66.63 mg/L、Week 54 時点（9 例）で 0.25 mg/L 及び−71.10 mg/L であった。

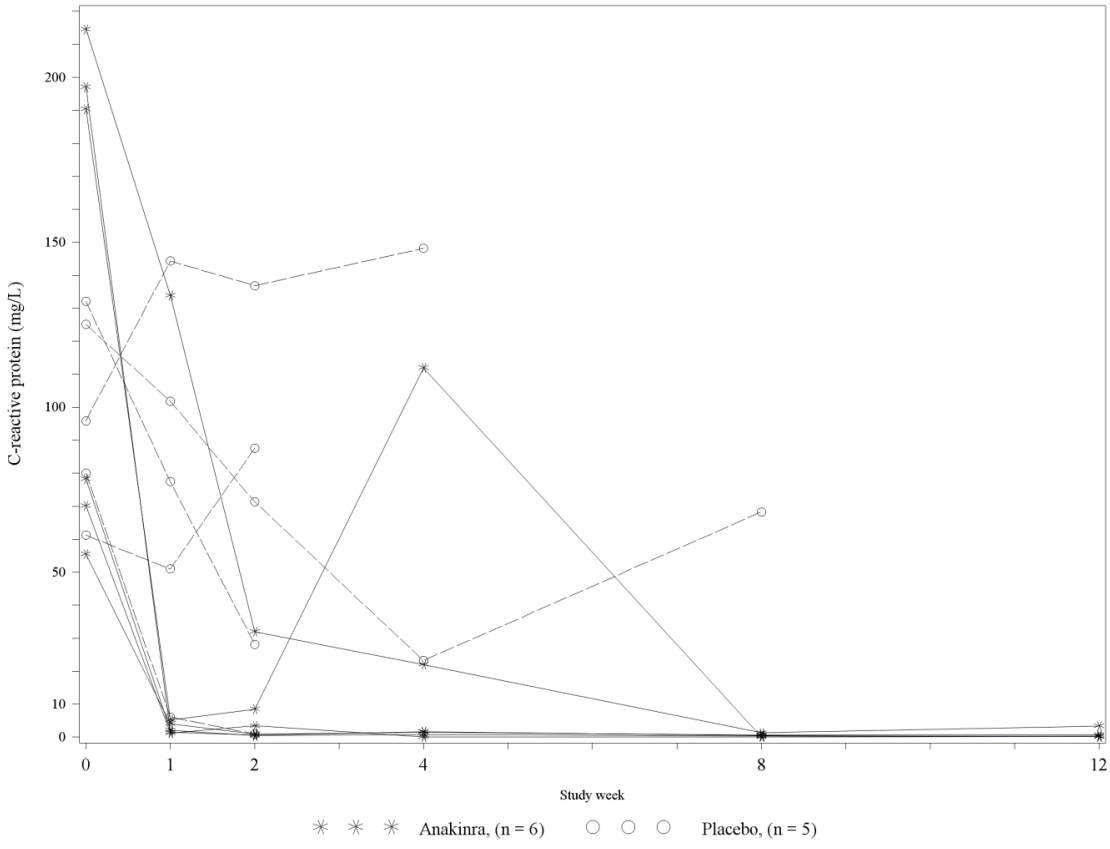
CRP（Sobi.ANAKIN-301 試験）

ベースライン時の CRP の中央値は、アナキンラ群で 134.31 mg/L、プラセボ群で 95.90 mg/L であった。Week 1 時点の CRP の中央値はアナキンラ群で 3.06 mg/L、プラセボ群で 77.41 mg/L であり、ベースラインから Week 1 までの変化量の中央値はそれぞれ−78.44 mg/L 及び−23.25 mg/L［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：−68.3 mg/L（95% CI：−175.0～−2.2 mg/L）］であった。CRP 値の被験者ごとの推移では、アナキンラを投与された 6 例中 5 例では Week 1 までに CRP 値が速やかに低下して正常値（0～5 mg/L）となったのに対し、プラセボ群ではそのような

傾向は認められなかった（図 2.5-8）。Week 2 時点の CRP の中央値はアナキンラ群で 2.16 mg/L、プラセボ群で 71.29 mg/L であり、ベースラインから Week 2 までの変化量の中央値はそれぞれ −129.85 mg/L 及び−53.80 mg/L であった。

Week 4 時点の CRP の中央値は、アナキンラ群で 1.59 mg/L、プラセボ群で 85.71 mg/L であり、ベースラインから Week 4 までの変化量の中央値はそれぞれ−77.96 mg/L 及び−24.79 mg/L であった。治験薬投与完了時の Week 12 時点では、アナキンラ群の CRP の中央値はさらに低下して 0.28 mg/L となり、ベースラインから Week 12 までの変化量の中央値は−134.12 mg/L であった。プラセボ群では Week 12 時点でデータを有している被験者はいなかった。CRP 値の被験者ごとの推移では、アナキンラを投与された 6 例中 5 例では Week 1 までに CRP 値が速やかに低下して正常値（0〜5 mg/L）となり、Week 12 時点まで正常値は維持された（Week 4 時点で一時的に CRP 値が上昇した 1 例を除く）。プラセボ群ではそのような傾向は認められなかった（図 2.5-8）。

図 2.5-8　CRP 値（mg/L）の経時的推移［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］



略語：CRP＝C 反応性タンパク、mITT＝ 改変 Intent to treat
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Figure 14.2.1.10

CRP（990758 試験）

990758 試験では、非盲検導入期（12 週間）ですべての被験者にアナキンラが投与された。Sobi 社が 990758 試験を対象に実施した事後解析（Statistical Report 990758）の結果、ベースラインの CRP の中央値は 94.0 mg/L であったが、Week 2 時点で 3.0 mg/L に低下し、Week 12 時点では 1.5 mg/L であった。また、CRP の低値は、無作為化二重盲検プラセボ対照期でも、アナキンラの投与を受けた被験者で持続した。無作為化二重盲検プラセボ対照期に移行したプラセボ群の 2 例のうち、CRP のデータを有していた被験者は 1 例であった。本被験者の Week 12（ベースライン）時点の CRP 値は 1.0 mg/L であったが、Week 28 時点では 227.0 mg/L であった。

フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数（Sobi.ANAKIN-303 試験）

その他の炎症マーカー（フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数）についても、プラセボ群と比較してアナキンラ群で改善の程度が大きかった。また、すべての被験者にアナキンラが投与された非盲検投与期間では、アナキンラの投与を継続した被験者及びプラセボ投与からアナキンラ投与に切り替えた被験者のいずれでも、ベースラインからの改善が認められた。

フェリチン、ヘモグロビン及び血小板数（Sobi.ANAKIN-301 試験）

その他の炎症マーカー（フェリチン、ヘモグロビン及び血小板数）についても、アナキンラ群では改善が認められたが、プラセボ群では改善が認められなかった。

ESR（990758 試験）

990758 試験の事後解析では、ESR に対するアナキンラの有効性も評価された。ベースラインの ESR の中央値は 50.0 mm/時であったが、Week 2 時点で 14.0 mm/時に低下し、Week 12 時点では 7.5 mm/時であった。ESR の低値は、無作為化二重盲検プラセボ対照期でも、アナキンラの投与を受けた被験者で持続した。無作為化二重盲検プラセボ対照期に移行したプラセボ群の 2 例のうち、ESR のデータを有していた被験者は 1 例であった。本被験者の Week 12（ベースライン）時点の ESR は 5.0 mm/時であったが、Week 28 時点では 53.0 mm/時であった。

発熱がないこと（Sobi.ANAKIN-303 試験）

ベースラインで発熱が認められなかった被験者は、アナキンラ群で 8 例中 1 例（12.5%）、プラセボ群で 7 例中 2 例（28.6%）であった。Week 2 前の 7 日間に発熱が認められなかった被験者は、プラセボ群では 1 例（14.3%）でベースラインから減少したのに対し、アナキンラ群では 7 例（87.5%）でベースラインから増加した［投与群間差：73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）］（2.5.4.4.2.1 項）。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群（8 例）では、ベースラインで発熱が認められなかった被験者は 1 例（12.5%）であった。アナキンラの投与開始後、各来院前の 7 日間に発熱が認められなかった被験者は、8 例中 Week 4 時点で 5 例（62.5%）、Week 12 時点で 7 例（87.5%）、Week 26 時点で 6 例（75.0%）、Week 54 時点で 5 例（62.5%）であった。非盲検投与期間でのア

ナキンラ投与切替え群（6 例）では、ベースラインで発熱が認められなかった被験者は 1 例（16.7%）であった。アナキンラ投与への切替え後、各来院前の 7 日間に発熱が認められなかった被験者は、Week 4 時点で 6 例（100.0%）であり、その後の Week 26 までのいずれの来院時点でも、すべての被験者で来院前の 7 日間に発熱は認められなかった。その後、各来院前の 7 日間に発熱が認められなかった被験者は 6 例中 Week 34 及び Week 44 時点で 5 例（83.3%）、Week 54 時点で 4 例（66.7%）であった。非盲検投与期間でアナキンラを投与された被験者全体（14 例）では、ベースラインで発熱が認められなかった被験者は 2 例（14.3%）であったが、14 例中 Week 4 時点で 11 例（78.6%）、Week 12 時点で 13 例（92.9%）、Week 26 時点で 12 例（85.7%）、Week 54 時点で 9 例（64.3%）であった。

発熱がないこと（Sobi.ANAKIN-301 試験）

Week 2 前の 7 日間に発熱が認められなかった被験者は、プラセボ群ではいなかったのに対し［5 例中 0 例（0%）］、アナキンラ群ではすべての被験者［6 例中 6 例（100.0%）］で発熱が認められなかった［投与群間差：1.00（95% CI：0.42～1.00）］（2.5.4.4.2.2 項）。なお、Sobi.ANAKIN-301 試験では、ベースライン時の発熱の有無に関するデータは得られていない。

治験薬の投与を継続中の被験者で、Week 4 前の 7 日間に発熱が認められなかった被験者は、アナキンラ群で 6 例中 5 例（83.3%）、プラセボ群で 2 例中 1 例（50.0%）であった。以降の Week 8 及び Week 12 時点では、アナキンラ群ではすべての被験者に発熱が認められなかったが［6 例中 6 例（100.0%）］、プラセボ群では Week 6 を超えて治験薬の投与を継続した被験者はいなかった。

発疹がないこと（Sobi.ANAKIN-303 試験）

ベースラインで発疹が認められなかった被験者は、アナキンラ群で 8 例中 3 例（37.5%）、プラセボ群で 7 例中 3 例（42.9%）であった。Week 2 前の 7 日間に発疹が認められなかった被験者は、プラセボ群では 1 例（14.3%）でベースラインから減少したのに対し、アナキンラ群では 7 例（87.5%）でベースラインから増加した［投与群間差：73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）］（2.5.4.4.2.1 項）。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群（8 例）では、ベースラインで発疹が認められなかった被験者は 3 例（37.5%）であった。アナキンラの投与開始後、各来院前の 7 日間に発疹が認められなかった被験者は、8 例中 Week 4 時点で 6 例（75.0%）、Week 12 時点で 7 例（87.5%）、Week 26 時点で 6 例（75.0%）、Week 54 時点で 5 例（62.5%）であった。非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群（6 例）では、ベースラインで発疹が認められなかった被験者は 3 例（50.0%）であった。アナキンラ投与への切替え後、各来院前の 7 日間に発疹が認められなかった被験者は、6 例中 Week 4 時点で 4 例（66.7%）、Week 12 時点で 5 例（83.3%）、その後の Week 26 までのいずれの来院時点でも 5 例（83.3%）で、Week 54 時点では 3 例（50.0%）であった。非盲検投与期間でアナキンラを投与された被験者全体（14 例）では、ベースラインで発疹が認められなかった被験者は 6 例（42.9%）であったが、14 例中 Week 4 時点で 10 例（71.4%）、

Week 12 時点で 12 例（85.7%）、Week 26 時点で 11 例（78.6%）、Week 54 時点で 8 例（57.1%）であった。

発疹がないこと（Sobi.ANAKIN-301 試験）

Week 2 及び 4 前の 7 日間では、アナキンラ群のほとんどの被験者［いずれの時点でも 6 例中 5 例（83.3%）］に発疹が認められなかったが、プラセボ群では発疹が認められなかった被験者は半数［Week 2：4 例中 2 例（50.0%）、Week 4：2 例中 1 例（50.0%）］であった。アナキンラ群では、Week 8 時点で 6 例中 6 例（100.0%）、Week 12 時点で 6 例中 5 例（83.3%）に発疹が認められなかった。プラセボ群では Week 6 を超えて治験薬の投与を継続した被験者はいなかった。なお、Sobi.ANAKIN-301 試験では、ベースライン時の発疹の有無に関するデータは得られていない。

炎症マーカー、発熱及び発疹の正常化（補助データ）

アナキンラのスチル病における炎症マーカー、発熱及び発疹に対する効果は、上述した Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験（評価資料）並びに 990758 試験（参考資料）の結果に加えて、公表文献でも報告されている。

- Quartier et al. 2011（プラセボ対照試験、sJIA 患者）：Month 1 時点の発熱及び炎症マーカー（CRP 及び ESR）の正常化に関して、アナキンラ群とプラセボ群間で有意な差が認められた（アナキンラ群 67%、プラセボ群 8%、P=0.003）。
- Colafrancesco et al. 2017（AOSD 患者）：発熱及び発疹の経時的な正常化が認められた。発熱が認められた被験者は、ベースラインで 96.4%（135/140 例）、Month 3 時点で 12.7%（15/118 例）、Month 6 時点で 10%（11/109 例）、Month 12 時点で 1%（1/97 例）であった。発疹が認められた被験者は、ベースラインで 73.5%（103/140 例）、Month 3 時点で 9.3%（11/118 例）、Month 6 時点で 4.2%（5/109 例）、Month 12 時点で 3%（3/97 例）であった。
- 公表文献の 20 試験［Quartier et al. 2011、Vastert et al. 2014、Ter Haar et al. 2019、Lequerre et al. 2008、Pascual et al. 2005、Nigrovic et al. 2011、Zeft et al. 2009 及び Pardeo et al. 2015（sJIA 患者）、Laskari et al. 2011、Lequerre et al. 2008、Naumann et al. 2010、Ortiz-Sanjuan et al. 2015、Giampietro et al. 2013、Cavalli et al. 2015、Dall'Ara et al. 2016、Iliou et al. 2013、Colafrancesco et al. 2017、Riera et al. 2011、Sfriso et al. 2016 及び Vercruysse et al. 2019（AOSD 患者）］：アナキンラを投与された被験者（sJIA 及び AOSD 患者）の 54%～100%で発熱、発疹及び炎症マーカー（CRP、ESR、フェリチンを含む）の正常化が認められた。発熱及び発疹の正常化は治療開始後数日以内、炎症マーカーの正常化は治療開始後数週間以内に認められた。
- Hong et al. 2014（AOSD 患者）では、CRP 及び ESR の実測値（アナキンラの投与開始時点及び最終観察時点）が報告されており、最終観察時点に CRP 及び ESR の低下が複数の臨床試験（Lequerre et al. 2008、Nordström et al. 2012、Giampietro et al. 2013 及び Laskari et al. 2011）で認められた。

2.5.4.4.4 腫脹関節数、圧痛関節数及び JADAS27 スコア

本項では、Sobi.ANAKIN-303 試験の腫脹関節数及び圧痛関節数並びに Sobi.ANAKIN-301 試験の JADAS27 スコアの結果を示し、関節炎に対するアナキンラの効果を評価した。なお、Sobi.ANAKIN-303 試験の Week 1 時点の腫脹関節数及び圧痛関節数の結果は、アナキンラの有効性の早期発現の結果として 2.5.4.4.5 項に示す。Sobi.ANAKIN-303 試験では、コア要素として「活動性関節炎がみられる関節の数」を含む ACR コアセット基準に基づく Week 2 時点の ACR30 反応を主要評価項目に設定しているが、Week 2 時点の腫脹関節数及び圧痛関節数を個別に評価する評価項目は設定されていない。また、補助データとして公表文献からの報告についても示す。

腫脹関節数（Sobi.ANAKIN-303 試験）

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群（8 例）では、腫脹関節数の中央値（範囲）はベースラインで 5.0（0～16）であったが、Week 4 時点（7 例）で 0.0（0～35）に減少し、Week 8 から 16 時点（7 例）ではいずれの被験者でも 0.0（0～0）であった。Week 26 時点（6 例）及び Week 54 時点（5 例）の腫脹関節数の中央値（範囲）はそれぞれ 0.0（0～2）及び 0.0（0～0）であった。非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群（6 例）では、腫脹関節数の中央値（範囲）はベースラインで 1.5（0～16）であった。アナキンラ投与への切替え後、腫脹関節数の中央値（範囲）は、Week 4 時点で 0.0（0～1）に減少し、Week 12 時点で 0.0（0～2）、Week 26 時点（6 例）及び Week 54 時点（4 例）で 0.0（0～0）であった。非盲検投与期間でアナキンラを投与された被験者全体（14 例）では、腫脹関節数の中央値（範囲）はベースラインで 2.5（0～16）、Week 4 時点（13 例）で 0.0（0～35）、Week 12 時点（13 例）及び 26 時点（12 例）でいずれも 0.0（0～2）、Week 54 時点（9 例）で 0.0（0～0）であった。

圧痛関節数（Sobi.ANAKIN-303 試験）

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群（8 例）では、圧痛関節数の中央値（範囲）はベースラインで 1.0（0～19）、Week 4 時点（7 例）で 0.0（0～36）、Week 12 時点（7 例）で 0.0（0～8）、Week 26 時点（6 例）及び Week 54 時点（5 例）で 0.0（0～0）であった。非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群（6 例）では、圧痛関節数の中央値（範囲）はベースラインで 3.0（0～17）であった。アナキンラ投与への切替え後、圧痛関節数の中央値（範囲）は、Week 4 及び 12 時点のいずれでも 0.0（0～0）、Week 26 時点で 0.0（0～6）、Week 54 時点で 0.0（0～0）であった。非盲検投与期間でアナキンラを投与された被験者全体（14 例）では、圧痛関節数の中央値（範囲）はベースラインで 2.0（0～19）、Week 4 時点（13 例）で 0.0（0～36）、Week 12 時点（13 例）で 0.0（0～8）、Week 26 時点（12 例）で 0.0（0～6）、Week 54 時点（9 例）で 0.0（0～0）であった。

JADAS27 スコア（Sobi.ANAKIN-301 試験）

ベースラインの JADAS27 スコアの中央値（範囲）は、アナキンラ群で 24.52（18.5～30.7）、プラセボ群で 24.75（17.2～28.0）であった。Week 2 時点の JADAS27 スコアの中央値（範囲）は、アナキンラ群で 0.65（0.1～14.0）、プラセボ群で 8.67（4.11～11.61）であった。アナキンラ群及びプラセボ群のいずれでも、JADAS27 スコアの低下が認められたが、低下の程度はアナキンラ群で大きかった（Week 2 時点の変化量の中央値：アナキンラ群−23.35、プラセボ群−16.04）。Week 2 時点に認められたアナキンラ群での JADAS27 スコアの低下は Week 12 時点（変化量の中央値：−23.70）で持続していた。

関節炎は、スチル病に対する治療効果を評価する ACR 又は JRA コアセットのコア要素の 1 つである。Sobi.ANAKIN-303 試験、Sobi.ANAKIN-301 試験及び 990758 試験では、アナキンラを投与した被験者で、ACR 又は JRA コアセット基準に基づく良好な結果が得られた（2.5.4.4.1 項）。これらの結果は、ACR 又は JRA コアセットのコア要素の 1 つである関節炎が改善されたことを示唆する結果であった。

関節炎に対する効果（補助データ）

アナキンラのスチル病における関節炎に対する効果は、上述した Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験（評価資料）並びに 990758 試験（参考資料）の結果に加えて、公表文献でも報告されている。

- Quartier et al. 2011、Lequerre et al. 2008 及び Pascual et al. 2005（sJIA 患者）：これらの公表文献では、ACR コアセット基準のコア要素のうち特に関節炎に対する効果が報告されている。
- Hong et al. 2014（AOSD 患者）では、圧痛関節数及び腫脹関節数に関する顕著な改善が複数の臨床試験（Lequerre et al. 2008 及び Giampietro et al. 2013）で認められたことが報告されている。

2.5.4.4.5　効果の早期発現（Week 1 時点のデータ）

本項では、Sobi.ANAKIN-303 試験の Week 1 時点の ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応、並びに Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験の Week 1 前の 24 時間に発熱及び発疹がないこと、Week 1 時点の関節炎に関する評価項目（腫脹関節数、圧痛関節数、JADAS27 スコア）、炎症マーカー（フェリチン、ヘモグロビン、血小板数、白血球数）のベースラインから Week 1 までの変化、全般的評価に関する 3 つの評価項目［医師による疾患活動性の全般的評価、患者/親による全身状態の全般的評価、患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）］のベースラインから Week 1 までの変化の結果を示す。Sobi.ANAKIN-301 試験の発熱を伴わない Week 1 時点の ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応の結果は 2.5.4.4.2.2 項、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験の CRP のベースラインから Week 1 までの変化の結果は

2.5.4.4.3 項に示した。990758 試験では、Week 1 時点の有効性の評価項目は設定されていなかった。

2.5.4.4.5.1　発熱を伴わない Week 1 時点の ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応

Sobi.ANAKIN-303 試験

Week 1 時点では、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：73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）］。発熱を伴わない ACR50 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：73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）］。発熱を伴わない ACR70 反応は、アナキンラ群で 8 例中 5 例（62.5%）、プラセボ群で 7 例中 0 例（0%）に認められた［投与群間差：62.5%（90% CI：22.4%～88.9%）］。なお、Sobi.ANAKIN-303 試験では、発熱を伴わない Week 1 時点の ACR90 反応の評価項目は設定されていない。

Sobi.ANAKIN-301 試験

Sobi.ANAKIN-301 試験の発熱を伴わない Week 1 時点の ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応の結果は 2.5.4.4.2.2 項に示した。

2.5.4.4.5.2　Week 1 前の 24 時間に発熱がないこと

Sobi.ANAKIN-303 試験

ベースラインで発熱が認められなかった被験者は、アナキンラ群で 8 例中 1 例（12.5%）、プラセボ群で 7 例中 2 例（28.6%）であった。Week 1 前の 24 時間に発熱が認められなかった被験者は、アナキンラ群で 7 例（87.5%）、プラセボ群で 3 例（42.9%）であった［投与群間差：44.6%（90% CI：−2.1%～78.1%）］。

Sobi.ANAKIN-301 試験

Week 1 前の 24 時間に発熱が認められなかった被験者は、アナキンラ群で 6 例中 6 例（100.0%）、プラセボ群で 5 例中 4 例（80.0%）であった［投与群間差：0.20（95% CI：−0.39～0.72）］。なお、Sobi.ANAKIN-301 試験では、ベースライン時の発熱の有無に関するデータは得られていない。

2.5.4.4.5.3　Week 1 前の 24 時間に発疹がないこと

Sobi.ANAKIN-303 試験

ベースラインで発疹が認められなかった被験者は、アナキンラ群で 8 例中 3 例（37.5%）、プラセボ群で 7 例中 3 例（42.9%）であった。Week 1 前の 24 時間に発疹が認められなかった被験者は、アナキンラ群で 7 例（87.5%）、プラセボ群で 1 例（14.3%）であった［投与群間差：73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）］。

Sobi.ANAKIN-301 試験

Week 1 前の 24 時間に発疹が認められなかった被験者は、アナキンラ群で 6 例中 3 例（50.0%）、プラセボ群で 5 例中 4 例（80.0%）であった。なお、Sobi.ANAKIN-301 試験では、ベースライン時の発疹の有無に関するデータは得られていない。

2.5.4.4.5.4　Week 1 時点の関節炎に関する評価項目

Week 1 時点の腫脹関節数及び圧痛関節数（Sobi.ANAKIN-303 試験）

ベースラインの腫脹関節数の中央値（範囲）は、アナキンラ群で 5.0（0～16）、プラセボ群で 2.0（0～16）であった。Week 1 時点の腫脹関節数の中央値（範囲）は、アナキンラ群で 1.5（0～6）、プラセボ群で 1.0（0～19）であった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：−1.0（90% CI：−6.0～0.0）］。

ベースラインの圧痛関節数の中央値（範囲）は、アナキンラ群で 1.0（0～19）、プラセボ群で 3.0（0～21）であった。Week 1 時点の圧痛関節数の中央値（範囲）は、アナキンラ群で 0.0（0～6）、プラセボ群で 3.0（0～20）であった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：−1.0（90% CI：−15.0～2.0）］。

Week 1 時点の JADAS27 スコア（Sobi.ANAKIN-301 試験）

ベースラインの JADAS27 スコアの中央値（範囲）は、アナキンラ群で 24.52（18.5～30.7）、プラセボ群で 24.75（17.2～28.0）であった。Week 1 時点の JADAS27 スコアの中央値（範囲）は、アナキンラ群で 1.05（0.6～27.1）、プラセボ群で 12.58（6.1～19.6）であった。アナキンラ群及びプラセボ群のいずれでも、JADAS27 スコアの低下が認められたが、低下の程度はアナキンラ群で大きかった［Week 1 時点の変化量の中央値（範囲）：アナキンラ群−22.55（−24.5～−3.6）、プラセボ群−10.37（−16.1～−4.6）］。

2.5.4.4.5.5　CRP のベースラインから Week 1 までの変化

Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験の CRP のベースラインから Week 1 までの変化の結果は 2.5.4.4.3 項に示した。

2.5.4.4.5.6　フェリチンのベースラインから Week 1 までの変化

Sobi.ANAKIN-303 試験

ベースライン時のフェリチンの中央値は、アナキンラ群で 1576.45 µg/L、プラセボ群で 2424.90 µg/L であった。Week 1 時点のフェリチンの中央値はアナキンラ群で 185.85 µg/L、プラセボ群で 3094.10 µg/L であり、ベースラインから Week 1 までの変化量の中央値はそれぞれ −509.30 µg/L 及び−785.00 µg/L であった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：−536.60 µg/L（90% CI：−3003.20～633.20 µg/L）］。

Sobi.ANAKIN-301 試験

ベースライン時のフェリチンの中央値は、アナキンラ群で 326.38 µg/L、プラセボ群で 361.93 µg/L であった。Week 1 時点のフェリチンの中央値はアナキンラ群で 151.19 µg/L、プラセボ群で 1500.00 µg/L であり、ベースラインから Week 1 までの変化量の中央値（範囲）はそれぞれ−178.45 µg/L（−631.14～−41.03 µg/L）及び−40.98 µg/L（−52.11～0.00 µg/L）であった。

2.5.4.4.5.7 ヘモグロビンのベースラインから Week 1 までの変化

Sobi.ANAKIN-303 試験

ベースライン時のヘモグロビンの中央値は、アナキンラ群で 99.00 g/L、プラセボ群で 105.00 g/L であった。Week 1 時点のヘモグロビンの中央値はアナキンラ群で 109.50 g/L、プラセボ群で 106.00 g/L であり、ベースラインから Week 1 までの変化量の中央値はそれぞれ 8.00 g/L 及び 1.00 g/L であった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：6.00 g/L（90% CI：3.00～11.00 g/L）］。

Sobi.ANAKIN-301 試験

ベースライン時のヘモグロビンの中央値は、アナキンラ群で 9.95 g/dL、プラセボ群で 10.90 g/dL であった。Week 1 時点のヘモグロビンの中央値はアナキンラ群で 11.10 g/dL、プラセボ群で 9.80 g/dL であり、ベースラインから Week 1 までの変化量の中央値（範囲）はそれぞれ 0.90 g/dL（0.6～1.3 g/dL）及び−0.80 g/L（−1.7～0.4 g/dL）であった。

2.5.4.4.5.8 血小板数のベースラインから Week 1 までの変化

Sobi.ANAKIN-303 試験

ベースライン時の血小板数の中央値は、アナキンラ群で 434.0×10^9/L、プラセボ群で 355.0×10^9/L であった。Week 1 時点の血小板数の中央値はアナキンラ群で 413.5×10^9/L、プラセボ群で 353.0×10^9/L であり、ベースラインから Week 1 までの変化量の中央値はそれぞれ -16.5×10^9/L 及びプラセボ群で 1.0×10^9/L であった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：-7.0×10^9/L（90% CI：-106.0～89.0×10^9/L）］。

Sobi.ANAKIN-301 試験

ベースライン時の血小板数の中央値は、アナキンラ群で 489.5×10^9/L、プラセボ群で 551.0×10^9/L であった。Week 1 時点の血小板数の中央値はアナキンラ群で 477.5×10^9/L、プラセボ群で 600.0×10^9/L であり、ベースラインから Week 1 までの変化量の中央値（範囲）はそれぞれ -13.0×10^9/L（-66～47×10^9/L）及びプラセボ群で-54.0×10^9/L（-236～49×10^9/L）であった。

2.5.4.4.5.9 白血球数のベースラインから Week 1 までの変化

Sobi.ANAKIN-303 試験

ベースライン時の白血球数の中央値は、アナキンラ群で 12.6×10^9/L、プラセボ群で 14.1×10^9/L であった。Week 1 時点の白血球数の中央値はアナキンラ群で 7.0×10^9/L、プラセボ群で 11.9×10^9/L であり、ベースラインから Week 1 までの変化量の中央値はそれぞれ-4.5×10^9/L 及び-1.8×10^9/L であった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：-4.8×10^9/L（90% CI：−12.1～1.6×10^9/L）］。

Sobi.ANAKIN-301 試験

本試験では、白血球数の評価項目は設定されていなかった。

2.5.4.4.5.10 全般的評価に関する評価項目（VAS）のベースラインから Week 1 までの変化

Sobi.ANAKIN-303 試験

医師による疾患活動性の全般的評価に関する VAS スコアのベースラインから Week 1 までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−29.5、プラセボ群で−10.0 であった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：−24.5（90% CI：−50.0～3.0）］。

患者/親による全身状態の全般的評価に関する VAS スコアのベースラインから Week 1 までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−27.5、プラセボ群で−10.0 であった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：−23.5（90% CI：−51.0～4.0）］。

患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価に関する VAS スコアのベースラインから Week 1 までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−39.5、プラセボ群で−20.0 であった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：−8.5（90% CI：−46.0～20.0）］。

Sobi.ANAKIN-301 試験

医師による疾患活動性の全般的評価に関する VAS スコアのベースラインから Week 1 までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−45.3、プラセボ群で−21.0 であった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：−14.3（95% CI：−59.9～24.0）］。

患者/親による全身状態の全般的評価に関する VAS スコアのベースラインから Week 1 までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−49.0、プラセボ群で−16.5 であった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：−33.4（95% CI：−76.0～20.0）］。

患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価に関する VAS スコアについて、アナキンラ群では、ベースラインからの顕著な改善（スコア 10 未満への低下）が 6 例中 5 例に認められた。プラセボ群では、ベースラインからの改善（スコア 10 未満への低下）は 2 例のみに認められたが、アナキンラ群ほど顕著な改善ではなかった。Sobi.ANAKIN-301 試験では、患者/親による疾患関連

疼痛の全般的評価に関する VAS スコアのベースラインから Week 1 までの変化量は算出されていない。

2.5.4.4.6 グルココルチコイドの減量効果

Sobi.ANAKIN-303 試験では、グルココルチコイドの用量漸減は、最短で Week 2 来院から可能であった。用量漸減の開始要件は、ACR50 以上の反応を達成し、漸減を開始する来院前の 7 日間に発熱が認められないこととした。ベースライン時にグルココルチコイドの投与を受けており、かつ、アナキンラを投与された 7 例のうち、Week 26 までにグルココルチコイドの漸減を開始した被験者は 6 例（85.7%）（漸減開始までの期間の中央値：22 日）であり、このうち Week 26 までにグルココルチコイドを漸減し投与中止まで至ることができた被験者は 1 例（14.3%）であった。また、これらの被験者のうち Week 54 時点で試験を継続していた 4 例中、3 例がグルココルチコイドの漸減を継続し、1 例がグルココルチコイドの投与中止を維持していた。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、本試験への組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていた被験者はいなかったため、グルココルチコイドの減量効果を評価することはできなかった。

990758 試験では、グルココルチコイドの減量効果を評価する評価項目は設定されていなかった。

グルココルチコイドの減量効果（補助データ）

アナキンラによるグルココルチコイドの減量効果は、上述した Sobi.ANAKIN-303 試験（評価資料）の結果に加えて、公表文献でも報告されている。

- Quartier et al. 2011（プラセボ対照試験、sJIA 患者）の報告では、グルココルチコイドの減量効果に対するアナキンラの有効性がプラセボと比較された。治験薬投与開始時点ですべての被験者がグルココルチコイドの投与を受けていた。グルココルチコイドの減量は、Month 1 来院後のパート II から可能であった。パート I でアナキンラを投与されパート II に移行した 12 例では、いずれの被験者でも Month 1 来院後にグルココルチコイドの用量を減量した。パート I でプラセボを投与されパート II に移行してアナキンラ投与に切り替えた 10 例では、Month 1 来院後にグルココルチコイドの用量を減量した被験者は 3 例であった。
- Lequerre et al. 2008、Pascual et al. 2005 及び Pardeo et al. 2015（sJIA 患者）では、グルココルチコイドの投与中止が報告されており、アナキンラの投与開始時点でグルココルチコイドを使用していた 43 例のうち 12 例（28%）がグルココルチコイドの投与を完全に中止した。また、Nigrovic et al. 2011（sJIA 患者）でも、Month 2 時点で過半数の被験者がグルココルチコイドの投与を中止したと報告された。さらに、これらの公表文献を含め、sJIA 患者でグルココルチコイドの減量が報告されている公表文献もあり、試験終了時点で大半の被験者がグルココルチコイドの用量を漸減していた。

- Ter Haar et al. 2019（sJIA 患者）の報告では、5 年間の観察データから、他の公表されているコホートと比較して、グルココルチコイドの使用が顕著に低いことが示された（1 回でもグルココルチコイドを使用したことのある被験者の割合及びグルココルチコイドの用量のいずれも低下）。
- Nordström et al. 2012（実薬対照試験、AOSD 病患者）の報告では、グルココルチコイドの減量効果に対するアナキンラの有効性が DMARD と比較された。治験薬投与開始時点ですべての被験者がグルココルチコイドの投与を受けていた。無作為化非盲検期（24 週間）でグルココルチコイドの投与を中止した被験者は、アナキンラ群で 12 例中 3 例であり、グルココルチコイドの平均用量がプレドニゾロン換算で 10.8 mg 相当量減量された。DMARD 群でもグルココルチコイドの平均用量がプレドニゾロン換算で 10.5 mg 相当量減量されたが、すべての被験者（10 例）がグルココルチコイドの投与を継続していた。
- 上述した Nordström et al. 2012 を含む Laskari et al. 2011、Lequerre et al. 2008、Cavalli et al. 2015、Vercruysse et al. 2019 及び Colafrancesco et al. 2017 の 6 試験（AOSD 患者）では、217 例中 112 例（52%）がグルココルチコイドの投与を完全に中止した。さらに、これらの公表文献を含め、AOSD 患者でグルココルチコイドの減量が報告されている公表文献もあり、試験終了時点で多くの被験者がグルココルチコイドの用量を漸減していた。
- Hong et al. 2014 では、6 試験（Lequerre et al. 2008、Nordström et al. 2012、Cavalli et al. 2013、Giampietro et al. 2013、Laskari et al. 2011 及び Giampietro et al. 2010）でグルココルチコイドの減量効果が報告され、いずれの試験でも、アナキンラを投与された被験者でグルココルチコイドの平均用量が減量した。

現行のスチル病の治療では、特に疾患経過の早期では全身症状をコントロールするために、ほぼすべての症例でグルココルチコイドが投与されており、通常、高用量で投与されている（最大 30 mg/kg を静脈内投与するパルス療法が多い）。グルココルチコイドを使用することで、重篤な感染症のリスクが上がる（Beukelman et al. 2012、Gerfaud-Valentin et al. 2014b）。また、依存性を引き起こす可能性もある。さらに、sJIA 治療に用いられているグルココルチコイドの典型的な用量は、骨密度、皮膚及び成長に重度の副作用をもたらし、重篤な感染症のリスクを上げる（Beukelman et al. 2012）。AOSD 患者では、クッシング症候群、骨粗鬆症、無菌性骨壊死、グルココルチコイド誘発性糖尿病、高血圧、白内障及び精神障害を含む副作用の発現割合は 75%であった（Gerfaud-Valentin et al. 2014b）。このため、sJIA 及び AOSD 患者のいずれでも、グルココルチコイドへの曝露を最小限に抑える治療を開発する必要がある。アナキンラは、スチル病患者に必要とされているグルココルチコイドの減量を可能とする薬剤であることが示された。

2.5.4.4.7 組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別の部分集団解析の結果

本項では、組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別の有効性を示す。また、第一選択薬としてのアナキンラの有効性及びスチル病の診断後早期にアナキンラによる治療を開始した被験者における有効性に関する公表文献からの報告も示す。

Sobi.ANAKIN-303 試験

組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別の発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応の結果を表 2.5-12 に示す。

組入れ時のグルココルチコイドの使用あり（Week 2 時点の ACR 反応）

組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていた被験者では、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30、ACR50 及び ACR70 反応はいずれも、アナキンラ群で 4 例中 4 例（100.0%）、プラセボ群で 4 例中 1 例（25.0%）に認められた［投与群間差：75.0%（90% CI：5.9%～98.7%）］。発熱を伴わない Week 2 時点の ACR90 反応は、アナキンラ群で 4 例中 3 例（75.0%）、プラセボ群で 4 例中 1 例（25.0%）に認められた［投与群間差：50.0%（90% CI：−19.9%～90.7%）］。

組入れ時のグルココルチコイドの使用なし（Week 2 時点の ACR 反応）

組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていなかった被験者では、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応は、アナキンラ群で 4 例中 3 例（75.0%）、プラセボ群で 3 例中 0 例（0.0%）に認められた［投与群間差：75.0%（90% CI：4.1%～98.7%）］。ACR30 反応が認められたアナキンラ群 3 例の罹病期間は、それぞれ 5 日、4 日及び 1 日であった。これら 3 例のうち 2 例（sJIA 被験者）では、グルココルチコイドの全身投与以外でも組入れ時にスチル病に対して使用していた治療薬はなかった。1 例（AOSD 被験者）では、組入れ時にスチル病に対して naproxen（200 mg/日、経口投与）及び diphenhydramine（1 回/日、局所投与）を使用しているのみであった。このため、これら 3 例ではアナキンラが第一選択薬として早期に投与された。さらに、これらの 3 例では、組入れ後も Week 26 までの試験期間中にグルココルチコイドの全身投与を受けておらず、グルココルチコイド非併用下でのアナキンラの有効性が認められた。3 例のいずれでも発熱を伴わない Week 2 時点の ACR50 及び ACR70 反応も認められ、AOSD 被験者を除く sJIA 被験者 2 例では ACR90 反応も認められた。

表 2.5-12　組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別の発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］

組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別の被験者数	レスポンダー数	投与群間差［90% CI］[a] P 値 [b]
発熱を伴わない ACR30 反応		
あり アナキンラ群 4 例 プラセボ群 4 例	 4 例（4/4 例、100.0%） 1 例（1/4 例、25.0%）	 75.0% [5.9, 98.7] 0.071
なし アナキンラ群 4 例 プラセボ群 3 例	 3 例（3/4 例、75.0%） 0 例	 75.0% [4.1, 98.7] 0.114
発熱を伴わない ACR50 反応		
あり アナキンラ群 4 例	 4 例（4/4 例、100.0%）	 75.0% [5.9, 98.7]

組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別の被験者数	レスポンダー数	投与群間差［90% CI］[a] P 値 [b]
プラセボ群 4 例	1 例（1/4 例、25.0%）	0.071
なし アナキンラ群 4 例 プラセボ群 3 例	 3 例（3/4 例、75.0%） 0 例	 75.0% [4.1, 98.7] 0.114
発熱を伴わない ACR70 反応		
あり アナキンラ群 4 例 プラセボ群 4 例	 4 例（4/4 例、100.0%） 1 例（1/4 例、25.0%）	 75.0% [5.9, 98.7] 0.071
なし アナキンラ群 4 例 プラセボ群 3 例	 3 例（3/4 例、75.0%） 0 例	 75.0% [4.1, 98.7] 0.114
発熱を伴わない ACR90 反応		
あり アナキンラ群 4 例 プラセボ群 4 例	 3 例（3/4 例、75.0%） 1 例（1/4 例、25.0%）	 50.0% [-19.9, 90.7] 0.243
なし アナキンラ群 4 例 プラセボ群 3 例	 2 例（2/4 例、50.0%） 0 例	 50.0% [-18.7, 90.2] 0.286

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。
ACR50、ACR70 及び ACR90 反応は、ACR30 反応の定義を適用したが、ベースラインからの改善率はそれぞれ 50%以上、70%以上及び 90%以上とした（増悪率はいずれも 30%超）。
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
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.2.4-1, Table 14.2.4-2

組入れ時のグルココルチコイドの使用あり（非盲検投与期間の ACR30）

- 組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていた 8 例（アナキンラ群 4 例、プラセボ群 4 例）のうち、プラセボ群の 1 例を除く 7 例が非盲検投与期間に移行してアナキンラの投与を継続又は開始した（非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群 4 例、アナキンラ投与切替え群 3 例）。
- 非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30 反応が認められた被験者は、Week 4 時点で 4 例中 2 例（50.0%）、Week 4 から Week 20 時点のいずれでも 4 例中 4 例（100.0%）、Week 26 来院で 4 例中 3 例（75.0%）、Week 54 来院で 4 例中 2 例（50.0%）であった。無作為化二重盲検期間の Week 2 時点でアナキンラ群の 4 例に認められた発熱を伴わない ACR30 反応は、非盲検投与期間でアナキンラの投与を継続した後も、Week 26 前に有害事象［PT：スチル病（医師記載用語：AOSD の再発）］により投与を中止した 1 例を除く 3 例で Week 26 まで持続した（2 例で ACR30 反応が認められなかった Week 4 時点を除く）。その後、Week 26 時点で投与中止していた 1 例に加え、Week 44 前に有

害事象［PT：スチル病（医師記載用語：sJIA の再発)］により投与を中止した 1 例を除く 2 例で、発熱を伴わない ACR30 反応が Week 54 まで持続した。

- 非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30 反応が認められた被験者は、Week 4 時点で 3 例中 3 例（100.0%）であり、その後の Week 26 時点までのいずれの時点でも、来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30 反応がすべての被験者で認められた。Week 54 時点では、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30 反応が認められた被験者は 3 例中 2 例（66.7%）となり、Week 34 前に有効性の欠如により投与を中止した 1 例を除く 2 例で Week 34 から Week 54 まで持続した。

組入れ時のグルココルチコイドの使用なし（非盲検投与期間の ACR30）

- 組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていなかった 7 例（アナキンラ群 4 例、プラセボ群 3 例）はいずれも、非盲検投与期間に移行してアナキンラの投与を継続又は開始した（非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群 4 例、アナキンラ投与切替え群 3 例)。
- 非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30 反応が認められた被験者は、Week 4 から Week 26 時点のいずれでも 4 例中 3 例（75.0%）であった。無作為化二重盲検期間の Week 2 時点でアナキンラ群の 3 例に認められたグルココルチコイド非併用下での発熱を伴わない ACR30 反応は、非盲検投与期間でアナキンラの投与を継続した後も Week 26 及び Week 54 まで持続した。
- 非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30 反応が認められた被験者は、Week 4 から Week 26 時点のいずれでも 3 例中 3 例（100.0%）であった。無作為化二重盲検期間の Week 2 時点では、発熱を伴わない ACR30 反応はプラセボ群の 3 例で認められなかったが、非盲検投与期間でアナキンラ投与に切り替えた後、Week 4 時点には発熱を伴わない ACR30 反応が 3 例で認められ、いずれの被験者でも Week 26 まで持続した。これらの 3 例では、組入れ後も Week 26 までの試験期間中にグルココルチコイドの全身投与を受けておらず、グルココルチコイド非併用下でのアナキンラの有効性が認められた。Week 26 の中間解析以降は、Week 26 から Week 44 まで 3 例（100.0%）に各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30 反応が認められ、有害事象［PT：血球貪食性リンパ組織球症（医師記載用語：MAS)］により投与を中止した 1 例を除く 2 例（66.7%）で Week 54 まで持続した。

組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別の疾患活動性なし

「活動性関節炎がみられる関節がないこと」の評価を含む複合評価項目である「疾患活動性なし」を評価した（「疾患活動性なし」の定義は 2.5.4.4.8 項参照)。

- 組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていた被験者のうち、Week 26 時点で疾患活動性なしが認められた被験者は、非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群で 4 例中 2 例（50.0%)、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群で 3 例中 2 例（66.7%）であった。Week 54 時点で疾患活動性なしが認められた被験者は、アナキンラ投与継続群で 4 例中 1 例（25.0%)、アナキンラ投与切替え群で 3 例中 1 例（33.3%）であった。

- 組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていなかった被験者のうち、Week 26 時点で疾患活動性なしが認められた被験者は、非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群で 4 例中 3 例（75.0%）、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群で 3 例中 2 例（66.7%）であった。Week 54 時点で疾患活動性なしが認められた被験者は、アナキンラ投与継続群で 4 例中 2 例（50.0%）、アナキンラ投与切替え群で 3 例中 2 例（66.7%）であった。

Sobi.ANAKIN-301 試験

本試験では被験者数が少なかったため、部分集団解析は実施されていない。mITT 解析対象集団の 11 例では、本試験への組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていた被験者はいなかった。このため、組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていなかった被験者の発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応の結果は、主要評価項目の結果（2.5.4.4.1.2 項）と同一であった。発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応が認められたアナキンラ群の全 6 例はいずれも、組入れ後も投与期間中にグルココルチコイドの全身投与を受けておらず、グルココルチコイド非併用下でのアナキンラの有効性が認められた。

990758 試験

本試験は sJIA と診断された 15 例を含む JIA 患者を対象とした試験であり、sJIA を有する 15 例を対象としたさらなる部分集団解析は実施されていない。グルココルチコイドの使用歴ありの被験者は 15 例中 14 例、使用歴なしの被験者は 1 例であった。

第一選択薬としてのアナキンラの有効性

公表文献では、第一選択薬としてのアナキンラの有効性が報告されている。

- Vastert et al. 2014 で報告された臨床試験は、sJIA 患者を対象に第一選択薬としてアナキンラを投与する前向き試験であった。本試験では、グルココルチコイドによる治療歴のない、新規発症の sJIA 患者 20 例がアナキンラを投与された。アナキンラの投与開始から 3 日以内に 18 例（90%）で体温が正常に回復した。また、Day 30 までには 16 例（80%）で炎症パラメータ（CRP、ESR 及びフェリチンを含む）が正常化し、発熱を伴わない ACRpedi90 反応が達成された。Month 3 時点では、20 例中 15 例（75%）で、アナキンラ単独投与下で発熱を伴わない ACRpedi90 反応が認められた。早期治療開始によるこれらの高い反応率は、Month 12 時点でも認められ、20 例中 18 例（90%）に発熱を伴わない ACRpedi70 反応、20 例中 17 例（85%）に発熱を伴わない ACRpedi90 反応が認められた。これら 17 例では、疾患活動性が認められないと判断される基準も満たしており、このうち 13 例ではアナキンラ単独投与下での反応であった。アナキンラの単独投与を受けていた 13 例中 11 例では、最初の 1 年で用量漸減及び投与中止が可能となった。以降の評価時点でもアナキンラの有効性が示されており、アナキンラの早期治療開始による高い反応率が経時的に維持されたことが示された（詳細は 2.5.4.4.8 項を参照）。
- Ter Haar et al. 2019 は、第一選択薬としてアナキンラを単独で投与したときの長期的な有効性を評価する前向き試験であり、NSAID による治療に不十分な反応を示した新規発症の sJIA

患者 42 例にアナキンラ 2 又は 4 mg/kg/日が投与された。本試験には Vastert et al. 2014 で報告された 20 例のコホートに関する長期観察データが含まれている。本試験では、疾患活動性が評価された。42 例の疾患発症時の年齢の中央値は 7 歳、疾患活動性が認められなくなるまでの期間の中央値は 33 日であった。アナキンラの治療開始から Month 1 時点では、42 例のうち、アナキンラの単独療法を受けた 23 例（55%）及びアナキンラとプレドニゾロンの併用療法を受けた 2 例では疾患活動性が認められなかった。Month 3 時点では、42 例のうち、アナキンラの単独療法を受けた 30 例及びアナキンラとプレドニゾロンの併用療法を受けた 5 例で疾患活動性が認められなかった。以降の評価時点でもアナキンラの有効性が示されており、アナキンラの長期有効性が報告されている（詳細は 2.5.4.4.8 項を参照）。

- Nigrovic et al. 2011 でも、特に新規発症の sJIA 患者において、関節炎が進行してしまう前に第一選択薬としてアナキンラを投与したときの良好な治療成績が示された。後向き多施設共同コホート試験である本試験では 46 例がアナキンラの投与を受けた。疾患発症からアナキンラの投与開始前までの期間の平均値は 0.2 年であった。初回治療後に完全反応を達成した被験者の割合は 59%（27/46 例）であり、第一選択薬としてアナキンラを早期に投与したときの良好な治療成績が得られた。また、小児患者では、IL-1 阻害薬による治療を早期に開始することで、その後の関節炎発症リスクが低下し、グルココルチコイドの中止又は減量が可能となるため、ステロイド依存のリスク、並びに関連する感染症、骨粗鬆症、高血圧、成長障害及び糖尿病のリスクを回避できる可能性も示された。

スチル病の診断後早期にアナキンラによる治療を開始した被験者における有効性

- Pardeo et al. 2015 では、スチル病の診断後早期にアナキンラによる治療を開始した被験者における有効性が報告されている。Pardeo et al. 2015 で報告された臨床試験では、25 例の sJIA 患者がアナキンラの投与を受けた（疾患発症からアナキンラの投与開始前までの期間の中央値：4.9 ヵ月）。アナキンラ投与開始から Month 6 時点で、25 例中 14 例（56%）に疾患活動性が認められず、レスポンダーに分類された。疾患活動性が認められなくなるまでの期間の中央値は、アナキンラの投与開始から 2.1 ヵ月であった。これらの 14 例はいずれも、最終来院時点（観察期間の中央値：2.8 年）で疾患活動性が認められない状態を維持しており、このうち 9 例はアナキンラの投与を中止することができ、5 例はアナキンラの単独投与を継続していた。疾患発症からアナキンラの投与開始までの期間は治療反応に有意に関連しており、早期に治療を開始するほどより良好な治療成績が得られることが示された（疾患発症からアナキンラの投与開始までの期間の中央値：レスポンダー1.9 ヵ月、ノンレスポンダー24.5 ヵ月、P=0.003）。さらに、IL-1 阻害による治療は、疾患経過早期に顕著に認められる全身症状に対して特に効果があると考えられた。

2.5.4.4.8 効果の持続

本項では、3 ヵ月を超えてアナキンラが投与された Sobi.ANAKIN-303 試験（コア期）及び 990758 試験（Week 28 まで）を対象に、Sobi.ANAKIN-303 試験では ACR コアセット基準を用いた治療反応及び疾患活動性なしを達成した被験者の割合、並びに 990758 試験では再燃が認めら

れなかった被験者の割合を示して、長期的なアナキンラの有効性を評価した。また、補助データとして公表文献からの報告についても示す。

「疾患活動性なし」は以下に示す複数のパラメータから成る複合評価項目である（Wallace et al. 2011）。

- 活動性関節炎がみられる関節がない、スチル病に起因する発熱、発疹、漿膜炎、肝脾腫大及び全身性リンパ節腫脹が認められない、CRP 値が正常範囲内、医師による疾患活動性の全般的評価のスコアが 100 mm の VAS で 10 mm 未満、並びに朝のこわばりが 15 分以下。

Sobi.ANAKIN-301 試験は、治験薬の投与期間が 12 週間であったため、長期的なアナキンラの有効性を評価する試験から除外した。

Sobi.ANAKIN-303 **試験**

Sobi.ANAKIN-303 試験は、2 週間の無作為化二重盲検期間及び 52 週間の非盲検投与期間を含むコア期並びに最長 26 週間の非盲検投与継続期間を含む継続期から構成される試験であり、最長 Week 80 までの長期有効性を評価することが計画された試験である（図 2.5-5）。本申請では、データカットオフ日を 202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日とする Week 26 来院までの有効性の中間解析データ及びデータカットオフ日を 202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（コア期を完了し、継続期に移行しなかった最後の被験者の Week 58 来院日）としたコア期の全データを含む最終解析の結果を示した。

主要評価項目である Week 2 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 反応を達成した被験者は、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%）であった（表 2.5-4）。

被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR30 反応及び投与期間を投与群ごとに図 2.5-9 に示す。

非盲検投与期間でアナキンラの投与を継続した 8 例での効果の持続：

- 無作為化二重盲検期間でアナキンラ群に無作為に割り付けられ、非盲検投与期間に移行してアナキンラの投与を継続した被験者は 8 例であった。
- 無作為化二重盲検期間の Week 2 時点でアナキンラ群の 7 例に認められた発熱を伴わない ACR30 反応は、非盲検投与期間でアナキンラの投与を継続した後も、Week 26 前に有害事象［PT：スチル病（医師記載用語：AOSD の再発）］により投与を中止した 1 例を除く 6 例で Week 26 まで持続した（2 例で ACR30 反応が認められなかった Week 4 時点を除く）。
  Week 26 前に有害事象により投与を中止したアナキンラ群の 1 例は、Week 4 から Week 20 まで発熱を伴わない ACR30 反応が認められていた。Week 54 時点では、さらに 1 例の Week 44 来院前に有害事象［PT：スチル病（医師記載用語：sJIA の再発）］により投与を中止した被

験者を除き、Week 2 時点で ACR30 反応が認められた 7 例中 5 例で発熱を伴わない ACR30 反応が持続した。

- Week 2 時点で発熱を伴わない ACR30 反応が認められなかったアナキンラ群の 1 例は、Week 4 前の Day 22 に有効性の欠如により投与を中止した。
- Week 26 時点で疾患活動性なしを達成した被験者は、8 例中 5 例（62.5%）であった。Week 54 時点で疾患活動性なしを達成した被験者は、8 例中 3 例（37.5%）であった。

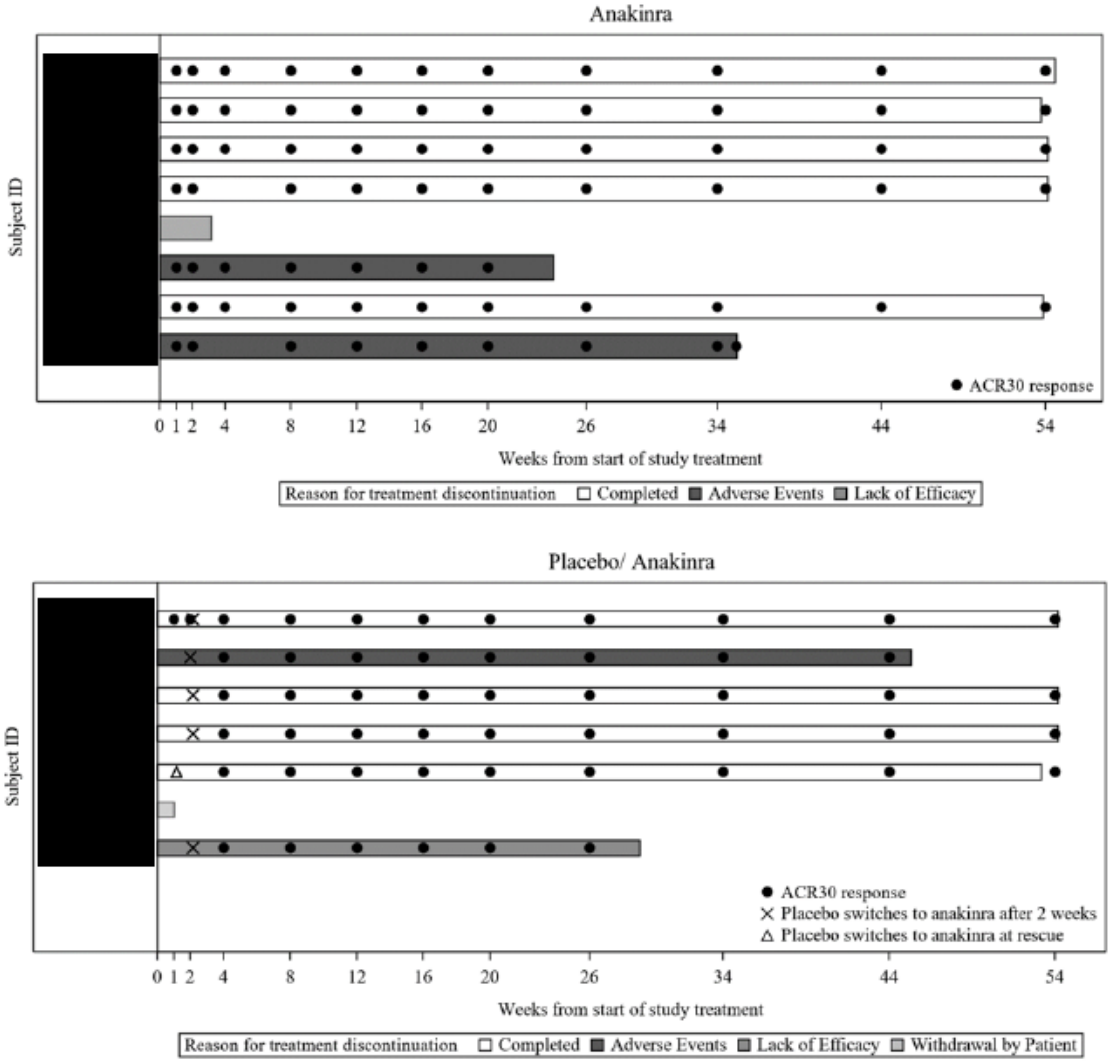
非盲検投与期間でプラセボ投与からアナキンラ投与に切り替えた 6 例での効果の持続：

- 無作為化二重盲検期間でプラセボ群に無作為に割り付けられ、非盲検投与期間に移行してアナキンラの投与を開始した被験者は 6 例であった。
- Week 2 時点でプラセボ群の 1 例に認められた発熱を伴わない ACR30 反応は、非盲検投与期間でアナキンラ投与に切り替えた後も Week 54 まで持続した。
- 無作為化二重盲検期間の Week 2 時点で発熱を伴わない ACR30 反応が認められず、非盲検投与期間でアナキンラ投与に切り替えた被験者は 5 例であった（レスキュー基準に該当して直ちに非盲検投与期間に移行した 1 例を含む）。これら 5 例のいずれでも、アナキンラ投与に切り替えた後、Week 4 時点には発熱を伴わない ACR30 反応が認められ、Week 26 まで持続した。その後、これら 5 例のうち、Week 34 来院前に有効性の欠如により投与を中止した 1 例及び Week 54 来院前に有害事象［PT：血球貪食性リンパ組織球症（医師記載用語：MAS）］により投与を中止した 1 例を除き、発熱を伴わない ACR30 反応は 3 例で Week 54 まで持続した。
- Week 26 時点で疾患活動性なしを達成した被験者は、6 例中 4 例（66.7%）であった。Week 54 時点で疾患活動性なしを達成した被験者は、6 例中 3 例（50.0%）であった。

非盲検投与期間でアナキンラ投与を継続又は開始した 14 例での効果の持続：

- 非盲検投与期間に移行してアナキンラ投与を継続又は開始した 14 例（継続 8 例、開始 6 例）では、Week 26 時点で発熱を伴わない ACR30 反応が認められた被験者は 12 例（85.7%）であった。また、Week 26 時点で疾患活動性なしを達成した被験者は、14 例中 9 例（64.3%）であった。Week 54 時点で発熱を伴わない ACR30 反応が認められた被験者は 14 例中 9 例（64.3%）であった。また、Week 54 時点で疾患活動性なしを達成した被験者は、14 例中 6 例（42.9%）であった。

図 2.5-9 被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR30 反応及び投与期間（コア期）［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］



略語：ACR＝ 米国リウマチ学会、FAS＝ 最大の解析対象集団、ID＝ 識別番号
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 1 来院の評価来院前 24 時間又はその他の来院前の 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。
特定の評価時点で認められた ACR30 反応を黒丸、治験薬の投与期間を横棒の長さ、治験薬の投与中止理由を横棒の色で示した。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Figure 11-2

990758 試験

990758 試験は、12 週間の非盲検導入期及び非盲検導入期でレスポンダーであった被験者を対象とした 16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期から構成された（図 2.5-7）。本試験には sJIA 患者 15 例が含まれ、非盲検導入期ですべての被験者にアナキンラが投与された。これら 15 例のうち、非盲検導入期で JRA コアセット基準に基づくレスポンダーであった 11 例を二重盲検プラセボ対照期に移行させ、アナキンラ投与を継続する群（9 例）又はプラセボ投与に切り替え

る群（2 例）のいずれかに無作為に割り付けた。無作為化二重盲検プラセボ対照期では、非盲検導入期でレスポンダーであった 11 例を対象に再燃が認められた被験者の割合を評価した。16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期（Week 28 時点）で再燃が認められた被験者は、アナキンラ群で 9 例中 2 例（22.2%）、プラセボ群で 2 例中 1 例（50.0%）であった（2.5.4.4.1.3 項）。

効果の持続（補助データ）

上述したアナキンラによる効果の持続は、Sobi.ANAKIN-303 試験で Week 26 まで、990758 試験で Week 28 までの結果であるが、公表文献では sJIA 患者で最長 5 年間、AOSD 患者で最長約 6 年間のアナキンラの長期的な有効性が報告されている。

- Vastert et al. 2014 では、グルココルチコイドによる治療歴のない sJIA 患者 20 例にアナキンラが投与された。観察期間の平均値（範囲）は 32 ヵ月（12～54 ヵ月）であった。Day 30 時点で 20 例中 16 例（80%）に発熱を伴わない ACRpedi90 反応が認められた。Month 3 時点では、20 例中 15 例（75%）で、アナキンラ単独投与下で発熱を伴わない ACRpedi90 反応が認められた。Month 12 時点では反応率はさらに上がり、20 例中 17 例（85%）で発熱を伴わない ACRpedi90 反応が認められた（20 例中 18 例では発熱を伴わない ACRpedi70 反応が認められた）。これら 17 例では、疾患活動性が認められないと判断される基準も満たしており、このうち 13 例ではアナキンラ単独投与下での反応であった。アナキンラの単独投与を受けていた 13 例中 11 例では、最初の 1 年で用量漸減及び投与中止が可能となった。Year 2 時点では、14 例中 12 例（86%）が寛解基準を満たした（投与下 4 例、非投与下 8 例）。観察から Year 3 時点では、11 例中 10 例（91%）が寛解基準を満たした（投与下 2 例、非投与下 8 例）。このため、アナキンラに対する高い反応率は経時的に維持されたことが示された。
- Ter Haar et al. 2019（NSAID による治療に不十分な反応を示した新規発症の sJIA 患者 42 例）では、アナキンラの長期有効性が特に検討された。本試験では、疾患活動性が評価された。Month 3 時点で疾患活動性が認められなかった被験者に対して、アナキンラの用量を 1 ヵ月間漸減し（隔日投与）、その後、投与を中止した。疾患活動性が認められなくなるまでの期間の中央値は 33 日であった。疾患が再燃した場合は、アナキンラの投与を再開した。sJIA 患者 42 例（疾患発症時の年齢の中央値：7 歳）の観察期間の中央値は 5.8 年であった。Year 1 時点では、疾患活動性が認められなかった被験者の割合は 76%（32/42 例）、非投与下で疾患活動性が認められなかった被験者の割合は 52%（22/42 例）であった。観察期間の Year 5 時点では、96%（24/25 例）の被験者に疾患活動性が認められず、72%（18/25 例）の被験者が非投与下で疾患活動性が認められなかった。最終観察時点の患者報告アウトカムの結果より、疼痛又は疾患の症状が全くないと回答した被験者の割合は 62%であり、半数を超える被験者では生活の質が保たれていることが示された。本試験には Vastert et al. 2014 で報告された 20 例のコホートが含まれている。

- Gattorno et al. 2008（sJIA 患者 22 例）の報告では、22 例中 10 例が完全レスポンダーであった。これら 10 例では、投与開始から Month 4 時点で、アナキンラ以外のすべての薬剤の投与を中止することが可能であった。このため、アナキンラ投与で反応が認められた被験者で有効性が経時的に持続したことが示された（平均観察期間 1.4 年）。
- Pascual et al. 2005 は、他の治療に抵抗性を示した sJIA 患者を対象とした前向き試験であった。平均観察期間（範囲）6.6 ヵ月（2～12 ヵ月）後に 9 例中 7 例（78%）が完全レスポンダーであった。
- Nordström et al. 2012（AOSD 患者 22 例）では、Week 4、8 及び 24 時点のアナキンラの有効性が DMARD と比較された。寛解を達成した被験者は、DMARD 群と比較して、アナキンラ群で多かった。Week 4 時点でアナキンラ群の 12 例中 6 例（50%）及び DMARD 群の 10 例中 3 例（30%）に寛解が認められ、発熱及び炎症マーカーの正常化も認められた。アナキンラ群で認められた反応は Week 24 時点でも持続しており、アナキンラ群の 12 例中 6 例（50%）に寛解が認められたのに対して、DMARD 群で寛解が認められたのは 10 例中 2 例（20%）であった。
- Laskari et al. 2011（AOSD 患者 25 例）では、25 例中 21 例（84%）で疾患活動性が数日以内（中央値：0.2 ヵ月）に完全に消失したと報告された。このうち 1 例を除く全例で、疾患活動性の完全消失が中央値（範囲）で 15 ヵ月（1.5～71 ヵ月）間持続した。
- Lequerre et al. 2008（AOSD 患者 15 例）では、平均値（範囲）で 14.3 ヵ月（1～27 ヵ月）間のアナキンラによる治療反応が報告された。15 例中 11 例（73%）でアナキンラによる治療反応が認められた。このうち、9 例では Month 3 時点で完全反応が達成され、発熱、発疹及び炎症マーカーの正常化も認められた。Month 6 時点では 10 例、最終観察時点では 9 例が完全レスポンダーであった。
- Gerfaud-Valentin et al. 2014 の AOSD を対象とした後向き試験では、アナキンラが 6 例に投与された。平均観察期間（範囲）27.8 ヵ月（14～36 ヵ月）後に 6 例中 5 例（83%）が完全レスポンダーであった。
- Colafrancesco et al. 2017（AOSD 患者 140 例）では、Month 3、Month 6 及び Month 12 時点の疾患の主な臨床症状（発熱、発疹、肺炎、心膜炎、胸膜炎、咽喉痛、リンパ節症、肝腫大、筋肉痛、関節炎、MAS）及び臨床検査所見（肝酵素の上昇、高フェリチン血症、白血球増加症）の有病率を解析した。その結果、これらのすべての項目で、観察期間の Month 3 時点には有意な低下が認められた（P<0.0001）。ベースラインで関節炎の症状が認められていた被験者は 140 例中 98 例（70%）であり、Disease Activity Score 28（DAS28）スコアの平均値（標準偏差、範囲）は 4.7（1.2、1.4～7.29）であった。Month 3 時点では、DAS28 スコアの平均値（標準偏差、範囲）は 2.4（1.08、0.96～6.01）であり、有意な低下が認められた（P<0.0001）。12 ヵ月後では、DAS28 スコアの平均値（標準偏差、範囲）は 1.7（0.9、0.49～6.8）であり、さらなる低下が認められた。

評価資料である Sobi.ANAKIN-303 試験でスチル病（sJIA 及び AOSD）に対するアナキンラの効果が Week 54 まで持続した。本結果は Week 54 までのデータではあるものの、公表文献では sJIA 患者で最長 5 年間、AOSD 患者で最長約 6 年間のアナキンラの長期的な有効性が報告されており、アナキンラの sJIA 及び AOSD に対する長期的な治療効果が示唆されていると考える。

2.5.4.5 有効性の結論

IL-1 を特異的に阻害する生物学的製剤を使用することで多くの sJIA 及び AOSD 患者の臨床転帰が改善されており、sJIA 及び AOSD の進行過程で IL-1 が病因的役割を果たしていることが分かっている。

Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験のいずれでも、主要評価項目である Week 2 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 反応で、プラセボに対するアナキンラの統計学的な優越性が認められた。これらの結果の頑健性は、いずれの試験でも感度分析により確認された。発熱を伴わない Week 2 時点の ACR50、ACR70 及び ACR90 反応を達成した被験者の割合は、いずれの試験でも、プラセボ群と比較してアナキンラ群で高かった。また、Week 2 時点の医師による疾患活動性の全般的評価、患者/親による全身状態の全般的評価及び患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価に関する VAS スコアの改善についても、プラセボ群と比較してアナキンラ群で良好な結果が得られた。

Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験の結果、アナキンラを投与された被験者では Week 2 までに CRP 値が正常値まで低下し、その後も Sobi.ANAKIN-303 試験では Week 54 まで、Sobi.ANAKIN-301 試験では Week 12 まで正常値が維持された。これらの CRP 値の改善結果は、990758 試験の事後解析の結果とも一致した。その他の炎症マーカー並びに発熱及び発疹についても、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験でアナキンラを投与された被験者で改善が認められた。また、関節炎に対するアナキンラの効果も示された。多くの公表文献でも、炎症マーカー、発熱、発疹及び関節炎に対するアナキンラの効果が報告されている。

さらに、これらのアナキンラの効果の発現が速やかであったことも Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験の結果から示された。発熱を伴わない Week 1 時点の ACR30、ACR50、ACR70 反応率は、いずれの試験でも、プラセボ群と比較してアナキンラ群で高かった。Week 1 時点の関節炎に関する評価では、プラセボ群と比較してアナキンラ群で改善の程度が大きかった。CRP 値は、アナキンラ群で Week 1 までに正常化又は正常値近くまでの低下が認められたが、プラセボ群ではこのような傾向は認められなかった。その他の炎症マーカーについても、プラセボ群と比較してアナキンラ群で改善の程度が大きかった。全般的評価に関する評価項目（VAS）は、プラセボ群と比較してアナキンラ群で Week 1 時点で改善の程度が大きかった。Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験のいずれでも、Week 1 時点のほぼすべての評価項目でプラセボと比較したアナキンラの効果が認められており、sJIA 及び AOSD に対するアナキンラの効果が早期に認められた。

組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていた被験者でのアナキンラによるグルココルチコイド漸減効果も示された。Sobi.ANAKIN-303 試験では、中間解析の Week 26 来院までに、アナキンラを投与された被験者でグルココルチコイドの漸減を開始した被験者の割合は80%を超えており、グルココルチコイドの投与を中止することができた被験者もいた。同様に、公表文献でもアナキンラ投与によるグルココルチコイドの漸減効果及び投与中止が多くの被験者で報告されている。

Sobi.ANAKIN-303 試験では、組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別の部分集団解析が実施され、組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていなかった被験者でも、スチル病に対するアナキンラの効果が認められた。組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていなかった被験者のうち、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応が認められた被験者は、アナキンラ群で 4 例中 3 例（75.0%）、プラセボ群で 3 例中 0 例（0.0%）であった。Sobi.ANAKIN-301 試験では、組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていた被験者はいなかった。このため、組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていなかった被験者の発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応の結果は、主要評価項目の結果［アナキンラ群 6 例中 6 例（100.0%）、プラセボ群 5 例中 0 例（0%）］と同一であった。Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験のいずれでも、組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けておらず、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応が認められたこれらの被験者は、組入れ後の投与期間中もグルココルチコイドの全身投与を受けておらず、これらの被験者でグルココルチコイド非併用下でのアナキンラの有効性が示された。公表文献では、新規発症 sJIA 患者で第一選択薬としてアナキンラを単独投与したときの有効性が報告されており、早期治療開始による高い反応率が経時的に維持されたことも示された。また、アナキンラの治療を早期に開始するほど、より良好な治療成績が得られたことを報告する公表文献（Pardeo et al. 2015）もある。

以上より、アナキンラは sJIA 及び AOSD の炎症マーカーの正常化及び臨床徴候及び症状の改善に有効であった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価計画

2.5.5.1.1 安全性評価に用いた試験

アナキンラの安全性プロファイルは、1990 年代前半に Synergen 社（現 Amgen 社）により初めて実施された臨床試験及びその後の西欧諸国での関節リウマチ、CAPS、スチル病（sJIA、AOSD）など多数の適応症を対象とした約 20 年間にわたる市販後の臨床使用実績により、確立されている。

アナキンラの安全性は、日本人のスチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象とした Sobi.ANAKIN-303 試験及び外国人のスチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象とした Sobi.ANAKIN-301 試験から得られたデータに基づいて評価した。また、sJIA 患者を対象とした Sobi.ANAKIN-302 試験、並びに sJIA 患者 15 例を含む JIA 患者を対象とした 990758 試験及びその継続試験である 990779 試験から得られたデータを安全性評価の参考資料とした。

安全性評価に用いた臨床試験は以下のとおりである。

- 第 3 相試験：国内、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）（評価資料）
- 第 3 相試験：海外、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）（評価資料）
- 市販後安全性試験：非介入、市販後安全性試験（Sobi.ANAKIN-302 試験）（参考資料）
- 第 2/3 相試験：海外、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（990758/990779 試験）（参考資料）

Sobi.ANAKIN-303 試験（アナキンラ群 8 例、プラセボ群 7 例）は、日本人のスチル病（sJIA 及び AOSD）患者に対し、コア期の無作為化二重盲検期間でアナキンラ［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）］又はプラセボ［アナキンラ 100 mg/日又は 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）に相当する量］を 2 週間投与した後、非盲検投与期間でアナキンラを 52 週間投与する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。コア期完了時点で、アナキンラの投与継続に適格で同意が得られた被験者は継続期に移行し、非盲検下で最長 26 週間にわたりアナキンラの投与を継続することとした。

Sobi.ANAKIN-301 試験（アナキンラ群 6 例、プラセボ群 6 例）は、新たにスチル病（sJIA 及び AOSD）と診断された患者に対し、2 用量［2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）又は 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）］のアナキンラを用いて有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。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。

Sobi.ANAKIN-302 試験（アナキンラ投与例数 306 例）は、sJIA 患者を対象として、アナキンラの長期安全性を評価する非介入の市販後安全性試験である。本試験は、Pharmachild の JIA レジストリデータの二次使用に基づき行われた。レジストリ内では後向きデータ及び前向きデータが収集された。レジストリに記録されている後向きデータでは、アナキンラの初回治療は 2004 年であった。本試験では、2018 年 9 月 30 日までにレジストリに収集されたデータを用いた。

990758 試験［非盲検導入期：アナキンラ投与例数 86 例（sJIA 患者 15 例）、無作為化二重盲検プラセボ対照期：50 例（sJIA 患者 11 例）］は、JIA 患者に対して非盲検導入期にアナキンラ 1 mg/kg/日（最大 100 mg/日）を 12 週間皮下投与した後、レスポンダーに対して無作為化二重盲検プラセボ対照期にアナキンラ 1 mg/kg/日（最大 100 mg/日）又はプラセボを 16 週間皮下投与する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。990758 試験の 16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期を完了した被験者は、長期継続投与試験（990779 試験）に参加可能とし、990779 試験の非盲検継続期でさらに 12 ヵ月間、最大 100 mg/日まで 1 mg/kg/日の用量でアナキンラ投与を受けた。990758 試験の盲検期に疾患の再燃により投与中止した被験者も、990779 試験で盲検下の治験薬投与を継続可能であった（990758 試験の無作為化で割り付けられた治験薬又は盲検下でもう一方の治験薬への切替えのいずれか）。

2.5.5.1.2 安全性評価の方法

2.5.5.1.2.1 有害事象の評価方法

主に MedDRA を用いて有害事象をコーディングした。Sobi.ANAKIN-303 試験、Sobi.ANAKIN-301 試験及び Sobi.ANAKIN-302 試験では、それぞれ MedDRA version 27.1、20.1 及び 21.1 を用いた。本申請では、同一バージョンの MedDRA/J を用いてそれぞれの試験の器官別大分類（SOC）及び PT を日本語に訳した。なお、990758/990779 試験では、WHO-Adverse Reactions Terminology（WHO-ART）を用いて有害事象をコーディングした。WHO-ART には感染症に関する独立した SOC が含まれないため、990758/990779 試験では、報告された有害事象が感染症の有害事象に該当するかを治験責任医師が評価した。990758/990779 試験の有害事象名の日本語訳には可能な限り MedDRA/J version 27.1 を用いた。

Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験では、治験薬の初回投与から投与中止後 28 日以内に発現した有害事象を試験治療下で発現した有害事象（TEAE）と定義して、TEAE を評価した。

Sobi.ANAKIN-302 試験では、有害事象の発現率は、発現件数をリスク人年の合計で割って算出し、100 人年当たりの発現率として示した。

990758/990779 試験では、治験薬の初回投与から試験手順の完了までに発現した有害事象を TEAE として評価した。TEAE の解析は、2.7.4.1.1.3.4 項に記載したグループに分類して実施した。ただし ISR 及び感染症に分類される TEAE は、連続曝露を用いて年間発現率を算出した。なお、アナキンラの半減期は短いため、治験薬をアナキンラからプラセボに切り替えた際の持ち

越し効果のリスクは小さいと考えられる。各期の TEAE 発現までの時間は、各期の治験薬投与開始日から TEAE 発現日までの時間として算出した。

2.5.5.1.2.2　注目すべき有害事象

海外での実績に基づき確立されたアナキンラの安全性プロファイルでは、比較的よくみられる既知のリスクとして ISR が報告されている。本申請で安全性評価の対象とした臨床試験で報告された ISR については、2.5.5.4.6.3 項に示す。

重篤な感染症もアナキンラの既知のリスクである（2.7.4.1.1.2 項）。本申請で安全性評価の対象とした臨床試験で報告された感染症の有害事象については 2.5.5.4.6.4 項に示す。

また、MAS はスチル病（特に sJIA）の重篤な合併症として知られている（Ravelli et al. 2015）。Sobi.ANAKIN-301 試験及び Sobi.ANAKIN-302 試験では MAS を注目すべき有害事象として規定した。なお、301 試験ではアナキンラの投与中に発現した MAS は重篤な有害事象として記録された。本申請に含まれる安全性データの MAS の結果については 2.5.5.4.6.5 項に示す。

Sobi.ANAKIN-303 試験の治験実施計画書第 [redacted] 版（被験者組入れ開始時の版）までは、MAS の他に、市販後の使用で IL-1 阻害薬を投与された sJIA 患者に報告された事象として、治験責任医師の診断に基づき、肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）及び好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）を注目すべき有害事象としていた。なお、その後、MAS が EU の RMP で重要な潜在的リスクから除外されたため、Sobi.ANAKIN-303 試験では、治験実施計画書第 [redacted] 版以降 MAS を注目すべき有害事象から除外し、DRESS 及び肺に関連する事象を注目すべき有害事象として評価した。

Sobi.ANAKIN-303 試験での DRESS の結果を 2.5.5.4.6.1 項、肺に関連する事象の結果を 2.5.5.4.6.2 項に示す。

2.5.5.1.2.3　部分集団解析

Sobi.ANAKIN-303 試験では、層別化因子である発症年齢（16 歳未満、16 歳以上）、組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無、体重（50 kg 未満、50 kg 以上）及び性別による有害事象の部分集団解析を統計解析計画書に含めた。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、症例数が少ないことから、部分集団解析は実施しなかった。

Sobi.ANAKIN-302 試験では、内因性要因による部分集団解析は実施しなかった。

990758/990779 試験では、全 JIA 被験者 86 例のうち、sJIA 被験者 15 例の部分集団解析を実施した。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

2.5.5.2.1 Sobi.ANAKIN-303 試験

スチル病（sJIA 及び AOSD）患者の 15 例が無作為化され、治験薬を投与された（安全性解析対象集団）。無作為化二重盲検期間中、8 例がアナキンラ［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）］、7 例がプラセボを投与された。無作為化二重盲検期間中は、投与量の調節は許可されなかった。15 例のうち、無作為化二重盲検期間中にレスキュー基準を満たした 1 例を含む 14 例が非盲検投与期間を開始し、アナキンラを投与された。非盲検投与期間中は、実際の体重に基づいて投与量が調節された。

アナキンラの曝露期間の中央値は、無作為化二重盲検期間でアナキンラを投与された 8 例で 14.0 日、Week 26 来院までの非盲検投与期間でアナキンラを投与された 14 例で 167.0 日、Week 54 来院までの非盲検投与期間でアナキンラを投与された 14 例で 363.5 日、全期間（無作為化二重盲検期間＋非盲検投与期間）でアナキンラを投与された 14 例で 365.0 日であった。

アナキンラの 1 日用量の中央値は、無作為化二重盲検期間で 95.0 mg、Week 26 来院までの非盲検投与期間で 98.5 mg、Week 54 来院までの非盲検投与期間で 98.8 mg、全期間（無作為化二重盲検期間＋非盲検投与期間）で 98.8 mg であった。

2.5.5.2.2 Sobi.ANAKIN-301 試験

Sobi.ANAKIN-301 試験では、スチル病患者 13 例が無作為化され、そのうち 12 例に治験薬が投与された（安全性解析対象集団）。アナキンラが 6 例［2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）：2 例、4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）：4 例］に、プラセボが 6 例に 12 週間投与された。

アナキンラ群の投与量の平均値（標準偏差）は 80.2（63.0）mg/日であり、投与量の中央値は 50.0 mg/日（範囲：40～200 mg/日）であった。曝露期間の平均値（標準偏差）は 85.3（2.5）日、曝露期間の中央値は 84.5 日（範囲：83～90 日）であった。

2.5.5.2.3 Sobi.ANAKIN-302 試験

Sobi.ANAKIN-302 試験では、306 例中 141 例（46.1%）、104 例（34.0%）及び 86 例（28.1%）が、少なくとも 12 ヵ月間、18 ヵ月間及び 24 ヵ月間、アナキンラを継続投与された。継続投与とは、投与期間内の非曝露期間が連続 30 日以下である投与と定義した。

全体として、306 例の被験者が計 360 コースのアナキンラ投与を受け、1 コースの投与期間の平均値（標準偏差）は 17.0（21.1）ヵ月であり、投与期間の中央値は 8.9 ヵ月（第一四分位数：3.1 ヵ月、第三四分位数：23.5 ヵ月）であった。

レジストリデータを用いた本試験では、アナキンラの投与量でなく曝露期間が記録された。処方された用量は一般的に CARRA の治療ガイドライン（DeWitt et al. 2012, Kimura et al. 2014）やスチル病の公表文献に記載された用法・用量に従ったと考えられる。

2.5.5.2.4 990758 試験/990779 試験

990758/990779 試験では、3 つの試験期間（990758 試験非盲検期、990758/990779 試験盲検期及び 990779 試験非盲検期）のアナキンラ投与日数を合計してアナキンラの総曝露量を算出した。sJIA 被験者のアナキンラ曝露の合計は 15.55 人年であった。

盲検期では被験者の割付けに不均等な割付けが認められた。盲検期終了時までに、盲検下で 10 例にアナキンラ、3 例にプラセボを投与した。この不均等な割付けは、盲検化したアナキンラ群及びプラセボ群の曝露にも反映されており、それぞれ 2.77 人年及び 0.51 人年であった。

2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

2.5.5.3.1 Sobi.ANAKIN-303 試験

被験者 15 例のうち男性は 2 例、女性は 13 例であった。発症時の年齢は 5 例（33.3%）が 16 歳未満（sJIA）であり、10 例（66.7%）が 16 歳以上（AOSD）であった。sJIA 患者はプラセボ群（1 例）と比較して、アナキンラ群（4 例）に多く割り付けられた。体重の中央値は、アナキンラ群で 48.50 kg（範囲：10.3～94.4 kg）、プラセボ群で 53.30 kg（範囲：12.5～89.2 kg）であった。登録時にグルココルチコイドを投与されていた被験者は、アナキンラ群の 4 例（50.0%）及びプラセボ群の 4 例（57.1%）の計 8 例（53.3%）であった。

2.5.5.3.2 Sobi.ANAKIN-301 試験

ベースライン時、アナキンラ群の年齢の平均値（標準偏差）は 12.3（19.3）歳であり、中央値は 4.5 歳（範囲：1～51 歳）であった。アナキンラ群の 6 例中 4 例（66.7%）が男性であった。

安全性解析対象の 12 例中 8 例が sJIA 被験者であり、アナキンラ群の 6 例中 5 例が疾患発症時に 16 歳未満であった。アナキンラ群の罹患期間の平均値（標準偏差）は 23.3（29.9）日であり、中央値は 7.0 日（範囲：1～65 日）であった。投与群間で既往歴に顕著な差はなかった。

2.5.5.3.3 Sobi.ANAKIN-302 試験

Sobi.ANAKIN-302 試験は、アナキンラを投与されたスチル病の小児患者に対して、長期投与の安全性及び MAS の潜在的リスクを検討するためにデザインされた。2018 年 9 月 30 日までに Pharmachild の JIA レジストリに登録された、ILAR 分類基準（Petty et al. 1998、Petty et al. 2004）で sJIA と診断された患者を含めた。JIA 被験者全体で 97.7%は欧州、2.3%はアジアの施設で登録された患者であった。大部分が白人であった（70.6%）。女性と男性の割合は同程度であり、アナキンラ初回投与時の年齢の中央値は 8.0 歳であった。アナキンラ初回投与時に MAS の既往歴を有していた被験者の割合は 3.3%（10/306 例）であった。

2.5.5.3.4 990758 試験/990779 試験

990758 試験の非盲検導入期に組み入れられた sJIA 被験者 15 例のうち、約半数（7 例）が女性であり、約半数（8 例）が白人であった。sJIA 被験者では、990758 試験の非盲検導入期の開始時の年齢は 3～17 歳であり、平均値は 10.6 歳であった。9 例（60%）は 12 歳未満であった。

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 有害事象の概要

2.5.5.4.1.1 Sobi.ANAKIN-303 試験

無作為化二重盲検期間

無作為化二重盲検期間での TEAE の概要を表 2.5-13 に示した。

TEAE はアナキンラ群で 6 例（75.0%）に 11 件、プラセボ群で 3 例（42.9%）に 3 件発現した。治験薬と関連ありと判断された TEAE は、アナキンラ群の 4 例（50.0%）に 7 件認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれの投与群でも重度の TEAE は認められなかった。また、死亡に至った TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、予期しない重篤な副作用の疑い（SUSAR）及び注目すべき有害事象（DRESS 又は肺に関連する事象）も認められなかった。MAS は認められなかった。

表 2.5-13 TEAE 発現例数の概要－無作為化二重盲検期間［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)	合計 (N = 15)
	被験者数（%）［件数］	被験者数（%）［件数］	被験者数（%）［件数］
すべての TEAE	6 (75.0) [11]	3 (42.9) [3]	9 (60.0) [14]
重度の TEAE	0 [0]	0 [0]	0 [0]
重篤な TEAE（死亡を含む）	0 [0]	0 [0]	0 [0]
非重篤な TEAE	6 (75.0) [11]	3 (42.9) [3]	9 (60.0) [14]
治験薬と関連ありと判断された TEAE[a]	4 (50.0) [7]	0 [0]	4 (26.7) [7]
治験薬と関連ありと判断された重度の TEAE[a]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
治験薬と関連ありと判断された重篤な TEAE[a]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
死亡に至った TEAE	0 [0]	0 [0]	0 [0]
治験薬の投与中止に至った TEAE	0 [0]	0 [0]	0 [0]
SUSAR	0 [0]	0 [0]	0 [0]
DRESS 又は肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）	0 [0]	0 [0]	0 [0]

略語：DRESS = 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、SUSAR = 予期しない重篤な副作用の疑い、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
各カテゴリでは 1 件以上の事象を発現した被験者数を示した。
同一のカテゴリで複数の事象を発現した被験者は、そのカテゴリで 1 回のみカウントした。
a) 治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 12-1

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

Week 26 来院までの非盲検投与期間に発現した TEAE の概要を表 2.5-14 に示した。

TEAE は全体で 12 例（85.7%）に 53 件発現した。治験薬と関連ありと判断された TEAE は 9 例（64.3%）に 20 件発現した。重度の TEAE は 2 例（14.3%）に 2 件、重篤な TEAE は 3 例（21.4%）に 3 件発現した。死亡に至った TEAE、SUSAR 及び注目すべき有害事象（DRESS 又は肺に関連する事象）は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 1 例（7.1%）に 1 件発現した。MAS は認められなかった。

表 2.5-14 TEAE 発現例数の概要－非盲検投与期間（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]	合計 (N = 14)
	被験者数（%）［件数］	被験者数（%）［件数］	被験者数（%）［件数］
すべての TEAE	6 (75.0) [30]	6 (100.0) [23]	12 (85.7) [53]
重度の TEAE	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (14.3) [2]
重篤な TEAE（死亡を含む）[b]	3 (37.5) [3]	0 [0]	3 (21.4) [3]
非重篤な TEAE	6 (75.0) [27]	6 (100.0) [23]	12 (85.7) [50]
治験薬と関連ありと判断された TEAE[c]	4 (50.0) [9]	5 (83.3) [11]	9 (64.3) [20]
治験薬と関連ありと判断された重度の TEAE[c]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
治験薬と関連ありと判断された重篤な TEAE[c]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
死亡に至った TEAE	0 [0]	0 [0]	0 [0]
治験薬の投与中止に至った TEAE	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
SUSAR	0 [0]	0 [0]	0 [0]
DRESS 又は肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）	0 [0]	0 [0]	0 [0]

略語：DRESS = 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、SUSAR = 予期しない重篤な副作用の疑い、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
各カテゴリでは 1 件以上の事象を発現した被験者数を示した。
同一のカテゴリで複数の事象を発現した被験者は、そのカテゴリで 1 回のみカウントした。
a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ投与に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者
b) 死亡を含む重篤な TEAE を収集したが、死亡は報告されなかった。
c) 治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Interim Analysis at Week 26) Table 12-2

コア期

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）での TEAE の概要を表 2.5-15 に示した。

コア期では、TEAE は全体で 15 例（100.0%）に 101 件発現した。治験薬と関連ありと判断された TEAE は 11 例（73.3%）に 28 件発現した。重度の TEAE は 4 例（26.7%）に 5 件、重篤な TEAE は 6 例（40.0%）に 7 件発現した。死亡に至った TEAE、治験薬と関連ありと判断された重篤な TEAE、SUSAR 及び注目すべき有害事象［DRESS 又は肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）］は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 3 例（20.0%）に 3 件発現した。MAS は、非盲検投与期間に 1 例に発現した（PT：血球貪食性リンパ組織球症）。本事象は重度かつ重篤と評価されたが、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。本事象により治験薬は投与中止となり、転帰は軽快であった。医療機器の不具合による TEAE は認められなかった。

コア期のうち、無作為化二重盲検期間に発現した TEAE の概要は表 2.5-13 に示した。非盲検投与期間（Week 54 来院まで）に発現した TEAE の概要は、2.7.6.2.2.5.2.1 項に示した。安全性追跡調査期間では、TEAE は安全性追跡調査期間に移行した 8 例中 5 例（62.5%）に 12 件発現し、重篤な有害事象が 1 例に 1 件報告された。

表 2.5-15 TEAE 発現例数の概要－コア期［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 7)[c]	合計 (N = 15)
	被験者数（%）［件数］	被験者数（%）［件数］	被験者数（%）［件数］
すべての TEAE	8 (100.0) [59]	7 (100.0) [42]	15 (100.0) [101]
重度の TEAE	3 (37.5) [4]	1 (14.3) [1]	4 (26.7) [5]
重篤な TEAE（死亡を含む）[a]	4 (50.0) [5]	2 (28.6) [2]	6 (40.0) [7]
非重篤な TEAE	8 (100.0) [54]	7 (100.0) [40]	15 (100.0) [94]
治験薬と関連ありと判断された TEAE[b]	6 (75.0) [17]	5 (71.4) [11]	11 (73.3) [28]
治験薬と関連ありと判断された重度の TEAE[b]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
治験薬と関連ありと判断された重篤な TEAE[b]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
死亡に至った TEAE	0 [0]	0 [0]	0 [0]
治験薬の投与中止に至った TEAE	2 (25.0) [2]	1 (14.3) [1]	3 (20.0) [3]
SUSAR	0 [0]	0 [0]	0 [0]
DRESS 又は肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）	0 [0]	0 [0]	0 [0]

略語：DRESS = 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、SUSAR = 予期しない重篤な副作用の疑い、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
Week 58 来院（継続期へ移行しなかった被験者）又は Week 54 来院（継続期へ移行した被験者）までに発現したすべての有害事象のデータを示した。
各カテゴリでは 1 件以上の事象を発現した被験者数を示した。
同一のカテゴリで複数の事象を発現した被験者は、そのカテゴリで 1 回のみカウントした。
a) 死亡を含む重篤な TEAE を収集したが、死亡は報告されなかった。
b) 治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象。

c) 無作為化二重盲検期間でプラセボ投与に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 12-3

2.5.5.4.1.2 Sobi.ANAKIN-301 試験

Sobi.ANAKIN-301 試験で認められた TEAE の概要を表 2.5-16 に示した。

TEAE の発現割合は、アナキンラ群とプラセボ群で同程度であった。アナキンラ群で 6 例（100%）、プラセボ群で 4 例（66.7%）に TEAE が発現した。アナキンラ群ではすべての有害事象が非重篤かつ軽度と判断された。プラセボ群では重度かつ重篤な TEAE［リンパ腫（PT：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）］が 1 例に認められた。

アナキンラ群では、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。プラセボ群ではリンパ腫が発現した 1 例が試験を中止した。

本試験で死亡は認められなかった。治験薬を投与された患者に MAS は認められなかった。

表 2.5-16 TEAE の概要［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］

	被験者数（%）[a]	
	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 6)
すべての TEAE	6 (100.0)	4 (66.7)
重度の TEAE	0	1 (16.7)
非重篤な TEAE	6 (100.0)	4 (66.7)
重篤な TEAE	0	1 (16.7)
治験薬と関連ありと判断された TEAE[b]	4 (66.7)	1 (16.7)
死亡に至った TEAE	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	1 (16.7)
試験中止に至った TEAE	0	1 (16.7)

略語：TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
a) 同一のカテゴリで複数の事象を発現した被験者は、そのカテゴリで 1 回のみカウントした。複数のカテゴリで事象を発現した被験者は、各カテゴリで 1 回カウントした。
b) 治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 12.1

2.5.5.4.1.3 Sobi.ANAKIN-302 試験

Sobi.ANAKIN-302 試験全体で、201 件の有害事象（中等度以上の非重篤な有害事象及び重篤な有害事象を含む）が認められた。100 人年あたりの発現率は 39.5 件であった。有害事象の発現率はアナキンラ投与開始から最初の 6 ヵ月間が最も高く、その後は経時的に低下した。有害事象が最も多く認められた MedDRA SOC は、「感染症および寄生虫症」（52 件、発現率=10.2 件/100 人年）であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」（25 件、発現率=4.9 件/100 人年）、「一般・全身

障害および投与部位の状態」（23 件、発現率=4.5 件/100 人年）及び「胃腸障害」（18 件、発現率=3.5 件/100 人年）であった。

2.5.5.4.1.4 990758 試験/990779 試験

sJIA 被験者での TEAE の年間発現率は経時的に低下した。TEAE の大部分は 990758 試験の非盲検導入期に報告され（14 例、66 件）、TEAE の発現率は 21.3 件/人年であった。

盲検期の TEAE 発現率は、アナキンラ群（15.9 件/人年）よりプラセボ群（23.7 件/人年）で高かった。しかし、プラセボを投与された被験者は 3 例のみのため、結論に至らなかった。なお、全 JIA 被験者での盲検期の TEAE 発現率はアナキンラ群とプラセボ群で同程度であった。

990779 試験の非盲検継続期では、TEAE の発現率は 7.1 件/人年（9 例、69 件）に低下した。

990779 試験の非盲検継続期で、1 例に 2 件の重篤な TEAE が認められた。

1 例が有害事象（注射部位疼痛）により 990758 試験の非盲検導入期の Day 1 に治験薬の投与を中止した。盲検期のプラセボ群では、有害事象による投与中止は認められなかった。

2.5.5.4.1.5 まとめ

Sobi.ANAKIN-303 試験は日本人を対象とした試験であった。日本人集団（Sobi.ANAKIN-303 試験）で認められた TEAE、重篤な TEAE、注目すべき有害事象の TEAE 及び中止に至った TEAE の発現割合は、外国人を対象とした海外試験である Sobi.ANAKIN-301 試験と一貫していた。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。

2.5.5.4.2 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.4.2.1 Sobi.ANAKIN-303 試験

無作為化二重盲検期間

無作為化二重盲検期間に発現した TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.5-17 に示した。

2 例以上に報告された TEAE は、アナキンラ群で注射部位反応 4 例（50.0%）及び不眠症 2 例（25.0%）、プラセボ群で皮脂欠乏症 2 例（28.6%）であった。

表 2.5-17 SOC 及び PT 別の TEAE－無作為化二重盲検期間［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

SOC PT MedDRA	アナキンラ (N = 8) 被験者数（%） ［件数］	プラセボ (N = 7) 被験者数（%） ［件数］	合計 (N = 15) 被験者数（%） ［件数］
すべての TEAE	6 (75.0) [11]	3 (42.9) [3]	9 (60.0) [14]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (62.5) [8]	0 [0]	5 (33.3) [8]

SOC PT MedDRA	アナキンラ (N = 8) 被験者数（%） ［件数］	プラセボ (N = 7) 被験者数（%） ［件数］	合計 (N = 15) 被験者数（%） ［件数］
適用部位紅斑	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
注射部位反応	4 (50.0) [7]	0 [0]	4 (26.7) [7]
感染症および寄生虫症	1 (12.5) [1]	1 (14.3) [1]	2 (13.3) [2]
COVID-19	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
サイトメガロウイルス血症	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
精神障害	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (13.3) [2]
不眠症	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (13.3) [2]
皮膚および皮下組織障害	0 [0]	2 (28.6) [2]	2 (13.3) [2]
皮脂欠乏症	0 [0]	2 (28.6) [2]	2 (13.3) [2]

略語：ICH＝ 医薬品規制調和国際会議、MedDRA＝ICH 国際医薬用語集、PT＝ 基本語、SOC＝ 器官別大分類、TEAE＝ 試験治療下で発現した有害事象
同一の集計レベルで複数の事象を発現した被験者は、そのレベルで 1 回のみカウントした。
MedDRA version 27.1
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 12-4

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は、アナキンラ群では 4 例（50.0%）で認められ、すべて注射部位反応であった。プラセボ群では、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は認められなかった［Sobi.ANAKIN-303 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-7］。

重度の TEAE はいずれの投与群でも認められなかった［Sobi.ANAKIN-303 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-4］。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

Week 26 来院までの非盲検投与期間に発現した TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.5-18 に示した。

2 例以上に報告された TEAE は、全体で注射部位反応 9 例（64.3%）、上咽頭炎 3 例（21.4%）、並びに爪囲炎、脂質異常症、ステロイド糖尿病及びスチル病（医師記載用語：AOSD の再発及び sJIA の再発）が各 2 例（14.3%）であった。

表 2.5-18 SOC 及び PT 別の TEAE－非盲検投与期間（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

SOC PT MedDRA	アナキンラ (N = 8) 被験者数（%） ［件数］	プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a] 被験者数（%） ［件数］	合計 (N = 14) 被験者数（%） ［件数］
すべての TEAE	6 (75.0) [30]	6 (100.0) [23]	12 (85.7) [53]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (50.0) [9]	5 (83.3) [10]	9 (64.3) [19]

SOC PT MedDRA	アナキンラ (N = 8) 被験者数（%） ［件数］	プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a] 被験者数（%） ［件数］	合計 (N = 14) 被験者数（%） ［件数］
胸痛	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
注射部位反応	4 (50.0) [9]	5 (83.3) [9]	9 (64.3) [18]
肝胆道系障害	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
高ビリルビン血症	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
感染症および寄生虫症	5 (62.5) [11]	2 (33.3) [4]	7 (50.0) [15]
COVID-19	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
サイトメガロウイルス感染	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
毛包炎	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
手足口病	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
インフルエンザ	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
上咽頭炎	2 (25.0) [3]	1 (16.7) [1]	3 (21.4) [4]
爪囲炎	1 (12.5) [1]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
上気道感染	1 (12.5) [4]	0 [0]	1 (7.1) [4]
臨床検査	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
代謝および栄養障害	1 (12.5) [2]	2 (33.3) [2]	3 (21.4) [4]
脂質異常症	1 (12.5) [1]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
ステロイド糖尿病	1 (12.5) [1]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
筋骨格系および結合組織障害	2 (25.0) [3]	1 (16.7) [2]	3 (21.4) [5]
関節痛	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
乾癬性関節症	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
スチル病	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (14.3) [2]
腱鞘炎	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
精神障害	1 (12.5) [1]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
うつ病	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
不眠症	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	2 (25.0) [3]	3 (50.0) [3]	5 (35.7) [6]
皮脂欠乏症	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
薬疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
湿疹	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
汗疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
乾癬	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
皮膚萎縮	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]

略語：ICH = 医薬品規制調和国際会議、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、PT = 基本語、SOC = 器官別大分類、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
同一の集計レベルで複数の事象を発現した被験者は、そのレベルで 1 回のみカウントした。
a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ投与に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者
MedDRA version 27.1
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Interim Analysis at Week 26) Table 12-4

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）では、治験薬と関連ありと判断された TEAE が 9 例（64.3%）で認められた。最も多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、注射部位反応であり、9 例（64.3%）で認められた。次いで、毛包炎及び脂質異常症が各 1 例（7.1%）で認められた［Sobi.ANAKIN-303 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-16］。

重度の TEAE は 2 件［COVID-19 及びスチル病（医師記載用語：sJIA の再発）］が報告されたが、いずれの事象も治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。その他の TEAE はいずれも軽度又は中等度であった［Sobi.ANAKIN-303 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-13］。

コア期

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）に発現した TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.5-19 に示した。

2 例以上に報告された TEAE は、全体で注射部位反応が 11 例（73.3%）、COVID-19 及び不眠症が各 4 例（26.7%）、上咽頭炎、スチル病（医師記載用語：AOSD の再発及び sJIA の再発）及び皮脂欠乏症各 3 例（20.0%）、並びに嘔吐、胃腸炎、インフルエンザ、爪囲炎、脂質異常症、ステロイド糖尿病及び汗疹が各 2 例（13.3%）であった。COVID-19（1 件）及び皮脂欠乏症（2 件）は、いずれもプラセボ投与中の被験者で発現した（表 2.5-17）。

コア期のうち無作為化二重盲検期間に発現した TEAE の SOC 及び PT 別の要約は表 2.5-17 に示した。非盲検投与期間（Week 54 来院まで）に発現した TEAE の SOC 及び PT 別の要約は、2.7.6.2.2.5.2.2 項に示した。非盲検投与期間に最も多く報告された TEAE は注射部位反応［9 例（64.3%）］であり、次いで COVID-19 及び上咽頭炎［各 3 例（21.4%）］であった。安全性追跡調査期間に移行した 8 例で、安全性追跡調査期間に最も多く報告された TEAE は、不眠症［1 例（12.5%）2 件］であった。

表 2.5-19 SOC 及び PT 別の TEAE－コア期［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

SOC PT MedDRA	アナキンラ (N = 8) 被験者数（%） ［件数］	プラセボ/アナキンラ (N = 7)[a] 被験者数（%） ［件数］	合計 (N = 15) 被験者数（%） ［件数］
すべての TEAE	8 (100.0) [59]	7 (100.0) [42]	15 (100.0) [101]
血液およびリンパ系障害	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
リンパ節症	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
心臓障害	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
動悸	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
胃腸障害	2 (25.0) [2]	1 (14.3) [2]	3 (20.0) [4]

SOC PT MedDRA	アナキンラ (N = 8) 被験者数（%） ［件数］	プラセボ/アナキンラ (N = 7)[a] 被験者数（%） ［件数］	合計 (N = 15) 被験者数（%） ［件数］
歯肉腫脹	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
歯痛	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
嘔吐	1 (12.5) [1]	1 (14.3) [1]	2 (13.3) [2]
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (87.5) [17]	5 (71.4) [11]	12 (80.0) [28]
適用部位紅斑	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
胸痛	0 [0]	1 (14.3) [2]	1 (6.7) [2]
注射部位反応	6 (75.0) [16]	5 (71.4) [9]	11 (73.3) [25]
肝胆道系障害	0 [0]	2 (28.6) [2]	2 (13.3) [2]
脂肪肝	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
高ビリルビン血症	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
免疫系障害	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
血球貪食性リンパ組織球症	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
感染症および寄生虫症	7 (87.5) [25]	2 (28.6) [5]	9 (60.0) [30]
COVID-19	3 (37.5) [3]	1 (14.3) [1]	4 (26.7) [4]
サイトメガロウイルス感染	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
サイトメガロウイルス血症	1 (12.5) [2]	0 [0]	1 (6.7) [2]
毛包炎	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
胃腸炎	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (13.3) [2]
手足口病	1 (12.5) [2]	0 [0]	1 (6.7) [2]
帯状疱疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
麦粒腫	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
インフルエンザ	2 (25.0) [3]	0 [0]	2 (13.3) [3]
上咽頭炎	2 (25.0) [4]	1 (14.3) [1]	3 (20.0) [5]
爪囲炎	1 (12.5) [1]	1 (14.3) [1]	2 (13.3) [2]
マイコプラズマ性肺炎	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
上気道感染	1 (12.5) [5]	0 [0]	1 (6.7) [5]
臨床検査	1 (12.5) [1]	2 (28.6) [2]	3 (20.0) [3]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
肝酵素上昇	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
肝機能検査異常	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
代謝および栄養障害	1 (12.5) [2]	3 (42.9) [3]	4 (26.7) [5]
脱水	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
脂質異常症	1 (12.5) [1]	1 (14.3) [1]	2 (13.3) [2]
ステロイド糖尿病	1 (12.5) [1]	1 (14.3) [1]	2 (13.3) [2]
筋骨格系および結合組織障害	2 (25.0) [4]	2 (28.6) [3]	4 (26.7) [7]
関節痛	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
乾癬性関節症	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
スチル病	2 (25.0) [3]	1 (14.3) [1]	3 (20.0) [4]
腱鞘炎	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
神経系障害	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]

SOC PT MedDRA	アナキンラ (N = 8) 被験者数（%） ［件数］	プラセボ/アナキンラ (N = 7)[a] 被験者数（%） ［件数］	合計 (N = 15) 被験者数（%） ［件数］
知覚過敏	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
精神障害	3 (37.5) [3]	2 (28.6) [3]	5 (33.3) [6]
うつ病	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
不眠症	2 (25.0) [2]	2 (28.6) [3]	4 (26.7) [5]
皮膚および皮下組織障害	2 (25.0) [4]	3 (42.9) [7]	5 (33.3) [11]
皮脂欠乏症	0 [0]	3 (42.9) [3]	3 (20.0) [3]
薬疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
湿疹	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
汗疹	1 (12.5) [1]	1 (14.3) [1]	2 (13.3) [2]
そう痒症	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
乾癬	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
皮膚萎縮	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
蕁麻疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
血管障害	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
ほてり	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]

略語：ICH = 医薬品規制調和国際会議、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、PT = 基本語、SOC = 器官別大分類、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
同一の集計レベルで複数の事象を発現した被験者は、そのレベルで 1 回のみカウントした。
a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ投与に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者
MedDRA version 27.1
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 12-6

コア期では、治験薬と関連ありと判断された TEAE が 11 例（73.3%）で認められた。最も多く認められた治験薬と関連ありと判断された TEAE は、注射部位反応であり、11 例（73.3%）で認められた。次いで、毛包炎、帯状疱疹及び脂質異常症が各 1 例（6.7%）で認められた［Sobi.ANAKIN-303 CSR（Final Analysis）Table 14.3.1-25］。コア期のうち無作為化二重盲検期間で治験薬と関連ありと判断された TEAE は、アナキンラ群の 4 例（50.0%）に報告された注射部位反応のみであった。非盲検投与期間（Week 54 来院まで）では、治験薬と関連ありと判断された TEAE は、注射部位反応が 9 例（64.3%）に、毛包炎、帯状疱疹及び脂質異常症が各 1 例（7.1%）に報告された［Sobi.ANAKIN-303 CSR（Final Analysis）Table 14.3.1-16］。安全性追跡調査期間では、治験薬と関連ありと判断された TEAE は認められなかった。

コア期では重度の TEAE が 5 件［スチル病（医師記載用語：sJIA の再発）（1 例 2 件）、並びに血球貪食性リンパ組織球症、COVID-19 及びマイコプラズマ性肺炎（各 1 例 1 件）］報告され、いずれの事象も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。転帰は、血球貪食性リンパ組織球症が軽快であり、その他の事象は回復であった。これらの重度の TEAE は、すべて非盲検投与期間に報告された［Sobi.ANAKIN-303 CSR（Final Analysis）Table 14.3.1-4 及び Table 14.3.1-13］。

2.5.5.4.2.2 Sobi.ANAKIN-301 試験

主な TEAE は SOC「感染症および寄生虫症」の非重篤な TEAE であり、発現割合はアナキンラ群及びプラセボ群でそれぞれ 83.3%（5/6 例）及び 16.7%（1/6 例）であった。アナキンラ群の有害事象はいずれも軽度であった。両投与群で ISR が発現したが、いずれも軽度であった。本試験で認められたすべての TEAE の発現件数、発現割合及び人年あたりの発現率を、SOC 及び PT 別に表 2.5-20 に示した。

表 2.5-20 SOC 及び PT 別の人年あたりの TEAE 発現件数、発現割合及び発現率
［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］

SOC PT	アナキンラ (N = 6) TPY = 1.40		プラセボ (N = 6) TPY = 0.34	
	発現例数 （発現割合）	発現件数 （発現率 [a]）	発現例数 （発現割合）	発現件数 （発現率 [a]）
すべての TEAE	6 (100.0)	29 (20.69)	4 (66.7)	8 (23.76)
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	5 (3.57)	1 (16.7)	1 (2.97)
上気道感染	3 (50.0)	3 (2.14)	0	0
耳感染	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
尿路感染	0	0	1 (16.7)	1 (2.97)
ウイルス性上気道感染	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (16.7)	1 (2.97)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫第 3 期	0	0	1 (16.7)	1 (2.97)
精神障害	1 (16.7)	1 (0.71)	1 (16.7)	1 (2.97)
不安	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
うつ病	0	0	1 (16.7)	1 (2.97)
神経系障害	1 (16.7)	2 (1.43)	1 (16.7)	2 (5.94)
浮動性めまい	1 (16.7)	1 (0.71)	1 (16.7)	1 (2.97)
頭痛	0	0	1 (16.7)	1 (2.97)
神経痛	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (50.0)	4 (2.85)	0	0
鼻漏	1 (16.7)	2 (1.43)	0	0
咳嗽	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
鼻閉	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
胃腸障害	3 (50.0)	5 (3.57)	0	0
嘔吐	1 (16.7)	2 (1.43)	0	0
下痢	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
悪心	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
レッチング	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	3 (2.14)	0	0
脱毛症	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
寝汗	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0

SOC PT	アナキンラ (N = 6) TPY = 1.40		プラセボ (N = 6) TPY = 0.34	
	発現例数 （発現割合）	発現件数 （発現率 [a]）	発現例数 （発現割合）	発現件数 （発現率 [a]）
蕁麻疹	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
筋骨格痛	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	5 (3.57)	2 (33.3)	3 (8.91)
注射部位反応	2 (33.3)	2 (1.43)	1 (16.7)	1 (2.97)
注射部位紅斑	1 (16.7)	1 (0.71)	1 (16.7)	1 (2.97)
注射部位疼痛	0	0	1 (16.7)	1 (2.97)
注射部位発疹	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
倦怠感	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
臨床検査	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
ビタミン D 減少	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (33.3)	2 (1.43)	0	0
関節損傷	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0
熱傷	1 (16.7)	1 (0.71)	0	0

略語：PT＝ 基本語、SOC＝ 器官別大分類、TEAE＝ 試験治療下で発現した有害事象、TPY＝ 総曝露（人年）
a 発現率は総曝露あたりの発現件数として算出した。総曝露は、被験者の投与開始から投与終了までの曝露の総計（年）として算出した。
MedDRA version 20.1.
Source: CSR Sobi.ANAKIN-301Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.5

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は、アナキンラ群では注射部位反応が 2 例、注射部位紅斑、注射部位発疹及び脱毛症が各 1 例であった。プラセボ群では、浮動性めまい及び頭痛が各 1 例であった。

アナキンラ群で発現した TEAE の重症度はいずれも軽度であり、中等度又は重度の TEAE は認められなかった。プラセボ群の 1 例では重度のリンパ腫（PT：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）が 1 例で認められた。なお、本被験者では無作為化時に誤診があり、スチル病の症状と考えられるリンパ節症があったが、症状が悪化して 2 週間の投与後に本被験者がスチル病でなくリンパ腫（PT：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）であることが分かった。

2.5.5.4.2.3 Sobi.ANAKIN-302 試験

Sobi.ANAKIN-302 試験では、SOC「感染症および寄生虫症」で最も多く認められた PT は、気道感染（53.8%、52 件中 28 件）であった。SOC「皮膚および皮下組織障害」で最も多く認められた PT は発疹、蕁麻疹及び湿疹であった。SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」では、注射部位に関連する事象が最も多かった。SOC「胃腸障害」で最も多く認められた PT は、便秘及び腹痛であった。SOC「血液およびリンパ系障害」では好中球減少症及びリンパ節症であった。SOC「免疫系障害」の TEAE には、MAS 12 件及び詳細不明の自己免疫障害 1 件が含まれた。

報告された PT で、5 件以上発現し、かつ発現率が 1 件/100 人年超の事象は、血球貪食性リンパ組織球症（発現率＝2.4 件/100 人年）、注射に伴う反応（発現率＝2.0 件/100 人年）、注射部位反応（発現率＝1.6 件/100 人年）、発疹（発現率＝1.6 件/100 人年）及び便秘（発現率＝1.2 件/100 人年）であった。その他の PT は、発現率が 1 件/100 人年未満であった。

2.5.5.4.2.4 990758 試験/990779 試験

990758 試験の非盲検導入期に sJIA 患者で認められた主な TEAE は、各種の ISR、発疹及び頭痛であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。

ISR 関連の PT は併合して検討した。990758 試験の非盲検導入期では、sJIA 被験者で最も多く認められた有害事象は ISR であった。単一の PT で最も多く認められた TEAE は頭痛であった。頭痛の年間発現率は、990758 試験の非盲検導入期（1.3 件/人年）から 990779 試験の非盲検継続期（0.2 件/人年）にかけて経時的に低下した。16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期では、アナキンラ群の 10 例及びプラセボ群の 3 例で安全性を評価した。その結果、TEAE の全体の発現率は、プラセボ群（23.7 件/人年）でアナキンラ群（15.9 件/人年）より高かった。アナキンラ群で最も多く認められた有害事象は、損傷（アナキンラ群 1.4 件/人年、プラセボ群 0 件/人年）であり、次いで情動不安定（アナキンラ群 1.1 件/人年、プラセボ群 0 件/人年）であった。ISR の各 PT の発現率はアナキンラ群 0～0.7 件/人年及びプラセボ群 0 件/人年であり、頭痛の発現率はアナキンラ群 0.7 件/人年及びプラセボ群 3.9 件/人年であった。頭痛はすべて非重篤で、治験薬の投与中止にも至らなかった。

990779 試験の非盲検継続期での TEAE の年間発現率は、他の期間と比較してほとんどの TEAE で低かった。最も多く認められた TEAE は発熱［7 例 9 件（年間発現率 0.9 件/年）］であり、次いで関節痛及び腹痛［各 4 例 6 件（年間発現率 0.6 件/年）］であった。報告された発熱、関節痛及び腹痛はすべて軽度又は中等度であった。

2.5.5.4.3 死亡

Sobi.ANAKIN-303 試験のコア期、Sobi.ANAKIN-301 試験、Sobi.ANAKIN-302 試験及び 990758 試験/990779 試験のいずれでも、アナキンラ投与期間中に死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.4.4 その他の重篤な有害事象

2.5.5.4.4.1 Sobi.ANAKIN-303 試験

無作為化二重盲検期間

重篤な TEAE 及び SUSAR はいずれも認められなかった。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

Week 26 来院までの非盲検投与期間に発現した、重篤な TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.5-21 に示した。

重篤な TEAE は、全体で 3 件発現した。PT 別の内訳は、スチル病（医師記載用語：AOSD の再発及び sJIA の再発）（2 例で 2 件）及び COVID-19（1 例で 1 件）であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された（2.7.4.2.1.4.1 項）。

Week 26 来院までの非盲検投与期間に SUSAR は報告されなかった。

表 2.5-21 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE－非盲検投与期間（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

SOC PT MedDRA	アナキンラ (N = 8) 被験者数（%） ［件数］	プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a] 被験者数（%） ［件数］	合計 (N = 14) 被験者数（%） ［件数］
重篤な TEAE	3 (37.5) [3]	0 [0]	3 (21.4) [3]
感染症および寄生虫症	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
COVID-19	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
筋骨格系および結合組織障害	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (14.3) [2]
スチル病	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (14.3) [2]

略語：ICH＝ 医薬品規制調和国際会議、MedDRA＝ICH 国際医薬用語集、PT＝ 基本語、SOC＝ 器官別大分類、TEAE＝ 試験治療下で発現した有害事象
同一の集計レベルで複数の事象を発現した被験者は、そのレベルで 1 回のみカウントした。
a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ投与に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者
MedDRA version 27.1
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Interim Analysis at Week 26) Table 12-7

コア期

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）に発現した、重篤な TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.5-22 に示した。コア期のうち無作為化二重盲検期間では重篤な TEAE は発現しなかった。非盲検投与期間（Week 54 来院まで）に発現した重篤な TEAE の SOC 及び PT 別の要約は表 2.7.6.2-24 に示した。

重篤な TEAE は 6 例（7 件）に発現した。PT 別の内訳は、スチル病が 3 例（4 件）、並びに血球貪食性リンパ組織球症、COVID-19 及びマイコプラズマ性肺炎が各 1 例（1 件）であった。いずれも治験薬と関連なしと判断された。これらの重篤な TEAE のうち、5 例（6 件）［スチル病 2 例 3 件（医師記載用語：AOSD の再発及び sJIA の再発）、血球貪食性リンパ組織球症、COVID-19 及びマイコプラズマ性肺炎］は非盲検投与期間中、1 例（1 件）［スチル病（医師記載用語：AOSD の再発）］は安全性追跡調査期間中に発現した（2.7.4.2.1.4.1 項）。

コア期に SUSAR は報告されなかった。

表 2.5-22 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE－コア期［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

SOC PT MedDRA	アナキンラ (N = 8) 被験者数（%） ［件数］	プラセボ/アナキンラ (N = 7)[a] 被験者数（%） ［件数］	合計 (N = 15) 被験者数（%） ［件数］
重篤な TEAE	4 (50.0) [5]	2 (28.6) [2]	6 (40.0) [7]
免疫系障害	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
血球貪食性リンパ組織球症	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
感染症および寄生虫症	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (13.3) [2]
COVID-19	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
マイコプラズマ性肺炎	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
筋骨格系および結合組織障害	2 (25.0) [3]	1 (14.3) [1]	3 (20.0) [4]
スチル病	2 (25.0) [3]	1 (14.3) [1]	3 (20.0) [4]

略語：ICH = 医薬品規制調和国際会議、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、PT = 基本語、SOC = 器官別大分類、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
同一の集計レベルで複数の事象を発現した被験者は、そのレベルで 1 回のみカウントした。
a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ投与に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者
MedDRA version 27.1
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 12-11

2.5.5.4.4.2 Sobi.ANAKIN-301 試験

Sobi.ANAKIN-301 試験のアナキンラ群では重篤な TEAE は認められなかった。プラセボ群では、1 例がスチル病ではなくリンパ腫（PT：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）であるとの診断が確定し、本事象は重篤な TEAE として報告された（表 2.5-23）。

表 2.5-23 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］

SOC PT	被験者数（%）[a]	
	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 6)
すべての重篤な TEAE	0	1 (16.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (16.7)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期	0	1 (16.7)

略語：ICH = 医薬品規制調和国際会議、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、PT = 基本語、SOC = 器官別大分類、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
a) 同一の集計レベルで複数の事象を発現した被験者は、そのレベルで 1 回のみカウントした。複数の集計レベルで事象を発現した被験者は、各レベルで 1 回カウントした。
MedDRA version 20.1
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 12.2

2.5.5.4.4.3 Sobi.ANAKIN-302 試験

Sobi.ANAKIN-302 試験では 56 件の重篤な有害事象が報告された。全体として、重篤な有害事象の発現率は 11.0 件/100 人年であった。重篤な有害事象が最も多く認められた SOC は「感染症および寄生虫症」（13 件、発現率＝2.6 件/100 人年）であり、次いで「免疫系障害」（11 件、発現率＝2.2 件/100 人年、いずれも血球貪食性リンパ組織球症に該当）であった。SOC「傷害、中毒および処置合併症」の重篤な有害事象は 9 件（発現率＝1.8 件/100 人年）であった。その他の重篤な有害事象（PT）の発現率は 1.0 件/100 人年未満であった。

重篤な有害事象全体の発現率は、アナキンラ投与開始後の最初の 6 ヵ月間で、その後の投与期間より高かった。PT 別の解析では、最も多く認められた重篤な有害事象の分類は血球貪食性リンパ組織球症（11 件、発現率＝2.2 件/100 人年）であり、次いで注射に伴う反応（6 件、発現率＝1.2 件/100 人年）であった。その他の PT はすべて発現率が 1 件/100 人年未満であった。

2.5.5.4.4.4 990758 試験/990779 試験

990758 試験の非盲検導入期及び盲検期では、重篤な TEAE は認められなかった。

990779 試験の非盲検継続期では 1 例に 2 件の重篤な TEAE が発現した。1 件は重篤な肝炎であり、医師報告用語は「サイトメガロウイルス感染による肝炎」であった。本被験者は、990779 試験の非盲検継続期の後半に重篤なウイルス感染も発現した。990779 試験の非盲検継続期での重篤な TEAE の年間発現率は 0.2 であった。

試験の中止に至った重篤な TEAE はなかった。

2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.4.5.1 Sobi.ANAKIN-303 試験

無作為化二重盲検期間

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

治験薬の投与中止に至った TEAE［PT：スチル病（医師記載用語：AOSD の再発）］が 1 例に発現した。本事象は重篤な TEAE として報告された。詳細は Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Section 12.2.2 に示した。

コア期

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）に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE を、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.3.1-27 に示した。

コア期の治験薬の投与中止に至った TEAE は、3 例（3 件）に報告された。スチル病（2 例 2 件、医師記載用語：AOSD の再発及び sJIA の再発）及び血球貪食性リンパ組織球症（1 例 1

件）がいずれも非盲検投与期間に報告され、すべて重篤な TEAE であった。詳細は Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Section 12.2.2 に示した。

2.5.5.4.5.2 Sobi.ANAKIN-301 試験

Sobi.ANAKIN-301 試験では、アナキンラ群で治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。プラセボ群のスチル病ではなくびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期であると確定診断された 1 例が、当該事象（重篤な TEAE）により試験を中止した。

2.5.5.4.5.3 Sobi.ANAKIN-302 試験

Sobi.ANAKIN-302 試験では、306 例中 233 例（76.1%）がアナキンラの投与を中止した。281 件の投与中止のうち、43.1%が有効性の欠如、30.6%が疾患の寛解による投与中止であった。有害事象による投与中止は全体の 10.0%（中等度以上の有害事象 8.2%、軽度の有害事象 1.8%）であった。全体の 5.0%は不耐容による中止であった。

2.5.5.4.5.4 990758 試験/990779 試験

990758/990779 試験の sJIA 被験者（15 例）には、重篤な TEAE により中止した被験者はなかった。しかし、sJIA 被験者 15 例中 1 例は、990758 試験の非盲検導入期の Day 1 に、TEAE（ISR）により試験を中止した。

2.5.5.4.6 注目すべき有害事象

2.5.5.4.6.1 DRESS

Sobi.ANAKIN-303 試験のコア期（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）に、DRESS は認められなかった。

2.5.5.4.6.2 肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）

Sobi.ANAKIN-303 試験のコア期（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）に、肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）は認められなかった。

2.5.5.4.6.3 ISR

Sobi.ANAKIN-303 試験の Week 26 までに最も多く報告された TEAE は注射部位反応であった。無作為化二重盲検期間では、注射部位反応はアナキンラ群の 4 例（50.0%）で報告され、プラセボ群では報告されなかった。Week 26 までの非盲検投与期間では、注射部位反応は 9 例（64.3%）で報告された。報告された注射部位反応はすべて治験薬と関連ありと判断された。

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）を通じて、最も多く報告された TEAE は注射部位反応であった。コア期の注射部位反応は 11 例（73.3%）で報告され、いずれも無作為化二重盲検期間［4 例（50.0%）］又は非盲検投与期間（Week 54 来院まで）［9 例（64.3%）］に発現した。報告された注射部位反応はすべて治験薬と関連ありと判断された。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、アナキンラ群及びプラセボ群の両方で ISR が報告され、いずれも重症度は軽度であった。アナキンラ群では 4 件（注射部位反応 2 件、注射部位紅斑及び注射部位発疹各 1 件）、プラセボ群では 3 件（注射部位反応、注射部位紅斑及び注射部位疼痛各 1 件）であった。

Sobi.ANAKIN-302 試験では、ISR は 15 件（注射部位反応 8 件、注射部位疼痛及び注射部位発疹各 2 件、注射部位過敏反応、注射部位炎症及び注射部位蕁麻疹各 1 件）報告された。注射部位反応（PT）の発現率は 1.6 件/100 人年であった。大部分の ISR は、アナキンラの投与開始後、早期に発現した。3 件の注入に伴う反応は、併用薬（トシリズマブ）に関連していた。

990758/990779 試験の sJIA 被験者（15 例）では、ISR の年間発現率はアナキンラ投与開始後 6 週間の時点で 13.9 件/人年であった。その後は急速に低下し、Week 40 以降に ISR は認められなかった。ISR の発現率に年齢別の部分集団間で差はなかった。ISR の発現率は、男性と比較して女性でわずかに高かった。重篤な ISR は認められなかったが、sJIA 被験者の 15 例中 1 例が、990758 試験の非盲検導入期の Day 1 に、ISR により中止した。

2.5.5.4.6.4 感染症

Sobi.ANAKIN-303 試験の無作為化二重盲検期間では、SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、アナキンラ群でサイトメガロウイルス血症が 1 例（12.5%）、プラセボ群で COVID-19 が 1 例（14.3%）で認められた。重篤な感染症の TEAE 及び投与中止に至った感染症の TEAE は認められなかった。Week 26 までの非盲検投与期間に SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、7 例（50.0%）で認められた。最も多く認められた TEAE は上咽頭炎 3 例（21.4%）であり、次いで爪囲炎 2 例（14.3%）、COVID-19、サイトメガロウイルス感染、毛包炎、手足口病、インフルエンザ及び上気道感染が各 1 例（7.1%）であった。重篤な感染症の TEAE は COVID-19（1 例で 1 件）であった。投与中止に至った感染症の TEAE は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された感染症の TEAE は毛包炎（1 例で 1 件）であった。

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）を通じて、SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は 9 例（60.0%）に認められた。最も多く認められた TEAE は COVID-19 が 4 例（26.7%）であり（このうち 1 例はプラセボ投与下での発現）、次いで上咽頭炎が 3 例（20.0%）、胃腸炎、インフルエンザ及び爪囲炎が各 2 例（13.3%）、並びにサイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス血症、毛包炎、手足口病、帯状疱疹、麦粒腫、マイコプラズマ性肺炎及び上気道感染が各 1 例（6.7%）であった。これらの TEAE のうち、毛包炎（1 件）及び帯状疱疹（1 件）が治験薬と関連ありと判断された。また、重篤な感染症の TEAE は、COVID-19 及びマイコプラズマ性肺炎が各 1 例（1 件）に報告された。投与中止に至った感染症の TEAE は認められなかった。なお、コア期に報告された感染症の TEAE のうち、無作為化二重盲検期間に発現した TEAE は本項の冒頭で要約した。非盲検投与期間（Week 54 来院まで）に報告された TEAE は、COVID-19 及び上咽頭炎（各 3 例、21.4%）、インフルエンザ及び爪囲炎（各 2 例、14.3%）、並びにサイトメガロウイルス感染、毛包炎、胃腸炎、手足口病、帯状疱

疹、麦粒腫、マイコプラズマ性肺炎及び上気道感染（各 1 例、7.1%）であった。安全性追跡調査期間に認められた TEAE は、サイトメガロウイルス血症及び胃腸炎（各 1 例）であった。

Sobi.ANAKIN-301 試験のアナキンラ群で最も多く認められた TEAE は、SOC「感染症および寄生虫症」の非重篤な TEAE であり、いずれも軽度であった。「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現率は、プラセボ群と比較して、アナキンラ群でわずかに高かった（プラセボ群 2.97 件/人年、アナキンラ群 3.57 件/人年）。治験薬と関連ありと判断された感染症の TEAE は認められなかった。

Sobi.ANAKIN-302 試験で報告された重篤な有害事象では、SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象（13 件、発現率 ＝2.6/100 人年）が最も発現率が高かった。「感染症および寄生虫症」の有害事象は、最初の 6 ヵ月間の発現率（15.7 件/100 人年）が最も高かった。

990758/990779 試験の sJIA 被験者では、被験者数が少ないため曝露量が低いことから、1 件の有害事象が発現率に及ぼす実質的な影響に留意する必要があり、データの解釈は慎重に行う必要がある。感染症の TEAE は 15 例中 9 例（60%）で 30 件報告された（年間発現率 2.2 件/人年）。全試験期間を通じて、発現率の経時的な推移は比較的一定であった。全 JIA 被験者（sJIA 患者を含む）と同様に、感染症の TEAE の発現率は男性（0.9 件/人年）より女性（3.5 件/人年）で高く、また 12～18 歳の被験者（1.8 件/人年）より 2～11 歳の小児被験者（2.4 件/人年）でわずかに高かった。治験責任医師により感染症と判断された事象で、最も多く認められた TEAE は、上気道感染及び発熱であった。感染症の重篤な TEAE は 1 例で 2 件発現し、感染症の重篤な TEAE の年間発現率はそれぞれ 0.1 件/人年であった。sJIA 被験者では、感染症の TEAE による投与中止は認められなかった。

2.5.5.4.6.5 MAS

Sobi.ANAKIN-303 試験の Week 26 来院までに、MAS は認められなかった。コア期の Week 26 以降では、重篤な MAS（PT：血球貪食性リンパ組織球症）が非盲検投与期間に 1 例で認められた。本事象は重度であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。TEAE 発現時の治験薬の投与量は 100 mg であった。本事象により治験薬は投与中止となった。治験実施計画書に従い、被験者は試験を中止した。データカットオフ日時点での転帰は軽快であった。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、MAS を注目すべき有害事象として規定した。治験薬が投与された被験者で MAS は報告されなかった。無作為化されず治験薬が投与されなかった 1 例で、スクリーニング中に MAS が 1 件発現した。

Sobi.ANAKIN-302 試験では、306 例中 10 例（3.3%）にアナキンラ投与開始前に MAS の既往歴があった。この 10 例中 9 例では、アナキンラ投与中の新たな MAS 発現はなかった。残り 1 例は、アナキンラ投与中に新たな MAS を 2 件発現した。全体で、アナキンラ投与中の MAS は 11 例に 12 件（重篤な有害事象 11 件、非重篤な有害事象 1 件）発現した。MAS（1 回目）の発現率は 2.2 件/100 人年であった。MAS の既往歴がない被験者では、アナキンラ投与中の MAS

（1 回目）の発現率は 2.1 件/100 人年（95% CI：1.1～3.9 件/100 人年）であった。アナキンラの初回投与からアナキンラ投与下での MAS（1 回目）発現までの平均期間は 9 ヵ月間であった。アナキンラの投与中に発現した MAS の 36.4%は投与開始から 30 日以内に発現し、36.3%は投与開始から 6 ヵ月以上後に発現した。ベースラインから MAS 発現までの最短期間は 4 日間であった。なお、継続投与中に MAS の発現率が上昇することはなかった。アナキンラの投与中止後には、8 例で MAS が報告された。投与中止から MAS の初回発現までの期間は、最短で 90～180 日であった。アナキンラの投与中止後に「リバウンド効果」の徴候は認められず、アナキンラ投与を中止した直後に MAS の発現率が上昇する徴候は認められなかった。MAS 発現の原因として特定された主な誘因は、疾患の再燃（4 件、33.3%）、治療法の変更（3 件、25.0%）及び感染症（2 件、16.7%）であった。

990758/990779 試験では MAS は認められなかった。

2.5.5.5 臨床検査値

2.5.5.5.1 Sobi.ANAKIN-303 試験

アナキンラの投与期間中、CRP、フェリチン、血小板数、白血球数、好中球数及びフィブリノゲンの平均値では減少又は低下傾向、アルブミン、総コレステロール及びヘモグロビンの平均値では増加又は上昇傾向が認められた。

非盲検投与期間の Week 26 来院時点で、SOC「臨床検査」に分類される TEAE として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例で認められた。また、SOC「代謝および栄養障害」に分類される TEAE として、脂質異常症が 2 例で認められた。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）では、SOC「臨床検査」に分類される TEAE として、Week 26 までに報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 件に加えて、肝酵素上昇、肝機能検査異常が各 1 例に 1 件認められた。また、SOC「代謝および栄養障害」に分類される TEAE は、Week 26 までに認められた脂質異常症（2 例）のみであった。有害事象として報告された臨床検査値は、これらの有害事象を除き認められなかった。

数例の被験者は、総コレステロール値のベースライン時の正常値（3.88～5.66 mmol/L）からアナキンラ投与後に高値（5.66 mmol/L 超）に変動した。無作為化二重盲検期間では、ベースライン時の正常値から Week 2 に高値に変動した被験者は、アナキンラ群では 4 例中 2 例（50.0%）であり、プラセボ群では 5 例中 0 例（0.0%）であった。非盲検投与期間の Week 26 来院までに、ベースライン時の正常値から Week 26 で高値に変動した被験者は 8 例中 5 例（62.5%）であった。コア期全体では、総コレステロール値がベースライン時の正常値から非盲検投与期間完了時の Week 54 で高値に変動した被験者は、5 例中 1 例（20.0%）であった。

2.5.5.5.2 Sobi.ANAKIN-301 試験

Sobi.ANAKIN-301 試験では、ベースライン時には、全例でヘモグロビン値減少及び好中球数増加を伴う全身性炎症の徴候が認められ、1 例を除く全例で血小板数増加が認められた。これら

の臨床検査値はアナキンラ投与期間中に正常化し、好中球減少症（1.5×10^9/L 未満）又は血小板減少症（200×10^9/L 未満）を発現した被験者はいなかった。

試験期間中、肝酵素の上昇は認められなかった。

アナキンラ群及びプラセボ群のいずれでも、トリグリセリド値が上昇した。トリグリセリド値の上昇は大部分の被験者で一過性であったが、アナキンラ群でより顕著で、用量反応関係は認められなかった。検体採取前の絶食は規定しなかった。試験期間中の総コレステロール値は正常値の範囲内であった。

2.5.5.5.3 990758 試験/990779 試験

990758 試験

990758 試験の非盲検導入期では、臨床検査値に関する治験薬と関連のある臨床的に重要な変動は認められなかった。試験期間中、非盲検導入期の Week 2、4、8 及び 12、並びに盲検期の Week 16、20、24 及び 28 では、臨床検査値の平均値及び中央値に、臨床的に重要な変化は認められなかった。Grade 3 以上の検査値異常が認められた被験者の詳細は 2.7.4.3.1.4.1 項に示した。

990779 試験

Grade 3 及び 4 の臨床検査値異常に関連する臨床的な後遺症が認められた被験者はいなかった。990779 試験では、臨床検査値に関する臨床的に重要な変動は認められなかった。Grade 3 以上の検査値異常が認められた被験者の詳細は 2.7.4.3.1.4.2 項に示した。

2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.6.1 Sobi.ANAKIN-303 試験

Sobi.ANAKIN-303 試験では、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、体重及び身長に関して、本試験のコア期に臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった。

2.5.5.6.2 Sobi.ANAKIN-301 試験

Sobi.ANAKIN-301 試験では、バイタルサイン（血圧及び心拍数）及び体重に、臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった。

2.5.5.6.3 990758 試験/990779 試験

990758/990779 試験では、スクリーニング時、ベースライン時及び試験期間中の規定の時点で定期的に血圧、心拍数、呼吸数及び体温を測定した。臨床的に意味のある変化は報告されなかった。

2.5.5.7 免疫原性

2.5.5.7.1 Sobi.ANAKIN-303 試験

ベースラインでは 15 例中 5 例（33.3%）（アナキンラ群 3 例、プラセボ群 2 例）に ADA 発現が認められた。Week 12 来院では 12 例（80.0%）［非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群 7 例（87.5%）、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群 5 例（71.4%）、以下同順］に ADA 発現が認められた。なお、試験治療下で認められた ADA は、下記のとおり分類した。

- 試験治療下で発現した ADA（Treatment induced ADA）：ベースライン時に ADA 陰性の被験者で治験薬の投与開始後に発現した ADA
- 試験治療下で抗体価が上昇した ADA（Treatment boosted ADA）：ベースライン時に ADA 陽性の被験者で治験薬の投与開始後にベースラインの 4 倍超の抗体価が認められた ADA
- 試験治療下で影響がなかった ADA（Treatment unaffected ADA：ベースライン時に ADA 陽性の被験者で治験薬の投与開始後に変化がなかった ADA

Week 12 来院時の ADA 発現の内訳は、Treatment-induced ADA 8 例（53.3%）［4 例（50.0%）、4 例（57.1%）］、Treatment-boosted ADA 3 例（20.0%）［2 例（25.0%）、1 例（14.3%）］、Treatment-unaffected ADA 1 例（6.7%）［1 例（12.5%）、0 例］であった。

ベースラインから Week 26 来院までに報告された ADA 抗体価は 4.00～1680.00 であった。ADA 陽性の被験者のうち、ヒト胎児腎細胞から産生された IL-1Ra との ADA の交差反応性が認められた被験者は、ベースライン及び Week 2 来院で各 1 例（6.7%）［アナキンラ群 1 例（12.5%）、プラセボ群 0 例］、Week 4 来院で 6 例（40.0%）［非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群 6 例（75.0%）、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群 0 例、以下同順］、Week 12 来院で 11 例（73.3%）［6 例（75.0%）、5 例（71.4%）］、治験薬投与中止時点で 1 例（6.7%）［1 例（12.5%）、0 例］であった。NAb 発現は、Week 12 来院で 4 例（26.7%）［2 例（25.0%）、2 例（28.6%）］に認められた。

Week 26 来院までに、15 例中 13 例（86.7%）［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 5 例（71.4%）、以下同順］に 1 つ以上の検体で Treatment induced ADA 9 例（60.0%）［5 例（62.5%）、4 例（57.1%）］又は Treatment boosted ADA 4 例（26.7%）［3 例（37.5%）、1 例（14.3%）］発現が認められた。NAb 発現は 4 例（26.7%）［2 例（25.0%）、2 例（28.6%）］に認められた。

Week 54 来院では、15 例中 9 例（60.0%）［非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群 5 例（62.5%）、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群 4 例（57.1%）、以下同順］に ADA 発現が認められた。その内訳は、Treatment induced ADA 5 例（33.3%）［3 例（37.5%）、2 例（28.6%）、以下同順］、Treatment boosted ADA 3 例（20.0%）［2 例（25.0%）、1 例（14.3%）］、Treatment unaffected ADA 1 例（6.7%）［0 例、1 例（14.3%）］であった。

コア期に報告された ADA 抗体価は 4.00～1680.00 であった。ADA 陽性の被験者のうち、ヒト胎児腎細胞から産生された IL-1Ra との ADA の交差反応性が認められた被験者は、Week 34 来院で 15 例中 11 例（73.3%）［非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群 6 例（75.0%）、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群 5 例（71.4%）、以下同順］、Week 54 来院で 9 例（60.0%）［5 例（62.5%）、4 例（57.1%）］、治験薬投与中止時点で 4 例（26.7%）［2 例（25.0%）、2 例（28.6%）］であった。NAb 発現は、Week 54 来院では認められなかった。

コア期全体で、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 1 つ以上の検体で Treatment induced ADA［9 例（60.0%）］［5 例（62.5%）、4 例（57.1%）］又は Treatment boosted ADA［5 例（33.3%）］［3 例（37.5%）、2 例（28.6%）］発現が認められた。NAb 発現は［6 例（40.0%）］［3 例（37.5%）、3 例（42.9%）］に認められた。Week 54 来院までに NAb を発現した 6 例中 1 例（アナキンラ投与切替え群）に、最終測定時点で NAb 発現が認められた。

ADA の評価結果は、有効性や安全性に影響を与えなかった。

2.5.5.7.2 Sobi.ANAKIN-301 試験

アナキンラ群の 6 例中 4 例でベースライン時の検体が利用可能であり、その全例が ADA 陰性であった。しかしアナキンラ群の 6 例は、すべて投与開始後に ADA を発現した。1 例は 1 時点（Week 2）のみで ADA 陽性であった。別の 1 例は Week 1 で ADA 陽性であり、Week 4 から試験期間を通して ADA 陽性であった（持続性 ADA）。残り 4 例は、Week 4 から試験期間を通して ADA 陽性であった（持続性 ADA）。

NAb は ADA が検出されたいずれの時点でも検出されなかった。

ADA 陽性検体の大部分（70.6%）は、HEK293 細胞で産生された組換え内因性様 IL-1Ra との交差反応性が認められた。

ADA 抗体価は、アナキンラ群の 3 例では試験期間を通して低かった（範囲：4.55～31.0）。しかしアナキンラ群の残り 3 例では、投与期間中の複数時点で中等度（100 超）の抗体価（範囲：109～385）が認められた。

プラセボ群の 1 例に、1 時点（Week 2）のみで低抗体価（10.7）の ADA 陽性が認められた。中和活性及び HEK293 細胞で産生された組換え内因性様 IL-1Ra との交差反応性は認められなかった。

本試験は被験者数が限られるため、ADA/NAb が安全性に及ぼす影響を完全に評価することはできなかった。ADA の発現及び抗体価と TEAE の発現パターンに明確な関係は認められなかった。

2.5.5.7.3 990758 試験/990779 試験

sJIA 被験者の 15 例中 11 例が抗アナキンラ抗体の評価対象であった。990758 試験全体で、11 例中 9 例（82%）に非 NAb の ADA 陽性が認められた。NAb 陽性の sJIA 被験者はいなかった。

2.5.5.8 有害事象の部分集団解析

本項では、Sobi.ANAKIN-303 試験でアナキンラの投与を受けた被験者（無作為化二重盲検期間：アナキンラ群、非盲検投与期間：全被験者）を対象に、内因性要因の発症年齢（16 歳未満、16 歳以上）、組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無、体重（50 kg 未満、50 kg 以上）及び性別による TEAE の部分集団解析の結果を示した。

2.5.5.8.1 発症年齢

無作為化二重盲検期間

Sobi.ANAKIN-303 試験の無作為化二重盲検期間では、発症年齢別（16 歳未満：4 例、16 歳以上：4 例）の TEAE の発現割合は、いずれの部分集団でも 75.0%（3/4 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、いずれの部分集団でも 50.0%（2/4 例）であった。重度の TEAE 及び重篤な TEAE はいずれの部分集団でも認められなかった。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

Week 26 来院までの非盲検投与期間では、発症年齢別（16 歳未満：5 例、16 歳以上：9 例）の TEAE の発現割合は、16 歳未満の被験者で 80.0%（4/5 例）、16 歳以上の被験者で 88.9%（8/9 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、16 歳未満の被験者で 80.0%（4/5 例）、16 歳以上の被験者で 55.6%（5/9 例）であった。重度の TEAE の発現割合は、16 歳未満の被験者で 20.0%（1/5 例）、16 歳以上の被験者で 11.1%（1/9 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は 16 歳未満の被験者で 20.0%（1/5 例）、16 歳以上の被験者で 22.2%（2/9 例）であった。いずれの重度の TEAE 及び重篤な TEAE も、治験薬と関連なしと判断された。

非盲検投与期間（Week 54 来院まで）

Week 54 来院までの非盲検投与期間では、発症年齢別（16 歳未満：5 例、16 歳以上：9 例）の TEAE の発現割合は、16 歳未満の被験者で 80.0%（4/5 例）、16 歳以上の被験者で 100.0%（9/9 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、16 歳未満の被験者で 80.0%（4/5 例）、16 歳以上の被験者で 66.7%（6/9 例）であった。重度の TEAE の発現割合は、16 歳未満の被験者で 40.0%（2/5 例）、16 歳以上の被験者で 22.2%（2/9 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は 16 歳未満の被験者で 40.0%（2/5 例）、16 歳以上の被験者で 33.3%（3/9 例）であった。いずれの重度の TEAE 及び重篤な TEAE も、治験薬と関連なしと判断された。

発症年齢による部分集団解析の結果、いずれの部分集団でも安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.8.2 組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無

無作為化二重盲検期間

Sobi.ANAKIN-303 試験の無作為化二重盲検期間では、組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別（使用あり：4 例、使用なし：4 例）の TEAE の発現割合は、いずれの部分集団でも 75.0%（3/4 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、いずれの部分集団でも 50.0%（2/4 例）であった。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

Week 26 来院までの非盲検投与期間では、組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別（使用あり：7 例、使用なし：7 例）の TEAE の発現割合は、使用ありの被験者で 100.0%（7/7 例）、使用なしの被験者で 71.4%（5/7 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、使用ありの被験者で 57.1%（4/7 例）、使用なしの被験者で 71.4%（5/7 例）であった。重度の TEAE の発現割合は、使用ありの被験者で 28.6%（2/7 例）、使用なしの被験者で 0.0%（0/7 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は使用ありの被験者で 42.9%（3/7 例）、使用なしの被験者で 0.0%（0/7 例）であった。使用ありの被験者で発現した重度の TEAE 及び重篤な TEAE は、治験薬と関連なしと判断された。

非盲検投与期間（Week 54 来院まで）

Week 54 来院までの非盲検投与期間では、組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別（使用あり：7 例、使用なし：7 例）の TEAE の発現割合は、使用ありの被験者で 100.0%（7/7 例）、使用なしの被験者で 85.7%（6/7 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、使用ありの被験者で 57.1%（4/7 例）、使用なしの被験者で 85.7%（6/7 例）であった。重度の TEAE の発現割合は、使用あり及び使用なしの被験者で各 28.6%（2/7 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は使用ありの被験者で 42.9%（3/7 例）、使用なしの被験者で 28.6%（2/7 例）であった。使用ありの被験者で発現した重度の TEAE 及び重篤な TEAE は、治験薬と関連なしと判断された。

組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無による部分集団解析の結果、いずれの部分集団でも安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.8.3 体重

無作為化二重盲検期間

Sobi.ANAKIN-303 試験の無作為化二重盲検期間では、体重別（50 kg 未満：4 例、50 kg 以上：4 例）の TEAE の発現割合は、いずれの部分集団でも 75.0%（3/4 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、いずれの部分集団でも 50.0%（2/4 例）であった。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

Week 26 来院までの非盲検投与期間では、体重別（50 kg 未満：6 例、50 kg 以上：8 例）の TEAE の発現割合は、50 kg 未満の被験者で 83.3%（5/6 例）、50 kg 以上の被験者で 87.5%（7/8 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、50 kg 未満の被験者で 83.3%（5/6 例）、50 kg 以上の被験者で 50.0%（4/8 例）であった。重度の TEAE の発現割合は、50 kg 未満の被験者で 16.7%（1/6 例）、50 kg 以上の被験者で 12.5%（1/8 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は、50 kg 未満の被験者で 16.7%（1/6 例）、50 kg 以上の被験者で 25.0%（2/8 例）であった。いずれの重度の TEAE 及び重篤な TEAE も、治験薬と関連なしと判断された。

非盲検投与期間（Week 54 来院まで）

Week 54 来院までの非盲検投与期間では、体重別（50 kg 未満：6 例、50 kg 以上：8 例）の TEAE の発現割合は、50 kg 未満の被験者で 83.3%（5/6 例）、50 kg 以上の被験者で 100.0%（8/8 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、50 kg 未満の被験者で 83.3%（5/6 例）、50 kg 以上の被験者で 62.5%（5/8 例）であった。重度の TEAE の発現割合は、50 kg 未満の被験者で 33.3%（2/6 例）、50 kg 以上の被験者で 25.0%（2/8 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は、50 kg 未満の被験者で 33.3%（2/6 例）、50 kg 以上の被験者で 37.5%（3/8 例）であった。重度の TEAE 及び重篤な TEAE は、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

体重による部分集団解析の結果、いずれの部分集団でも安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.8.4 性別

無作為化二重盲検期間

Sobi.ANAKIN-303 試験の無作為化二重盲検期間では、性別（男性：2 例、女性：6 例）の TEAE の発現割合は、男性被験者で 50.0%（1/2 例）、女性被験者で 83.3%（5/6 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、男性被験者で 50.0%（1/2 例）、女性被験者で 50.0%（3/6 例）であった。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

Week 26 来院までの非盲検投与期間では、性別（男性：2 例、女性：12 例）の TEAE の発現割合は、男性被験者で 50.0%（1/2 例）、女性被験者で 91.7%（11/12 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、男性被験者で 50.0%（1/2 例）、女性被験者で 66.7%（8/12 例）であった。重度の TEAE の発現割合は、男性被験者で 0.0%（0/2 例）、女性被験者で 16.7%（2/12 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は、男性被験者で 0.0%（0/2 例）、女性被験者で 25.0%（3/12 例）であった。女性被験者で発現した重度の TEAE 及び重篤な TEAE は、治験薬と関連なしと判断された。

非盲検投与期間（Week 54 来院まで）

Week 54 来院までの非盲検投与期間では、性別（男性：2 例、女性：12 例）の TEAE の発現割合は、男性被験者で 100.0%（2/2 例）、女性被験者で 91.7%（11/12 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、男性被験者で 100.0%（2/2 例）、女性被験者で 66.7%（8/12 例）であった。重度の TEAE の発現割合は、男性被験者で 50.0%（1/2 例）、女性被験者で 25.0%（3/12 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は、男性被験者で 50.0%（1/2 例）、女性被験者で 33.3%（4/12 例）であった。いずれの重度の TEAE 及び重篤な TEAE も、治験薬と関連なしと判断された。

性別による部分集団解析の結果、いずれの部分集団でも安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.9 長期投与の安全性

Sobi.ANAKIN-302 では、sJIA 患者に対して最長 9 年間アナキンラが投与され、被験者の 46.1%が 1 年以上、28.1%が 2 年以上アナキンラを継続投与された。患者 306 例の 1 コースの投与期間の中央値は 8.9 ヵ月だった。アナキンラの長期安全性プロファイルに新たな安全性の問題は確認されず、全体的な MAS の発現率の上昇やアナキンラ投与中止後のリバウンド効果の徴候は認められなかった。

2.5.5.10 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価するために設定した臨床試験は行われていない。

sJIA 患者に対して最長 9 年間アナキンラが投与された Sobi.ANAKIN-302 試験では、アナキンラの投与中止後の MAS のリスクについて検討した。306 例中 10 例（3.3%）が、アナキンラの投与開始前のベースライン時に MAS の既往歴を有していた。これらのうち 9 例では、アナキンラ投与中の新たな MAS 発現はなかった。アナキンラの投与中、合計 11 例に 12 件（重篤な有害事象：11 件、非重篤な有害事象：1 件）の MAS が発現した。アナキンラの投与中止後数ヵ月経ってから、MAS の発現が 8 例の患者で報告された。

反跳作用の徴候はなく、アナキンラの投与中止後すぐに MAS の発現が増加するような徴候は見られなかった。

2.5.5.11 市販後データ

アナキンラ（海外商品名：Kineret）の第 27 回定期的安全性最新報告（PSUR）の Executive Summary からの抜粋を以下に示す。詳細は 2.7.4.6 項及び M5.3.6.1 に添付した PSUR を参照のこと。

第 27 回 PSUR は、ICH-E2C（R2）及び EU での Good Pharmacovigilance Practices（GVP）Module VII を遵守した定期的ベネフィット・リスク評価報告［Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）］のフォーマットで作成された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの 3 年間で特定された、世界中の情報源から得られた関連安全性情報を網羅している。PSUR のデー

タロック日である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日は、米国食品医薬品局［Food and Drug Administration（FDA）］及び関連する規制当局と合意した日付である。

19[redacted]年[redacted]月から最新版の PSUR（調査単位期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの 3 年間）を通じて、完了した臨床試験でのアナキンラの推定曝露量は、8636 例の被験者で 6408 人年である。市販後の累積曝露量は、直近 3 年の 53,842 人年を含めて、217,447 人年と推定される。

調査単位期間中に完了した試験はなかった。Sobi 社により実施された 1 試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）が進行中であった。Sobi.ANAKIN-303 試験は、日本人スチル病患者（sJIA 患者及び AOSD 患者を含む）を対象に、アナキンラ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。調査単位期間中に、本試験の中間解析報告書が完成した。安全性の結果はアナキンラの既知の安全性及び忍容性プロファイルと一致しており、新たな又は注目すべき安全性上の懸念は報告されなかった。

Kineret のベネフィット・リスクプロファイルは、承認されたすべての適応症に対し、依然として肯定的であった。Sobi 社は、最新版の PSUR での記載内容に従って、Kineret のベネフィット・リスクのモニタリングを継続する。

薬剤性過敏症症候群に関する市販後安全性調査［Signal investigation report for Kineret® (anakinra) (M5.3.6.2)］

海外の市販後の使用経験で、IL-1 阻害薬を投与された sJIA 患者に薬剤性過敏症症候群が報告されている。そのため、Kineret と薬剤性過敏症症候群の間に因果関係がある可能性を評価するため、20[redacted]年[redacted]月に臨床試験データ及び市販後データのレビューが実施された。Sobi 社は、臨床試験、非臨床試験、グローバル安全性データベースの症例報告、作用経路及び文献を対象としてレビューを行った。薬剤性過敏症症候群のシグナルは、「介入と当該事象（又は関連する事象群）との新たな因果関係又は既知の因果関係の新たな知見を示唆するエビデンスが十分に明確である、調査を完了したシグナル」と評価された。

薬剤性過敏症症候群は命に関わる可能性があるため、入院が必要になることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候及び症状が認められ、アナキンラ以外の原因が特定できない場合には、アナキンラ投与を中止して別の治療選択肢を検討する必要がある。

Sobi 社は、四半期ごとの定期的なアナキンラのシグナル検出を実施し、非臨床試験、臨床試験、市販後使用報告を含むすべての安全性データのレビューを行う。アナキンラの適応症の種類にかかわらず、薬剤性過敏症症候群の全報告を対象に、特定の追跡調査フォームを使用して、詳細にモニタリングし、追跡調査を実施する。

2.5.5.12 安全性評価の結論

Sobi.ANAKIN-303 試験の安全性の結果は、アナキンラの既知の安全性及び忍容性プロファイルと一貫しており、新たな安全性の懸念又は顕著な懸念は報告されなかった。コア期に最も多く認められた TEAE は注射部位反応であった。Week 54 までに ADA 陽性の被験者は 14 例であり、NAb 陽性の被験者は 6 例であった。ADA の評価結果は、有効性や安全性に影響を与えなかった。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、スチル病（sJIA 及び AOSD）患者における 12 週間の投与期間中のアナキンラの忍容性は良好であった。全体的に、ISR を含む有害事象は少なく、軽度で、アナキンラ群及びプラセボ群の両方で同様の頻度であった。アナキンラを投与された被験者に MAS は発現しなかった。全体として、治験薬に関連した予期しない安全性の所見は認められなかった。試験で得られた安全性の所見は、アナキンラの既知の安全性プロファイルと一致していた。

Sobi.ANAKIN-302 試験では、sJIA 被験者にアナキンラを投与した際の長期的な安全性プロファイルに新たな安全性の所見はなかった。被験者の約半数（46.1%）が 1 年以上、28.1%が 2 年以上継続してアナキンラを使用した。有害事象及び重篤な有害事象の発現パターンと頻度は、アナキンラの既知の安全性プロファイルと一致していた。全体的に、有害事象の発現率は投与開始後の最初の 6 ヵ月間で最も高く、その後の期間では大きく低下した。アナキンラ投与中に死亡はなかった。有害事象のために投与中止した被験者は少数であった。投与中止の主な理由は有効性の欠如であり、次いで疾患の寛解であった。アナキンラの長期投与が MAS のリスクを増加させる徴候はなく、アナキンラ中止後のリバウンド効果も認められなかった。したがって、全体的に sJIA 患者に対するアナキンラの長期投与の忍容性は良好であり、経時的な有害事象発現率の増加は認められなかった。

990758/990779 試験の sJIA 被験者（15 例）では、全体的な TEAE の発現率は経時的に低下し、TEAE の発現率の経時的な低下は ISR で最も顕著で、ISR はほぼ 990758 試験の非盲検導入期のみで発現した。990758/990779 試験の sJIA 被験者には、重篤な TEAE により中止した被験者はなかった。しかし、sJIA 被験者 15 例中 1 例は、990758 試験の非盲検導入期の Day 1 に、TEAE（ISR）により試験を中止した。

臨床試験の結果から、全体として sJIA 及び AOSD 患者に投与したときのアナキンラの忍容性は良好であり、経時的な有害事象発現率の増加は認められず、安全性プロファイルに懸念は認められないことが結論付けられた。また、日本人の sJIA 及び AOSD 患者にアナキンラを投与したときの安全性プロファイルは外国人の安全性プロファイルと一貫していた。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。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

sJIA 及び AOSD は、連日のスパイク熱、典型的な一過性の皮疹、関節炎、リンパ節腫脹、肝脾腫大及び漿膜炎などの臨床症状を特徴とする希少疾患であり、年齢による連続体を示す単一の疾患（スチル病）と考えられている。sJIA 及び AOSD の発症に際しては、炎症性サイトカインである IL-1 及び IL-6 の過剰分泌が重要な役割を果たす。成人では IL-1 が IL-6 の発現を誘導し、IL-6 は肝細胞を刺激して CRP、血清アミロイド A 及びフェリチンを含む急性期タンパクが新たに合成される。小児患者では、IL-1 が上皮組織、白血球及び組織系統の活性化を介して、抗原非依存性に炎症を促進する。

sJIA 及び AOSD は発症年齢にかかわらず、進行性の病態が認められた後に慢性疾患に移行するという経過をたどることが多い。sJIA 及び AOSD では重篤で潜在的に致命的な合併症である MAS のリスクが高く、治療が不十分な場合は多臓器不全に至って死亡する可能性がある。

日本では、sJIA の患者数は約 3,200 人、AOSD の患者数は約 5,000 人と推定されている。

2.5.6.1.2 現行の治療

日本では、sJIA 及び AOSD 患者の治療には、通常、第一選択薬としてグルココルチコイドが用いられる。しかし、グルココルチコイドの長期使用には高血圧、糖尿病、頻脈、又は骨粗鬆症の早期発症などの重要な副作用及び有害反応のリスクがある。sJIA 及び AOSD に対する生物学的製剤としては、IL-1β 阻害薬のカナキヌマブ、IL-6 阻害薬のトシリズマブが承認されている。しかしカナキヌマブとトシリズマブはいずれもグルココルチコイド治療で効果不十分な sJIA 及び AOSD が適応であり、第一選択薬として使用できない。さらに、トシリズマブ治療の懸念の 1 つとして、炎症をマスクしてしまうため症状の再燃や MAS の発見が遅れるリスクがある。現在、トシリズマブに不耐容又は効果不十分の sJIA 患者に対する代替生物学的療法はカナキヌマブのみで、カナキヌマブは日本では「医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正について」（保医発 0327 第 3 号、令和 7 年 3 月 27 日）により、sJIA 及び AOSD への使用に当たっては、原則として他の生物学的製剤で効果不十分な場合に使用を検討することとされている。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）でも、「全身型 JIA 治療のアルゴリズム」として、カナキヌマブは、グルココルチコイド、トシリズマブによる治療後に使用する第三選択薬として位置付けられている。これらのことから、日本ではグルココルチコイド以外の第一選択薬がなく、第一選択薬として使用できる bDMARD に対するアンメット・メディカル・ニーズが存在する。また、カナキヌマブが副作用や ADA のために使用できない場合には、現在、日本では代替となる抗 IL-1 製剤がないことから、そのような sJIA 及び AOSD 患者にとっても、アナキンラは重要な代替治療オプションとなる。

2.5.6.2 ベネフィット

臨床試験で認められたアナキンラの有効性

日本での sJIA 及び AOSD を対象としたアナキンラの臨床開発プログラムでは、有効性の評価資料とした国内 Sobi.ANAKIN-303 試験及び海外 Sobi.ANAKIN-301 試験で、アナキンラの sJIA 及び AOSD 治療におけるベネフィットを評価した。これら 2 試験では、Week 2 時点の発熱を伴わない ACR30 反応を主要評価項目として、アナキンラの有効性をプラセボと比較した。その結果、sJIA 及び AOSD 患者を対象とした国内第 3 相 Sobi.ANAKIN-303 試験において、主要評価項目である Week 2 時点の発熱を伴わない ACR30 達成が認められた患者の割合は、アナキンラ群で 87.5%（7/8 例）及びプラセボ群で 14.3%（1/7 例）であった。投与群間差は 73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）（p=0.009、有意水準片側 5%、Fisher の正確確率検定）であり、アナキンラ群はプラセボ群に対して統計学的な優越性を示した。Sobi.ANAKIN-301 試験では、アナキンラ群 6 例中 6 例（100%）及びプラセボ群 5 例中 0 例（0%）で発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応が認められ、プラセボに対するアナキンラの統計学的な優越性が認められた。これらの試験で主要目的を裏付ける副次評価項目とした発熱を伴わない Week 2 時点の ACR50 及び 70 反応の結果も、いずれの試験でも主要評価項目の結果と一貫していた。Week 2 時点の医師による疾患活動性の全般的評価、患者/親による全身状態の全般的評価及び患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価に関する VAS スコアについても、いずれの試験でもプラセボ群と比較してアナキンラ群で良好な結果が得られた。その他の副次評価項目であった CRP 値等の炎症マーカー、並びに関節炎に関する評価項目［Sobi.ANAKIN-303 試験の腫脹関節数及び圧痛関節数（Week 1 のみ）、Sobi.ANAKIN-301 試験の JADAS27 スコア］でも、プラセボに対するアナキンラの有効性が示された。なお、CRP 値の改善結果は、有効性の参考資料とした海外 990758 試験の事後解析の結果とも一致した。さらに、Sobi.ANAKIN-303 試験では、非盲検投与期間（Week 2 後）でプラセボからアナキンラ投与に切り替えた被験者 6 例の全例が、Week 4 時点で発熱を伴わない ACR30 反応を達成した。全体で、非盲検投与期間でアナキンラ投与を継続又は開始した 14 例（継続 8 例、開始 6 例）のうち Week 26 時点で 12 例（85.7%）、Week 54 時点では 9 例（64.3%）（Week 54 の評価を完了した全被験者）に発熱を伴わない ACR30 反応が認められ、効果の持続が示された。

これらのことから、Sobi.ANAKIN-303 試験の結果は、海外で実施された Sobi.ANAKIN-301 試験及び 990758 試験で得られた有効性の結果を裏付けるものであり、日本人の sJIA 及び AOSD 患者集団におけるアナキンラによる有効性が確認された。

第一選択薬としてのアナキンラの有用性

アナキンラは、第一選択薬としての使用が可能な薬剤であり、sJIA 及び AOSD 患者で全身症状の発熱、発疹及び炎症マーカーを改善するのに有効である。CARRA（DeWitt et al. 2012, Kimura et al. 2014）及び ACR ガイドライン 2011 年版（2013 年改訂）（Ringold et al. 2013）では sJIA 治療の第一選択薬としてアナキンラ投与が推奨されており、その後の更新版である ACR ガ

イドライン 2021 年版（Onel et al. 2022）でも IL-1 阻害薬又は IL-6 阻害薬の単独治療が sJIA 治療の第一選択薬として推奨されている（図 2.5-4）。EULAR ガイドラインも、スチル病（sJIA 及び AOSD）の診断が確定したらすぐに IL-1 阻害剤を使用することを推奨している（Fautrel et al. 2024）。IL-1 阻害薬であるアナキンラを第一選択薬として使用することで、「the window of opportunity」といわれる薬剤感受性の高い一定の限られた時期に適切な治療を行い、疾患の病態生理に影響を及ぼして慢性関節炎を予防し得る可能性が示唆されている。疾患経過の早期の第一選択薬としてアナキンラを用いることで長期的な転帰が良好となる。

Pardeo et al. 2015 の文献では、25 例の sJIA 患者を対象として、スチル病の診断後早期にアナキンラによる治療を開始した被験者における有効性が報告されている。Vastert et al. 2014 の報告では、グルココルチコイドによる治療歴のない sJIA 患者 20 例がアナキンラ治療を受け、炎症パラメータ（CRP、ESR 及びフェリチンを含む）の正常化及び 20 例中 16 例（80%）の発熱を伴わない ACRpedi90 反応の達成（Day 30 時点）が示された。Ter Haar et al. 2019 の報告では、NSAID による治療に不十分な反応を示した新規発症の sJIA 患者 42 例がアナキンラ 2 又は 4 mg/kg/日を投与され、第一選択薬としてのアナキンラの長期有効性が示された。Nigrovic et al. 2011 の報告でも、アナキンラの投与を受けた 46 例中 27 例（59%）が初回治療後に完全反応を達成し、新規発症の sJIA 患者に第一選択薬としてアナキンラを投与したときの良好な治療成績が示された（2.5.4.4.7 項）。

Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験では、疾患経過の早期にアナキンラの投与が開始された。Sobi.ANAKIN-303 試験の被験者 15 例のスチル病の罹病期間の中央値はアナキンラ群で 10.5 日、プラセボ群で 7.0 日であった。Sobi.ANAKIN-301 試験は、無作為化の 6 ヵ月以内にスチル病と診断された患者を対象とした試験であった。さらに、Sobi.ANAKIN-303 試験では、治験参加前にグルココルチコイドの全身投与を受けていなかった被験者の部分集団解析で、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応が認められた被験者は、プラセボ群の 3 例中 0 例（0.0%）に対し、アナキンラ群では 4 例中 3 例（75.0%）であった。なお、プラセボ群の 3 例全例に、非盲検投与期間でアナキンラ投与に切り替えた後、グルココルチコイドの全身投与なしで、次の評価時点（Week 4）で発熱を伴わない ACR30 反応が認められた。これら 6 例のレスポンダーは、いずれも発熱を伴わない ACR30 反応がグルココルチコイド非投与下で Week 26 まで持続して認められた。また、Week 26 以降も、中止した 1 例を除く 5 例は発熱を伴わない ACR30 反応がグルココルチコイド非投与下で Week 54 まで持続した。Sobi.ANAKIN-301 試験では、mITT 解析対象集団（11 例）はすべて治験参加前にグルココルチコイドの全身投与を受けていなかった被験者であった。Sobi.ANAKIN-301 試験では、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）で認められ、プラセボ群（5 例）では認められなかった（P=0.0022）。Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験のこれらの結果は、疾患経過の早期に第一選択薬としてアナキンラを治療に用いることのベネフィットを裏付けるものであった。

治療効果の早期発現

アナキンラの効果は治療早期から認められ、発疹及び発熱は数日で消失し、CRP 及び ESR はアナキンラによる治療開始から数週間以内に正常値となることが知られている。Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験では、Week 1 時点の有効性評価も実施した。その結果、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験のいずれでも、Week 1 時点の ACR30、50、70 反応率はプラセボ群と比較してアナキンラ群で高かった。関節炎に関する評価項目及び CRP 値を含む炎症マーカーの評価でも、プラセボ群と比較してアナキンラ群で大きな改善が認められた。これらのことから、アナキンラによるベネフィットは、治療後速やかに認められることが示された。

低年齢の sJIA 患者を対象とした治療

アナキンラは、生後 8 ヵ月以上の小児に投与することができる。海外のすべての適応症における臨床試験においてアナキンラを投与された小児患者（8 ヵ月～17 歳）は合計で 680 人以上であり、そのうち 35 人は 2 歳未満であった。593 人の患者が sJIA と診断され、そのうち 25 人は 2 歳未満であった（Sobi.ANAKIN-301 試験、Sobi.ANAKIN-302 試験、Vastert et al. 2014、Gattorno et al. 2008）。乳幼児を含む小児患者におけるアナキンラの安全性プロファイルは、すべての承認された適応症における既知の安全性プロファイルと一致していた。Sobi.ANAKIN-301 試験で投与開始時点の年齢が 2 歳未満であった 1 例（組入れ時 [redacted] 歳）では、Week 2 時点で本被験者に認められた発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応はいずれも Week 12 まで持続した。なお、トシリズマブとカナキヌマブは、いずれも 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。2 歳未満の小児における sJIA の早期発症はより重篤な病状及び予後の不良と関連しており（Russo et al. 2013）、特にこの年齢層における重要なアンメット・メディカル・ニーズに対し、アナキンラによる早期介入により効果的に対処することが期待されている。

グルココルチコイドの減量効果

アナキンラによる治療開始後、多くの患者で、グルココルチコイドの漸減又は中止が可能であることが知られている。このことは、特に小児でのステロイドの副作用を避ける上で非常に重要である。Sobi.ANAKIN-303 試験では、ベースライン時にグルココルチコイドの投与を受けておりアナキンラを投与された 7 例のうち、6 例（85.7%）がグルココルチコイドの漸減を開始した。このうち 1 例（14.3%）は、Week 26 までにグルココルチコイドの投与中止に至った（2.5.4.4.6 項）。

短時間作用型であること

アナキンラは短時間作用型の IL-1 阻害薬である。アナキンラの半減期（2.3 時間）は、カナキヌマブ（26 日）やトシリズマブ（最長 18 日）と比較して、非常に短いために、副作用又はその

他の臨床的な理由が生じた場合には直ちに IL-1 阻害を中止できることで、治療中に発生する有害事象の重症度と期間を減少させる可能性がある。

アナキンラの臨床開発プログラムから得られたこれらの結果により、日本での sJIA 及び AOSD に対するアナキンラによる治療の意義が確認された。

2.5.6.3 リスク

sJIA 及び AOSD を対象とした日本での本承認申請では、sJIA 及び AOSD 治療でのアナキンラの安全性を裏付ける安全性データとして、評価資料である Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験、並びに参考資料である Sobi.ANAKIN-302 試験及び 990758/990779 試験のデータを用いた。

Sobi.ANAKIN-303 試験では、日本人被験者 15 例が組み入れられ、無作為化二重盲検期間に中止したプラセボ群の 1 例を除く全例（無作為化二重盲検期間で 8 例、非盲検投与期間で 14 例）にアナキンラが投与された。Sobi.ANAKIN-303 試験からは日本人被験者でのアナキンラの安全性プロファイルが得られ、これらは概ね海外で実施されたスチル病患者を対象とした臨床試験と一貫していた。Sobi.ANAKIN-303 試験のコア期では 15 例全例で TEAE（計 101 件）が認められ、このうち治験薬と関連ありと判断された TEAE は 11 例（73.3%）で 28 件報告された。コア期のうち無作為化二重盲検期間では、TEAE はアナキンラ群で 6 例（75.0%）に 11 件、プラセボ群で 3 例（42.9%）に 3 件発現し、アナキンラ群で最も多く報告された TEAE は注射部位反応［4 例（50.0%）］であった。重度の TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。非盲検投与期間では、Week 26 までに 12 例（85.7%）に 53 件、Week 54 までに 13 例（92.9%）に 75 件の TEAE が認められた。重篤な TEAE は、非盲検投与期間の Week 26 までに 3 例［スチル病 2 例（医師記載用語：AOSD の再発 1 例、sJIA の再発 1 例）、COVID-19 1 例］に発現した。Week 26 以降の非盲検投与期間に、さらに 3 例［血球貪食性リンパ組織球症（医師記載用語：MAS）、マイコプラズマ性肺炎、スチル病（医師記載用語：sJIA の再発、Week 26 までにスチル病を発現した被験者と同一）が各 1 例］に重篤な TEAE が発現した。加えて、安全性追跡調査期間中に 1 例が重篤なスチル病（医師記載用語：AOSD の再発）を発現した。コア期に発現したこれら 6 例 7 件の重篤な TEAE は、いずれも治験薬との関連なしと判断された。また、重篤なスチル病を発現した 2 例及び血球貪食性リンパ組織球症を発現した 1 例の計 3 例が治験薬の投与中止に至った。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、外国人被験者 12 例が治験薬を投与され、このうち 6 例にアナキンラが投与された。TEAE の発現割合は、アナキンラ群 100%（6 例中 6 例）、プラセボ群 66.7%（6 例中 4 例）であった。アナキンラ群ではすべての TEAE が軽度で、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった。プラセボ群では重度かつ重篤な TEAE であるリンパ腫（基本語：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）を発現した 1 例が投与中止に至った。

Sobi.ANAKIN-302 試験は市販後臨床試験であり、アナキンラ投与を受けた 306 例を対象とした。Sobi.ANAKIN-302 試験で報告された有害事象及び重篤な有害事象の傾向及び発現頻度は、

既知のアナキンラの安全性プロファイルと一致しており、sJIA 患者に対するアナキンラ長期投与の安全性が確認され、安全性に関する新たな知見は特定されなかった。また、Sobi.ANAKIN-302 試験で、sJIA 患者を対象としたアナキンラ長期投与は忍容性が良好であり、長期投与に伴う有害事象（MAS を含む）の増加は認められなかった。

990758/990779 試験の sJIA 被験者 15 例では、TEAE の年間発現率は経時的に低下した。盲検期の TEAE 発現率は、アナキンラ群（15.9 件/人年）よりプラセボ群（23.7 件/人年）で高かった。

易感染性の増大

IL-1 阻害薬のクラスエフェクトとして、IL-1 阻害の機序自体が感染に対する免疫反応を減弱させ得るものである。したがって、サイトカイン応答に影響する他の薬剤と同様に、アナキンラでも潜在的な安全性の懸念として易感染性の増大があげられる（2.7.4.1.1.2 項）。アナキンラ投与下の重篤な感染症は、Sobi.ANAKIN-303 試験のコア期では非盲検投与期間の Week 26 までに 1 件（COVID-19）及び Week 26 以降に 1 件（マイコプラズマ性肺炎）、990758/990779 試験の sJIA 被験者では 1 例 2 件（肝炎、ウイルス感染）が報告され、いずれも治験薬との関連なしと判断された。Sobi.ANAKIN-302 試験では、13 件（肺炎 4 件、エプスタイン・バーウイルス感染、胃腸炎、中耳炎、パルボウイルス B19 感染、咽頭炎、ウイルス性肺炎、腎盂腎炎、扁桃炎及びウイルス感染各 1 件）の重篤な感染症が報告された。Sobi.ANAKIN-301 試験では、重篤な感染症は認められなかった。

ISR

概して生物学的製剤の注射剤は ISR と関連する。ISR に関連するリスクも既知の一般的なリスクとして報告されている。本申請で安全性を評価した臨床試験でも、ISR についてモニタリングした。Sobi.ANAKIN-303 試験のコア期には 11 例（73.3%）で ISR が報告され、このうち無作為化二重盲検期間ではアナキンラ群の 4 例（50.0%）、非盲検投与期間では 9 例（64.3%）で ISR が発現した。Sobi.ANAKIN-301 試験では、アナキンラ群 3 例（50.0%）及びプラセボ群 2 例（33.3%）で ISR が発現した。Sobi.ANAKIN-302 試験では、ISR は 15 件報告された。990758/990779 試験では、ISR の年間発現率はアナキンラ投与開始後 6 週時点で 13.9 件/人年であったが、その後は急速に低下して、Week 40 以降に ISR は認められなかった。

肺に関連する事象

肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）は、市販後の使用経験で、主に IL-1 阻害薬（アナキンラ含む）及び IL-6 阻害薬を投与された sJIA 患者に報告されることから、Sobi.ANAKIN-303 試験で注目すべき有害事象として評価した。Sobi.ANAKIN-302 試験では、1 例が重篤な肺関連事象（非特異的な間質性肺疾患）を発現したが、肺高血圧症及び肺胞蛋白症は認められなかった。sJIA 及び AOSD 患者を対象としたその他の臨床試験では、

Sobi.ANAKIN-303 試験のコア期、Sobi.ANAKIN-301 試験、及び 990758/990779 試験のいずれでも、肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）は報告されなかった。

薬剤性過敏症症候群／DRESS

DRESS も、市販後の使用で IL-1 阻害薬を投与された sJIA 患者で報告された事象として、Sobi.ANAKIN-303 試験で注目すべき有害事象として評価した。DRESS は、命に関わる可能性があるため、入院が必要になることがある。DRESS の徴候及び症状が認められ、アナキンラ以外の原因が特定できない場合には、アナキンラ投与を中止して別の治療選択肢を検討する必要がある。

なお、Saper らによる最近の報告（Saper et al. 2024）で、IL-1 阻害薬及び IL-6 阻害薬の使用と薬剤性過敏症症候群発現に相関性があることが示唆された。しかし、薬剤性過敏症症候群の発現は HLA-DRB115 及び HLA-DRB501 のような遺伝子マーカーと関連しており、これらの遺伝子マーカーが IL-1 阻害薬及び IL-6 阻害薬に対して反応する因子となり、それ自体で薬剤性過敏症症候群発現を引き起こすリスクとなる可能性が考えられる。また、薬剤性過敏症症候群は多様な症状が認められることから、臨床的な診断が困難でもある。薬剤性過敏症症候群と sJIA 及び MAS の症状の類似性から、Sobi の症例報告による薬剤性過敏症症候群の評価は容易ではなかった。加えて、症例報告では、重症皮膚反応のレジストリ（RegiSCAR）による薬剤性過敏症症候群スコアに必要なデータが不足していることも多かった。

Sobi.ANAKIN-303 試験のコア期では、DRESS の報告はなかった。

その他のリスク

海外で既知のリスクとして、下記のリスクがある。

- 肝機能障害：海外の臨床試験で、稀に一時的な肝酵素の上昇が起きることが報告されている。市販後使用では、アナキンラによる治療中のスチル病患者で、急性肝不全を含む非感染性肝炎の報告がある。また、肝臓に関連する有害事象は、スチル病の増悪や症候性又は無症候性の MAS に関連することが知られている。市販後使用での肝臓に関連する有害事象は、主にスチル病に対する治療歴のある患者や、アナキンラの投与開始前の時点でトランスアミナーゼ上昇の既往を有する患者などで報告されている。
- アレルギー反応：他の適応症を含む海外臨床試験および市販後報告で、アレルギー反応が報告されており、アナフィラキシー反応および血管性浮腫を含むアレルギー反応も稀に報告される。
- 好中球減少症：IL-1 が好中球数増加に関連することから（図 2.5-2）、IL-1 阻害薬のクラスエフェクトとして好中球減少症がある。
- 免疫原性：外因性タンパク質に対する免疫反応のため、生物学的製剤による治療では抗体の発現による免疫原性が懸念される。

本項で述べた各リスクについては、重要な特定されたリスク又は潜在的リスクとして、医薬品リスク管理計画（RMP）で通常の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動により情報収集を行うこととした。

アナキンラの臨床開発プログラムでの sJIA 及び AOSD 患者を対象とした臨床試験から得られた主要な安全性データ及び補助的な安全性データを総合すると、日本人の sJIA 及び AOSD 患者に対するアナキンラ長期投与の全体的な安全性プロファイルが良好であり、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められないことが示された。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

アナキンラは、炎症性サイトカイン IL-1（IL-1α 及び IL-1β）の IL-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で、その生物活性を遮断し、炎症を抑制する（Hannum et al. 1990）。sJIA 及び AOSD 患者を対象とした国内第 3 相 Sobi.ANAKIN-303 試験において、有効性及び安全性を検討した結果、海外第 3 相 Sobi.ANAKIN-301 試験と同様の良好なベネフィットが得られた。また、日本人の安全性プロファイルは海外で報告されているものと同様であり、忍容性は良好であり、新たに重要なリスクと特定される事象は認められなかった。アナキンラにおけるリスクについては、RMP を作成し、添付文書の「禁忌」又は「使用上の注意」を用いて注意喚起するとともに、適正使用のための資材配布の情報提供を行うことにより、リスク管理は可能であると判断した。

以上より、本剤のベネフィット・リスクプロファイルが良好であったことから、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」として、海外で広く使用されている本剤を sJIA 及び AOSD 治療の新たな選択肢として医療現場へ提供することの臨床的な意義は高いと考える。

2.5.7 参考文献

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Bywaters EGL. Still's disease in the adult. Ann Rheum Dis. 1971;30(2):121-133.

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.

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.

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.

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).

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

Galozzi P, Bindoli S, Doria A, and Sfriso P. Progress in Biological Therapies for Adult-Onset Still's Disease. Biologics. 2022;16:21-34.

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.

Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. Autoimmun Rev. 2014a;13(7):708-722.

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.

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.

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.

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.

Gurion R, Lehman TJA, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. Int J Inflam. 2012;2012:271569.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Iliou C, Papagoras C, Tsifetaki N, Voulgari PV, and Drosos AA. Adult-onset Still's disease: Clinical, serological and therapeutic considerations. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(1):47-52.

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.

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.

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.

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.

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.

Kim HA, Sung JM, and Suh CH. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease. Rheumatol Int. 2012;32(5):1291-1298.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(7):416-426.

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.

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.

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.

Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? Arthritis Rheumatol. 2014;66(6):1405-1413.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: Functional outcome. Rheumatology (Oxford). 2002;41(12):1428-1435.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Pouchot J, Arlet JB. Biological treatment in adult-onset Still's disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26(4):477-487.

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.

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.

Ravelli A, Davì S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage activation syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 2015;29(5):927-941.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Wallace CA, Levinson JE. Juvenile rheumatoid arthritis: Outcome and treatment for the 1990s. Rheum Dis Clin North Am. 1991;17(4):891-905.

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.

Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis, management, and outcome. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006;2(1):28-34.

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.

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.

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.

添付文書_イラリス皮下注射液 150mg.

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

インタビューフォーム リウマトレックスカプセル 2mg.

成人スチル病診療ガイドライン 2017 年版（2023 年 update）
https://minds.jcqhc.or.jp/common/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=https://minds.jcqhc.or.jp/common/summary/pdf/c00841.pdf&dButton=false&pButton=false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none&_wpnonce=3b871a512b（アクセス日：2025 年 6 月 17 日）

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）

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）

Ilaris 欧州製品概要

RoActemra 欧州製品概要

Kineret 欧州製品概要