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）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験の概要

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

2.7.2 臨床薬理試験 8
2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.2.2.1 薬物動態の結果 13
2.7.2.2.1.1 健康被験者 13
2.7.2.2.1.2 腎機能障害 15
2.7.2.2.1.3 肝機能障害 17
2.7.2.2.1.4 sJIA 患者及び AOSD 患者 17
2.7.2.2.2 薬力学の結果 23
2.7.2.2.2.1 sJIA 及び AOSD の PD マーカー 23
2.7.2.2.3 免疫原性の結果 37
2.7.2.2.3.1 健康被験者 38
2.7.2.2.3.2 sJIA 患者及び AOSD 患者 38
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 40
2.7.2.3.1 健康被験者 40
2.7.2.3.2 腎機能障害 40
2.7.2.3.3 肝機能障害 40
2.7.2.3.4 薬物相互作用 41
2.7.2.3.5 sJIA 患者及び AOSD 患者 41
2.7.2.3.6 民族差 42
2.7.2.4 用量設定の根拠 43
2.7.2.4.1 sJIA 患者及び AOSD 患者 43
2.7.2.4.2 腎機能障害を有する患者 45
2.7.2.4.3 肝機能障害を有する患者 46
2.7.2.5 付録 47

表目次

表 2.7.2-1 本概要でアナキンラの臨床薬理を評価した臨床試験の一覧 9
表 2.7.2-2 腎機能の程度ごとの PK パラメータ（20000268 試験） 16
表 2.7.2-3 sJIA 及び AOSD 患者の血清中アナキンラ濃度の要約（PK 解析対象集団）（Sobi.ANAKIN-303 試験） 18
表 2.7.2-4 sJIA 患者の血清中アナキンラ濃度の要約 （PK 解析対象集団）（Sobi.ANAKIN-303 試験） 19

表 2.7.2-5　AOSD 患者の血清中アナキンラ濃度の要約 （PK 解析対象集団）（Sobi.ANAKIN-303 試験） 19
表 2.7.2-6　Week 12 の PK パラメータの一覧（PK 解析対象集団）（Sobi.ANAKIN-301 試験） 21
表 2.7.2-7　sJIA 患者 11 例での Day 1 から Week 28 までの用量で補正した血漿中アナキンラ濃度［(ng/mL) / (mg/kg)］（990758 試験） 22
表 2.7.2-8　sJIA 患者及び AOSD 患者を対象とした臨床試験での CRP 及び IL-6 に対するアナキンラの影響の要約 24
表 2.7.2-9　sJIA 患者及び AOSD 患者を対象とした公表文献での CRP 及び IL-6 に対するアナキンラの影響の要約 24
表 2.7.2-10　sJIA 患者のベースライン（Day 1）、12 週間の非盲検期及び 16 週間の盲検期の CRP 値（mg/L）（990758 試験） 30
表 2.7.2-11　sJIA 患者における Day 1 から Month 1 の CRP 及び SAA の反応の変化（Quartier et al. 2011） 32
表 2.7.2-12　アナキンラ単独療法時の sJIA 患者におけるアナキンラ投与開始前及び Day 3～Year 3 までの CRP 値（Vastert et al. 2014） 33
表 2.7.2-13　sJIA 患者を対象としたアナキンラ投与前及び投与中の ESR 濃度の比較（Zeft et al. 2009） 34
表 2.7.2-14　AOSD 患者を対象としたアナキンラ投与開始時及び最終追跡調査時（投与開始 23 ヵ月）の CRP 値（Giampietro et al. 2013） 34
表 2.7.2-15　AOSD 患者を対象としたベースライン及び追跡調査期間中の CRP 値（Laskari et al. 2011） 35
表 2.7.2-16　アナキンラ投与を受けている AOSD 患者 15 例における投与開始前及び直近の追跡調査評価時の CRP 値（Lequerre et al. 2008） 35
表 2.7.2-17　前治療の免疫抑制剤に治療抵抗性であった AOSD 患者を対象としたアナキンラ投与開始後の CRP 値（Ortiz-Sanjuan et al. 2015） 36
表 2.7.2-18　アナキンラ投与を受けた AOSD 患者のベースライン及び 12 ヵ月の試験期間中の臨床検査値（Colafrancesco et al. 2017） 36
表 2.7.2-19　健康被験者並びにスチル病（sJIA 及び AOSD）患者及び JIA 患者での ADA 及び NAb の発現割合及び臨床転帰の要約 37
表 2.7.2-20　架空の患者 3 例でのアナキンラの予想曝露量 44
表 2.7.2-21　本概要でデータを示した公表文献の要約 47
表 2.7.2-22　sJIA 患者及び AOSD 患者の PD データを示した症例報告書の概要 50
表 2.7.2-23　sJIA 及び AOSD 患者を含む症例報告書での CRP 及び IL-6 に対するアナキンラの影響の要約 51

図目次

図 2.7.2-1 血漿中アナキンラ濃度の平均値（標準誤差）の推移（20000268 試験）.....16
図 2.7.2-2 sJIA 及び AOSD を有する被験者の CRP 値（mg/L）の経時的推移（安全性解析対象集団）（Sobi.ANAKIN-303 試験）.....26
図 2.7.2-3 sJIA 及び AOSD を有する被験者の CRP 値（mg/L）の経時的推移（mITT 解析対象集団）（Sobi.ANAKIN-301 試験）.....29
図 2.7.2-4 sJIA 患者を対象としたアナキンラ投与に対する CRP 値の反応（左図：完全レスポンダー、右図：不完全レスポンダー/ノンレスポンダー）（Gattorno et al. 2008）.....31
図 2.7.2-5 日本人（0541 試験）及び外国人（0503 試験）の健康被験者にアナキンラ 1、2、3、5、7 及び 10 mg/kg を静脈内投与したときのアナキンラの血漿クリアランスの平均値（SD）.....43

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（sJIA 被験者には CHAQ/AOSD 被験者には SHAQ） • CRP（mg/L）
ADA	Antidrug antibody	抗薬物抗体
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
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$	Area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours after dose at steady-state	投与後 0 時間から 24 時間までの定常状態の血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{i.v.}$	Area under the curve following intravenous injection	静脈内投与時の薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{s.c.}$	Area under the curve following subcutaneous injection	皮下投与時の薬物濃度-時間曲線下面積
BW	Body weight	体重
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance	－
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_{50}	Pharmacodynamic response at 50% inhibitor concentration	50%阻害濃度での薬力学的反応
C_{90}	Pharmacodynamic response at 90%	90%阻害濃度での薬力学的反応

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）
	inhibitor concentration	
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
$C_{min,ss}$	Minimum concentration at steady-state	定常状態での最低濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
C_{ss}	Steady-state concentration	定常状態の薬物濃度
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CYP450	Cytochrome P450	チトクローム P450
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
ESRD	End stage renal disease	末期腎不全
ICH	International Council for Harmonization	医薬品規制調和国際会議
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-1β	Interleukin-1 beta	インターロイキン-1β
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
IL-18	Interleukin-18	インターロイキン-18
ILAR	International League for Associations of Rheumatology	国際リウマチ学会
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
k_a	Absorption rate constant	吸収速度定数
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MAT	Mean absorption time	平均吸収時間
mITT	Modified intention to treat	改変 Intent to treat
MRT_{bolus}	Mean residence time for an equivalent intravenous bolus	静脈内ボーラス投与時の平均滞留時間の推定値
$MRT_{infusion}$	Mean residence time for infusion	持続静脈内投与時の平均滞留時間
$MRT_{s.c.}$	Mean residence time following subcutaneous injection	皮下投与時の平均滞留時間
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
SAA	Serum amyloid A	血清アミロイド A
sJIA	Systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
$t_{1/2}$	Terminal half-life	終末相半減期

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）
t_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
V_d	Volume of distribution	分布容積
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

2.7.2 臨床薬理試験

本臨床薬理試験の概要（以下、本概要）では、アナキンラ（遺伝子組換え）による全身型若年性特発性関節炎（sJIA）及び成人発症スチル病（AOSD）の治療を裏付ける臨床薬理データの概要を示す。sJIA 及び AOSD、並びにこれらの疾患の治療法の詳細は 2.5.1 項に示した。なお、本申請資料では、スチル病という用語を、sJIA 及び AOSD の両方を示す包括的な名称として用いることとする。

2.7.2.1 背景及び概観

本概要では、sJIA 及び AOSD 患者にアナキンラを投与したときの薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性のデータを示す。データは、申請者並びにアナキンラの開発企業であった[redacted]社及び[redacted]社が実施した臨床試験で得たものである（表 2.7.2-1）。その他に参考文献として臨床薬理試験の公表文献の一覧を表 2.7.2-21 に示す。

最初に健康被験者でのアナキンラの PK データを示し（2.7.2.2.1.1 項）、続いて腎機能障害（2.7.2.2.1.2 項）及び肝機能障害（2.7.2.2.1.3 項）を有する被験者での PK データを示す。その後、sJIA 患者及び AOSD 患者を対象とした臨床試験でのアナキンラの PK データを示す（2.7.2.2.1.4 項）。

sJIA 患者及び AOSD 患者を対象とした臨床試験の PD データを 2.7.2.2.2 項に示す。アナキンラの PD の評価には、自己炎症性疾患での炎症活性評価のための一般的な PD マーカーである C 反応性タンパク（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）、インターロイキン-6（IL-6）及び血清アミロイド A（SAA）を用いた。

アナキンラの免疫原性は、sJIA 患者及び AOSD 患者を対象とした臨床試験で評価した（2.7.2.2.3 項）。免疫原性評価を含む臨床試験の多くは、有効性及び安全性試験であった（表 2.7.2-1）。これらの臨床試験の有効性の結果を 2.7.3 項に、安全性の結果を 2.7.4 項に示した。

アナキンラの臨床開発プログラムには、アナキンラの持続静脈内投与又は皮下投与の PK を評価した健康被験者を対象とした臨床試験（0530 試験、0541 試験及び 0503 試験）が含まれた。持続静脈内投与は初期の探索的投与法であり、静脈内ボーラス投与を評価した 0563 試験を除き、臨床開発中にさらなる検討は行わなかった。

表 2.7.2-1 本概要でアナキンラの臨床薬理を評価した臨床試験の一覧

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	試験の目的、対象被験者及び被験者数	試験デザイン及び試験期間	用法・用量	試験の進行状況 報告書の種類	本概要で示すデータ
健康被験者						
0530 試験 参考資料 （M5.3.1.1.1）	第 1 相 米国	アナキンラの 2 つの製剤の皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを評価する 外国人健康成人被験者 アナキンラ投与例数 12 例	アナキンラの 2 つの製剤の無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー、単回投与試験 静脈内投与はバイオアベイラビリティ 100%の基準として用いた。	旧製剤：アナキンラ 70 mg（[redacted]を含まない）を 3 時間かけて単回静脈内投与又は単回皮下投与 新製剤：アナキンラ 70 mg（[redacted]を含む）を単回皮下投与	完了 安全性の概要（19[redacted]年）、PK 解析報告書（19[redacted]年）	PK
0503 試験 参考資料 （M5.3.3.1.1）	第 1 相 米国	健康被験者を対象にアナキンラを単回漸増静脈内投与したときの安全性、PK、抗原性及び *E. coli* 由来のエンドトキシン血症に対する作用を評価する 外国人健康成人被験者 （アジア人 3 例、人種不明 2 例を含む） 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	*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	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（19[redacted]年）、PK 解析報告書（19[redacted]年）	PK、ADA
0541 試験 参考資料 （M5.3.3.1.2）	第 1 相 日本	健康被験者を対象にアナキンラを単回漸増静脈内投与したときの安全性、PK、抗原性及び忍容性を評価する 日本人健康成人被験者 アナキンラ群 24 例、プラセボ群 6 例	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 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（19[redacted]年）	PK、ADA

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	試験の目的、対象被験者及び被験者数	試験デザイン及び試験期間	用法・用量	試験の進行状況 報告書の種類	本概要で示すデータ
腎機能障害を有する被験者						
20000268 試験 参考資料 （M5.3.3.3.1）	第 1 相 米国	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。 外国人健康成人被験者、異なる程度の腎機能障害を有する外国人成人被験者 アナキンラ群 30 例（外国人健康成人被験者 6 例、異なる程度の腎機能障害を有する外国人成人被験者 24 例）	非盲検、単回投与試験	アナキンラ 100 mg 単回皮下投与	完了 試験報告書 （20[redacted] 年）	PK
肝機能障害を有する被験者						
0563 試験 参考資料 （M5.3.3.3.2）	第 1 相 ドイツ	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。 外国人健康成人被験者、肝機能障害を有する外国人成人被験者 アナキンラ群 14 例（外国人健康成人被験者 2 例[a]、肝機能障害を有する外国人成人被験者 12 例）	非盲検、単回投与試験	アナキンラ 1.0 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与	完了 試験報告書 （19[redacted] 年）	PK
スチル病患者						
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	日本人スチル病（sJIA 及び AOSD）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。 日本人 sJIA 及び AOSD 患者 （sJIA 患者：5 例、AOSD 患者：10 例）	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	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）	完了 治験総括報告書 （Week 26 時点の中間解析報告書）	PK、PD、ADA

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	試験の目的、対象被験者及び被験者数	試験デザイン及び試験期間	用法・用量	試験の進行状況 報告書の種類	本概要で示すデータ
		無作為化二重盲検期間： 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）	為化二重盲検期間、52 週間の非盲検投与期間及び継続期に移行しない患者を対象とした 4 週間の安全性追跡調査 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	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） ただし、16 歳未満かつ体重 50 kg 未満で Week 4 に全身症状が持続している場合は 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）まで増量可	（202[redacted] 年） 治験総括報告書 （コア期の最終解析） （202[redacted] 年）	
Sobi.ANAKIN-301 試験 評価資料 （M5.3.5.1.1）	第 3 相 米国、カナダ	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、安全性、PK 及び免疫原性を評価する。 外国人 sJIA 及び AOSD 患者 （sJIA 患者：8 例、AOSD 患者：4 例[b]） 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（sJIA 患者：3 例、AOSD 患者：3 例[b]）	12 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、有効性及び安全性試験	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 （20[redacted] 年）	PK、PD、ADA
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	JIA 患者を対象にアナキンラの安全性[c]を評価する。 非盲検導入期： 外国人 JIA 患者 アナキンラ投与例数 86 例（sJIA 患者 15 例）	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 週間の二重盲検プラセボ対照期で構成される前向き多施設共同試験	非盲検導入期 アナキンラ（皮下投与） 1 mg/kg/日（最大 100 mg/日） 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/	完了 完全な報告書 （20[redacted] 年）	PK、PD、ADA

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	試験の目的、対象被験者及び被験者数	試験デザイン及び試験期間	用法・用量	試験の進行状況 報告書の種類	本概要で示すデータ
	ンド、米国	二重盲検プラセボ対照期： 外国人 JIA 患者 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）		日） プラセボ（皮下投与）		
Statistical report 990758 - （M5.3.5.1.3）	-	外国人 sJIA 患者 15 例を対象とした、血漿中アナキンラ濃度、ADA 及び炎症マーカーの post-hoc 解析	-	-	- post-hoc 解析報告書（20[redacted]年）	PK、PD、ADA
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	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）： 外国人 JIA 患者 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）： 外国人 JIA 患者 アナキンラ群 44 例[d]（sJIA 患者 10 例）	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	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（20[redacted]年）	ADA

ADA＝ 抗薬物抗体、AOSD＝ 成人発症スチル病、*E. coli*＝ 大腸菌、JIA＝ 若年性特発性関節炎、mITT＝ 改変 Intent to treat、PD＝ 薬力学、PK＝ 薬物動態、sJIA＝ 全身型若年性特発性関節炎

a) 外国人健康成人被験者 2 例の PK データは入手できなかった。
b) 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（基本語：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）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。
c) 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。
d) 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。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 薬物動態の結果

2.7.2.2.1.1 健康被験者

2.7.2.2.1.1.1 バイオアベイラビリティ試験（0530 試験）

標題：インターロイキン-1 受容体アンタゴニストの 2 製剤のバイオアベイラビリティを薬物動態解析により評価した試験

目的及び方法：本試験の目的は、白人又はヒスパニック系被験者 12 例を対象に、アナキンラの 2 つの製剤（旧製剤と新製剤）70 mg の皮下投与時と旧製剤 70 mg の 3 時間持続静脈内投与時を比較して、バイオアベイラビリティを評価することであった（2.7.1.2.1 項）。新製剤は、アナキンラ濃度を 70 mg/mL から 150 mg/mL に変更したことを除き、市販予定製剤と同一であった。[redacted] の濃度は新製剤及び現在の製剤で同じであり、得られた PK パラメータはアナキンラの PK 特性を裏付けるために使用できると考えられた。

結果：新製剤の PK パラメータ［平均値（標準偏差）］は、持続静脈内投与時の平均滞留時間（$MRT_{infusion}$）が 3.8（0.6）時間、静脈内ボーラス投与時の平均滞留時間の推定値（MRT_{bolus}）が 2.3（0.6）時間、定常状態での分布容積（V_{ss}）が 15.2（3.1）L［0.202（0.041）L/kg］、クリアランス（CL）が 113（14）mL/min［1.51（0.22）mL/min/kg］、最高濃度（C_{max}）が 3190（285）ng/mL であった。CL 及び V_{ss} は体重と相関していなかった。

[redacted] を含む新製剤の皮下投与時の平均滞留時間（$MRT_{s.c}$）の平均値（標準偏差）は 8.39（0.95）時間であった。これは MRT_{bolus}（約 2 時間）よりも著しく長く、皮下吸収過程が血漿からのアナキンラ消失の律速因子であることが示された。平均吸収時間（MAT）の平均値（標準偏差）は 6.15（1.07）時間であった。MAT が長いことからも、皮下吸収過程が血漿からのアナキンラ消失の律速因子であることが示された。皮下投与後の終末相半減期（$t_{1/2}$）は、約 2～3 時間であった。C_{max} の平均値（標準偏差）は 852（129）ng/mL、最高濃度到達時間（t_{max}）の平均値（標準偏差）は 4.64（1.96）時間であった。皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティ［皮下投与時の薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{s.c}$）/静脈内投与時の薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{i.v.}$）］の平均値（標準偏差）は 95.4（11.0）%であった。結果の詳細を 2.7.6.3 項及び 0530 試験治験総括報告書（CSR）に示した。

2.7.2.2.1.1.2 日本人健康被験者を対象とした試験（0541 試験）

標題：日本人健康成人被験者を対象に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非盲検試験

目的及び方法：本試験の目的は、日本人健康被験者に単回漸増静脈内投与したアナキンラの安全性、PK、抗原性及び忍容性を評価することであった。30 例［年齢の平均値（標準偏差）：22.2

（2.0）歳、範囲：20～28 歳］がプラセボ（生理食塩液）又はアナキンラ（6 用量のうち 1 つ）の投与を受けた。アナキンラの用量範囲は 1.0～10.0 mg/kg（1.0、2.0、3.0、5.0、7.0 及び 10.0 mg/kg）であり、3 時間かけて投与した。投与中及びその後の 21 時間にわたり、血漿検体を採取した。また、尿検体を、投与開始後合計 24 時間にわたり採取した。血漿中及び尿中アナキンラ濃度は、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて測定した。

結果：3 時間の持続静脈内投与としてアナキンラが投与されなかった 3 例を、PK 解析から除外した。3 時間かけて投与したときのアナキンラの C_{max} の平均値（標準偏差）は、1.0～10.0 mg/kg の用量範囲で 2170（220）～25200（4500）ng/mL であった。投与終了後、すべての投与群でアナキンラは急速に消失し、$MRT_{infusion}$ の平均値（標準偏差）は 2.80（0.18）時間、$t_{1/2}$ の平均値（標準偏差）は 3.39（0.40）時間であった。PK は線形であり、C_{max} 及び薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）は用量比例性を示した。すべての投与群で、V_{ss} の平均値（標準偏差）が 12.7（3.6）L、全身 CL の平均値（標準偏差）が 163（31）mL/min であった。CL は体重と相関したが、V_{ss} は体重と相関しなかった［それぞれ平均値（標準偏差）が 2.50（0.42）mL/min/kg 及び 0.196（0.053）L/kg］。24 時間尿のアナキンラの尿中回収率は、用量の増加に伴い増加した。アナキンラの尿中回収率の平均値（標準偏差）の範囲は、0.00680（0.00298）%（1.0 mg/kg 投与後）～7.78（4.71）%（10.0 mg/kg 投与後）であった。アナキンラの尿中回収率が低く、CL がクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）よりやや大きいことは、投与したアナキンラの大部分を体循環から除去するために糸球体ろ過/近位尿細管細胞代謝が重要であることを示す文献報告と一致する。結果の詳細を 2.7.6.5 項及び 0541 試験 CSR に示した。

2.7.2.2.1.1.3 外国人健康被験者を対象とした試験（0503 試験）

標題：健康被験者を対象にインターロイキン-1 受容体アンタゴニスト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 *E. coli* 由来のエンドトキシン血症に対する作用を評価する非盲検試験

目的及び方法：本試験の目的は、外国人健康被験者を対象にアナキンラを単回漸増静脈内投与したときの安全性、PK 及び抗原性、並びに *E. coli* 由来の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ことであった。43 例［年齢の平均値（標準偏差）：24.5（2.5）歳、範囲：18～30 歳］がプラセボ（生理食塩液）、エンドトキシン単独（3.0 ng/kg）、アナキンラ単独（6 用量のうち 1 つ）又はアナキンラ（3 用量のうち 1 つ）+エンドトキシンの投与を受けた。アナキンラの用量範囲は 1.0～10.0 mg/kg（1.0、2.0、3.0、5.0、7.0 及び 10.0 mg/kg）であり、3 時間かけて投与した。投与中及びその後の 9 時間にわたり、血漿検体を採取した。また、尿検体を、投与開始後合計 24 時間にわたり採取した。血漿中及び尿中アナキンラ濃度は、ELISA を用いて測定した。

結果：アナキンラ 1.0～10.0 mg/kg を単独で 3 時間かけて投与したときのアナキンラの C_{max} の平均値（標準偏差）は、2910（25）～28500（4000）ng/mL であった。投与終了後、アナキンラは急速に消失し、$MRT_{infusion}$ の平均値（標準偏差）は 2.81（0.25）時間、$t_{1/2}$ の平均値（標準偏差）

は 2.08（0.45）時間であった。PK は線形であり、C_{max} 及び AUC は用量比例性を示した（エンドトキシン投与の有無にかかわらず）。エンドトキシン投与を受けなかった被験者で、V_{ss} の平均値（標準偏差）は 11.9（3.0）L であり、全身 CL の平均値（標準偏差）は 152（26）mL/min であった。V_{ss} 及び CL は体重と相関していた［それぞれ平均値（標準偏差）が 0.155（0.029）L/kg 及び 1.99（0.24）mL/min/kg］。24 時間尿のアナキンラの尿中回収率は、用量の増加に伴い増加した。アナキンラの尿中回収率の平均値（標準偏差）は、定量下限（LLOQ）未満（アナキンラ単独で 1.0 mg/kg 投与後）～3.31（3.51）%（アナキンラ単独で 10.0 mg/kg 投与後）の範囲であった。アナキンラの尿中回収率の低さ及び CL 値は、投与したアナキンラの大部分を体循環から除去するために糸球体ろ過/近位尿細管細胞代謝が重要であることを示す文献報告と一致する。結果の詳細を 2.7.6.4 項及び 0503 試験 CSR に示した。

2.7.2.2.1.2 腎機能障害

2.7.2.2.1.2.1 腎機能障害を有する被験者を対象とした試験（20000268 試験）

標題：異なる程度の腎機能を有する被験者を対象にアナキンラ（r-metHuIL-1ra）の薬物動態を評価する非盲検、単回投与試験

目的：本試験の目的は、異なる程度の腎機能を有する外国人被験者にアナキンラ 100 mg を単回皮下投与したときの PK を比較することであった。

方法：異なる程度の腎機能障害を有する被験者 24 例を含む 30 例を以下の 5 つのグループのいずれかに割り付けた。

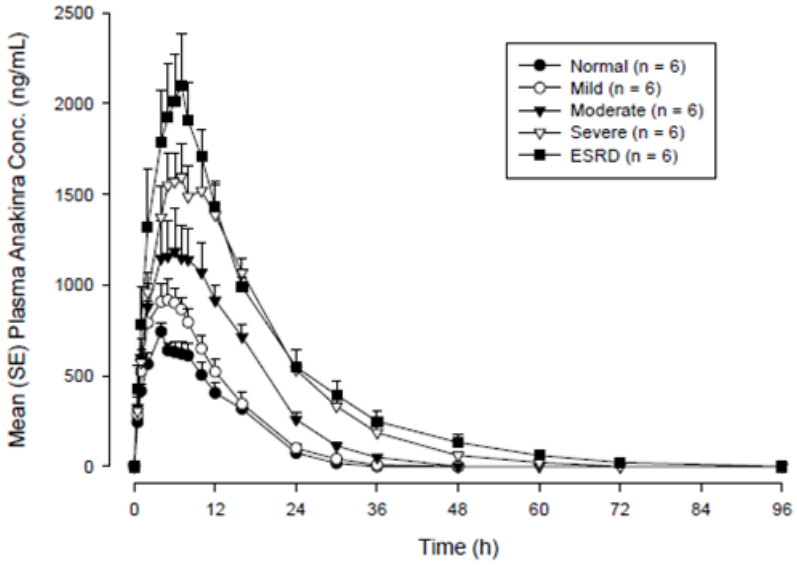
- グループ 1（正常：CL_{cr} が 80 mL/min 超）
- グループ 2（軽度の腎機能障害：CL_{cr} が 50～80 mL/min）
- グループ 3（中等度の腎機能障害：CL_{cr} が 30～49 mL/min）
- グループ 4（重度の腎機能障害：CL_{cr} が 30 mL/min 未満）
- グループ 5［末期腎不全（ESRD）］

アナキンラ 100 mg を単回皮下投与し、投与後 96 時間まで PK 解析のための血漿検体を採取した。

結果：腎機能の程度別のグループごとの血漿中アナキンラ濃度の平均値（標準誤差）の推移を図 2.7.2-1 に、腎機能の程度別のグループごとの PK パラメータの要約を表 2.7.2-2 に示した。アナキンラ 100 mg の単回皮下投与後の全身曝露量は腎機能の低下に伴って増加し、皮下投与後の見かけの総クリアランス（CL/F）の平均値は腎機能の低下に伴って低下した。CL/F の低下の割合は、正常な腎機能を有するグループと比較して、軽度の腎機能障害グループで 16%、中等度の腎機能障害グループで 50%、重度の腎機能障害グループで 70%、ESRD グループで 75%であった。C_{max} の平均値（標準偏差）は、正常な腎機能を有するグループで 773（121）ng/mL、軽度の腎機能障害グループで 984（246）ng/mL、中等度の腎機能障害グループで 1319（480）ng/mL、重度の腎機能障害グループで 1667（434）ng/mL、ESRD グループで 2172（720）ng/mL であっ

た。投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の平均値（標準偏差）は、正常な腎機能を有するグループで 10188（2083）ng*h/mL、軽度の腎機能障害グループで 13015（3943）ng*h/mL、中等度の腎機能障害グループで 21130（5900）ng*h/mL、重度の腎機能障害グループで 33082（5273）ng*h/mL、ESRD グループで 39439（4335）ng*h/mL であった。結果の詳細を 2.7.6.6 項及び 20000268 試験 CSR に示した。

図 2.7.2-1　血漿中アナキンラ濃度の平均値（標準誤差）の推移（20000268 試験）



Source: 20000268 CSR Figure 9-1
略語：ESRD＝ 末期腎不全、SE＝ 標準誤差

表 2.7.2-2　腎機能の程度ごとの PK パラメータ（20000268 試験）

	正常	軽度の腎機能障害	中等度の腎機能障害	重度の腎機能障害	ESRD
n	6	6	6	6	6
t_{max} (h)	4.0 (2.0-8.0)	6.0 (2.0-7.0)	6.0 (4.0-12.0)	6.5 (5.0-10.0)	7.0 (5.0-7.0)
C_{max} (ng/mL)	773 (121)	984 (246)	1319 (480)	1667 (434)	2172 (720)
$t_{1/2}$ (h)	5.24 (0.45)	4.48 (1.27)	5.24 (1.02)	7.15 (1.73)	9.71 (3.44)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	10188 (2083)	13015 (3943)	21130 (5900)	33082 (5273)	39439 (4335)
CL/F (mL/min)	170 (37)	142 (59)	84.5 (24.7)	51.5 (8.4)	42.7 (4.7)
CL/F (GM) (mL/min)	167	134	81.6	50.9	42.5
CL_{cr} (mL/min)	87-117	57-78	35-48	12-21	ND

Source: Modified from 20000268 CSR Table 9-1

略語：$AUC_{0-\infty}$ = 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、CL_{cr} = クレアチニンクリアランス、CL/F = 皮下投与後の見かけの総クリアランス、C_{max} = 最高濃度、ESRD = 末期腎不全、GM = 幾何平均値、ND = 検出不能、PK = 薬物動態、$t_{1/2}$ = 終末相半減期、t_{max} = 最高濃度到達時間
データは t_{max}［中央値（範囲）］及び CL_{cr}（範囲）を除き、平均値（標準偏差）で示した。

2.7.2.2.1.3 肝機能障害

2.7.2.2.1.3.1 肝機能障害を有する被験者を対象とした試験（0563 試験）

標題：肝機能障害を有する被験者を対象に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を単回投与したときの安全性、薬物動態及び忍容性を評価する非盲検試験

目的及び方法：本試験は、肝機能障害を有する外国人被験者を対象とした非盲検単回投与試験であった。目的は、1）肝機能障害を有する被験者及び性別、年齢及び体重を一致させた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 PK プロファイルを評価すること、及び 2）肝機能障害を有する被験者を対象にアナキンラの安全性を評価することであった。

結果：肝機能障害を有する被験者（Child 分類 Class B）12 例及び健康被験者 2 例の計 14 例が登録された後、健康被験者の登録が完了する前に本試験は中止された。これは、敗血症を適応とした開発プログラムの中止に基づく試験依頼者の判断によるものであった。すべての被験者にアナキンラ 1.0 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与した。投与後 24 時間まで経時的に血漿検体を採取した。血漿検体の LLOQ は 0.9375 ng/mL であった。健康被験者 2 例の PK データは入手できなかった。

肝機能障害を有する被験者に静脈内投与後、アナキンラの血漿中濃度は三相性（α 相，β 相及び γ 相）を示して低下し、それぞれの半減期の平均値（標準偏差）は 0.200（0.106）時間、0.973（0.284）時間及び 3.44（0.58）時間であった。アナキンラの V_{ss} の平均値（標準偏差）は 10.4（3.6）L であり、CL の平均値（標準偏差）は 95.1（36.3）mL/min であった。本単回投与試験でアナキンラに関連する安全性上の問題は認められなかった。

結果の詳細を 2.7.6.7 項及び 0563 試験 CSR に示した。

2.7.2.2.1.4 sJIA 患者及び AOSD 患者

2.7.2.2.1.4.1 2 週間のプラセボ対照、52 週間の非盲検投与及び最長 26 週間の非盲検継続投与試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）

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

目的及び方法：本試験の目的は、日本人の sJIA 及び AOSD 患者を対象として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ことであった。本試験は、2 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間、52 週間の非盲検投与期間及び 4 週間の安全性追跡調査（継続期に移行しなかった被験者のみ）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。

2 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間にアナキンラ［体重 50 kg 以上の被験者には 100 mg/日、体重 50 kg 未満の被験者には 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）］又はプラセボを投与した。52 週間の非盲検投与期間及び最長 26 週間の非盲検継続期間には、すべての被験者にアナキンラを投与した。ただし、16 歳未満かつ体重 50 kg 未満で Week 4 に全身症状が持続している場合は、アナキンラの用量を 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）まで増量可とした。

PK の評価項目は、ベースライン、Week 1 及び Week 2 の治験薬投与前、並びに治験薬投与 15 分後及び 4 時間後の血清中濃度であった。試験デザイン及び評価項目の詳細を Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）に示した。

結果：疾患発症時の年齢が 16 歳未満（sJIA）及び疾患発症時の年齢が 16 歳以上（AOSD）両方の患者を含む PK 解析対象集団の血清中アナキンラ濃度の要約を表 2.7.2-3 に示した。また、PK 解析対象集団のうち、sJIA 患者の血清中アナキンラ濃度の要約を表 2.7.2-4 に、AOSD 患者の血清中アナキンラ濃度の要約を表 2.7.2-5 にそれぞれ示した。

PK 解析対象集団のアナキンラ群（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。Week 2 にプラセボ投与からアナキンラ投与へ切り替えたプラセボ/アナキンラ群（5 例）の Week 2 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）はそれぞれ、1.38（1.89）、359.60（274.27）及び 1032.00（497.67）ng/mL であり、アナキンラ群で初回投与時に認められた濃度と同程度であった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Section 11.3］。

結果の詳細を 2.7.6.2 項及び Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）に示した。

表 2.7.2-3　sJIA 及び AOSD 患者の血清中アナキンラ濃度の要約（PK 解析対象集団）（Sobi.ANAKIN-303 試験）

投与群	来院	検体採取時点	例数	平均値（標準偏差）（ng/mL）	[最小、最大]
アナキンラ	ベースライン	投与前	8	1.22 (2.28)	[0.0, 5.5]
		投与 15 分後	8	269.63 (163.85)	[114.0, 622.0]
		投与 4 時間後	8	616.75 (228.04)	[385.0, 1120.0]
	Week 1	投与前	8	278.62 (253.61)	[9.1, 684.0]
		投与 15 分後	8	448.75 (170.94)	[255.0, 648.0]
		投与 4 時間後	8	802.25 (109.31)	[631.0, 947.0]
	Week 2	投与前	8	249.15 (242.94)	[33.4, 799.0]
		投与 15 分後	8	410.38 (157.10)	[222.0, 642.0]
		投与 4 時間後	8	864.88 (308.11)	[525.0, 1520.0]

投与群	来院	検体採取時点	例数	平均値（標準偏差）（ng/mL）	[最小、最大]
プラセボ/アナキンラ [a]	Week 2	投与前	5	1.38 (1.89)	[0.0, 3.5]
		投与 15 分後	5	359.60 (274.27)	[180.0, 839.0]
		投与 4 時間後	5	1032.00 (497.67)	[625.0, 1700.0]

Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.4.1
略語：AOSD＝ 成人発症スチル病、PK＝ 薬物動態、sJIA＝ 全身型若年性特発性関節炎
a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ群に割り付けられ、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

表 2.7.2-4 sJIA 患者の血清中アナキンラ濃度の要約（PK 解析対象集団）（Sobi.ANAKIN-303 試験）

投与群	来院	検体採取時点	例数	平均値（標準偏差）（ng/mL）	[最小、最大]
アナキンラ	ベースライン	投与前	4	1.06 (2.13)	[0.0, 4.3]
		投与 15 分後	4	231.50 (72.21)	[183.0, 338.0]
		投与 4 時間後	4	545.25 (113.42)	[385.0, 643.0]
	Week 1	投与前	4	136.74 (176.27)	[9.1, 397.0]
		投与 15 分後	4	450.75 (218.69)	[255.0, 648.0]
		投与 4 時間後	4	777.50 (109.39)	[631.0, 867.0]
	Week 2	投与前	4	102.80 (71.99)	[33.4, 184.0]
		投与 15 分後	4	400.75 (175.06)	[247.0, 642.0]
		投与 4 時間後	4	926.00 (441.62)	[525.0, 1520.0]
プラセボ/アナキンラ [a]	Week 2	投与前	1	0.00 (-)	[0.0, 0.0]
		投与 15 分後	1	328.00 (-)	[328.0, 328.0]
		投与 4 時間後	1	625.00 (-)	[625.0, 625.0]

Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.4.2
略語：PK＝ 薬物動態、sJIA＝ 全身型若年性特発性関節炎
a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ群に割り付けられ、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

表 2.7.2-5 AOSD 患者の血清中アナキンラ濃度の要約（PK 解析対象集団）（Sobi.ANAKIN-303 試験）

投与群	来院	検体採取時点	例数	平均値（標準偏差）（ng/mL）	[最小、最大]
アナキンラ	ベースライン	投与前	4	1.38 (2.75)	[0.0, 5.5]
		投与 15 分後	4	307.75 (231.42)	[114.0, 622.0]
		投与 4 時間後	4	688.25 (307.97)	[430.0, 1120.0]
	Week 1	投与前	4	420.50 (255.58)	[163.0, 684.0]
		投与 15 分後	4	446.75 (142.65)	[276.0, 589.0]
		投与 4 時間後	4	827.00 (119.50)	[708.0, 947.0]
	Week 2	投与前	4	395.50 (274.62)	[184.0, 799.0]
		投与 15 分後	4	420.00 (163.39)	[222.0, 620.0]

投与群	来院	検体採取時点	例数	平均値（標準偏差）(ng/mL)	[最小、最大]
		投与 4 時間後	4	803.75 (128.53)	[693.0, 953.0]
プラセボ/アナキンラ [a]	Week 2	投与前	4	1.73 (1.99)	[0.0, 3.5]
		投与 15 分後	4	367.50 (316.05)	[180.0, 839.0]
		投与 4 時間後	4	1133.75 (511.09)	[662.0, 1700.0]

Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.4.3
略語：AOSD＝成人発症スチル病、PK＝薬物動態
a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ群に割り付けられ、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

2.7.2.2.1.4.2 12 週間のプラセボ対照試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）

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

目的及び方法：本試験の目的は、新たに sJIA 及び AOSD と診断された外国人患者を対象として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ことであった。12 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間に 2 用量のアナキンラ［2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）又は 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）］又はプラセボを投与し、治験薬の最終投与後 4 週間の安全性追跡調査を行った。PK の評価項目は、アナキンラのトラフ濃度及び反復投与時の Week 12 時点の PK パラメータであった。PK 評価用検体は、すべての来院時（Day 1、Week 1、2、4、8 及び 12）にすべての患者から採取した。また、Week 12 に一部の施設で PK 評価用検体を経時的に採取（4～5 時点）した。試験デザイン及び評価項目の詳細を Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR に示した。

結果：本試験では、スチル病（sJIA 及び AOSD）患者計 81 例を組み入れ、無作為化し、54 例をアナキンラ群に、27 例をプラセボ群に割り付ける計画であった。しかし、患者の組入れが困難であったため、本試験は早期に終了された（20[redacted]年[redacted]月に募集を開始し、20[redacted]年[redacted]月時点で 13 例が登録されていた）。17 例の患者をスクリーニングし、13 例が治験薬投与に無作為に割り付けられたが、このうち 1 例は誤って無作為化され、治験薬投与を受けなかった。したがって、アナキンラ群 6 例（2 mg/kg/日投与 2 例及び 4 mg/kg/日投与 4 例）及びプラセボ群 6 例の計 12 例が治験薬の投与を受けた。このうち、プラセボ群に無作為化された 1 例は、AOSD ではなくリンパ腫（基本語：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）に罹患していることが判明し、疾患に特異的な重大な組入れ基準を満たさなかった被験者として、主要な解析対象集団である改変 Intent to treat（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 例及びプラセボ群 5 例で構成された。本試験には、小児患者 8 例［アナキンラ群 5 例（年齢の中央値 3 歳、体重の中央値 12.5 kg）及びプラセボ群 3 例］及び成人患者 3 例［アナキンラ群 1 例（年齢 5[redacted]歳、体重 8[redacted]kg）及びプラセボ群 2 例］が含まれた。

アナキンラ群 6 例全例での 12 週間の治験薬投与期間のトラフ濃度は、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（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Section 11.3.1.1）。

Week 12 時点の血清中 PK パラメータは、小児 2 例を対象として算出した（表 2.7.2-6）。[redacted]歳の患者では、アナキンラ 4.2 mg/kg 投与 4.0 時間後に C_{max}（2920 ng/mL）に達し、[redacted]歳の患者では、アナキンラ 1.5 mg/kg 投与 2.1 時間後に C_{max}（1060 ng/mL）に達した（いずれも実際の投与量）。Week 12 の 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。

結果の詳細を 2.7.6.1 項及び Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR に示した。

表 2.7.2-6 Week 12 の PK パラメータの一覧（PK 解析対象集団）（Sobi.ANAKIN-301 試験）

投与群	年齢（歳）	投与量 (mg)	体重 (kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (h*ng/mL)	V_d/F (mL/kg)	CL/F (mL/h*kg)	CL/F (mL/h)	$t_{1/2}$ (h)
2 mg/kg	[redacted]	40	2[redacted]	1060	2.117	7375.769	1322.098	203.115	5423.163	4.512
4 mg/kg	[redacted]	50	1[redacted]	2920	4.000	29590.746	1186.945	138.501	1689.717	5.940

Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 11.7
略語：$AUC_{0\text{-}24h}$＝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、CL/F＝皮下投与後の見かけの総クリアランス、C_{max}＝最高濃度、PK＝薬物動態、$t_{1/2}$＝終末相半減期、t_{max} ＝最高濃度到達時間、V_d/F＝皮下投与後の見かけの分布容積

2.7.2.2.1.4.3 28 週間の小児を対象とした試験（990758 試験）/12 ヵ月の継続試験（990779 試験）

標題：多関節型若年性関節リウマチ患者を対象に r-metHuIL-1ra（アナキンラ）を 1 日 1 回皮下投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価するための、非盲検導入期を設けた無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験（990758 試験）及び 990758 試験に参加した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）の 1 日 1 回皮下投与による長期安全性を評価する継続投与試験（990779 試験）

目的及び方法：990758 試験の目的は、外国人小児若年性特発性関節炎（JIA）［本試験が実施された頃は若年性関節リウマチの用語が使用されていた］患者の治療でのアナキンラの安全性を評価することであった。990779 試験の目的は、990758 試験を完了した小児 JIA 患者でのアナキンラの長期（最大 12 ヵ月）安全性を評価することであった。990758 試験には、JIA 患者 86 例（sJIA 患者 15 例を含む）が組み入れられた。最初の 12 週間の非盲検導入期に、患者はアナキンラ 1.0 mg/kg/日を最大用量 100 mg/日で連日皮下投与を受けた。Week 12 に、レスポンダーの定義を満たす患者を、盲検下にプラセボ又はアナキンラ（1.0 mg/kg/日、最大 100 mg/日）の連日皮下投与をさらに 16 週間受ける群に 1:1 で無作為に割り付けた。16 週間の盲検下での投与完了時に適格であった患者は継続試験である 990779 試験でさらに 12 ヵ月間、アナキンラ（1.0 mg/kg/日、最大 100 mg/日）の非盲検下での投与を受けた。したがって、990779 試験は、990758 試験

でアナキンラ投与が有益であった患者を対象に、アナキンラの長期安全性を評価するようにデザインされた。

990758 試験では、母集団プロファイルの特徴を明らかにするために、スクリーニング時、Day 1、Week 2、4、8、12、16、20、24 及び 28 又は早期終了時に各患者から血漿検体を採取した。しかし、Day 1 以外の時点で投与時間の記録がなく、検体採取時間を特定できなかったため、母集団 PK 解析は実施しなかった。

sJIA 患者での post-hoc 解析

990758 試験では、sJIA 患者 15 例の PK データの post-hoc 解析を行った。これらの 15 例の sJIA 患者のうち、13 例は少なくとも 1 点の血漿中アナキンラ濃度データを有しており、sJIA PK 解析対象集団に含まれた（年齢の中央値 11.0 歳、体重の中央値 32.0 kg）。検体は Day 1 から Week 28 まで採取した。13 例中 2 例では、理由は不明であるが、アナキンラ濃度が一貫して LLOQ 未満であった。Day 1 の非定常状態での初回測定値を除くと、患者 11 例での 45 回の測定値の中央値は 96～229（ng/mL）/（mg/kg）の範囲であり、28 週間にわたる定常状態の用量で補正したアナキンラ濃度の中央値は 157（ng/mL）/（mg/kg）であった（表 2.7.2-7）。これは JIA 患者集団で認められたものと同程度である。

結果の詳細を 2.7.6.8 項並びに 990758 試験 CSR 及び 990758 試験 Statistical Report に示した。

表 2.7.2-7 sJIA 患者 11 例での Day 1 から Week 28 までの用量で補正した血漿中アナキンラ濃度［(ng/mL) / (mg/kg)］(990758 試験)

	Day 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	Week 2 - 28
n	7	6	8	8	7	3	4	3	6	45
Median	0	187	135	174	151	96	229	179	228	157
Mean	5	205	158	183	240	326	404	293	281	240
SD	14	156	155	126	191	449	429	277	200	222

Source: Modified from Statistical report 990758 Table 4
Abbreviations: LLOQ = Lower limit of quantification; n = Number of samples; SD = Standard deviation; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
2 sJIA patients were excluded from the PK population due to plasma concentrations consistently below LLOQ. Including these 2 patients results in a Week 2 to 28 median value = 143 ng/mL per mg/kg.

2.7.2.2.1.4.4 公表文献（sJIA）

sJIA 患者の PK について報告している公表文献の内容を本項に示す。

Quartier et al. 2011 の報告は、sJIA 患者を対象とした、アナキンラの多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（ANAJIS 試験）であり、24 例（平均年齢 8.5 歳）が無作為化された。有効性は投与 1 ヵ月後に評価した。1 ヵ月後にプラセボの投与を受けていた患者をアナキンラ投与に切り替え、全例がアナキンラ 2 mg/kg/日の投与を受けた。PK 評価用検体は、2 ヵ月後

及び 6 ヵ月後にそれぞれ試験に残っていた 22 例及び 17 例から採取した。PK 解析の結果、低体重で 1 ヵ月後にノンレスポンダーであった被験者［トラフ濃度の平均値（標準偏差）：45.5（51）ng/mL、範囲：20～122 ng/mL］では、レスポンダー［トラフ濃度の平均値（標準偏差）：136.5（106）ng/mL、範囲：20～353 ng/mL］と比較してアナキンラ濃度が低い傾向が示されたが、全体的にこの差は統計学的に有意ではなかった。

Urien et al. 2013 の報告では、ANAJIS 試験（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、母集団 PK 解析及び統合 PK/PD モデルに含めた。

母集団 PK 解析は、87 例の小児及び青年患者（sJIA 患者 22 例、自己炎症性疾患患者 65 例）から得た 148 の濃度データを用いて実施した。sJIA 患者 22 例の年齢の中央値は 7.6 歳（範囲：2.26～16.8 歳）、体重の中央値は 21 kg（範囲：10～83 kg）であった。自己炎症性疾患患者 65 例の年齢の中央値は 8 歳（範囲：0.73～21 歳）、体重の中央値は 21 kg（範囲：4.3～60 kg）であった。これらの患者は、様々な自己炎症性疾患を有しており、2～10 mg/kg/日の用量でアナキンラの投与を受けていた。アナキンラの母集団 PK は、体重を CL 及び分布容積（V_d）に対する唯一の有意な共変量とする以下の式で示した。

- 吸収速度定数（k_a） $(h^{-1}) = 0.38$
- CL/F (L/h) = 0.847 × 体重（BW）$^{0.47}$
- V_d/F (L) = 2.581 × $BW^{0.76}$

CL/F のモデル予測値は、70 kg の患者で 6.24 L/h（104 mL/min）であった。このモデルでは、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。したがって、小児で成人と同じ定常状態での曝露量を得るには、体重当たりの用量（mg/kg）を増やす必要があると予測された。体重 50 kg の患者と同じ濃度を得るためには、体重 2 kg の患者及び 10 kg の患者で相対用量比をそれぞれ 3.9 及び 2.4 にする必要がある。体重範囲 2～10 kg、10～50 kg 及び 50～100 kg で同程度の濃度を得るための相対用量比は、約 3、2 及び 1 である。

sJIA 患者 22 例の CRP データを含めた統合 PK/PD モデルでは、CRP 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。

母集団 PK モデル及び統合 PK/PD モデルは、予測値と実測値を視覚的に比較することで検証した。さらに、予測値の実測値に対する標準化残差の平均値及び分散は、それぞれ 0 及び 1 と大きく異ならず、分布も正規分布であった。

2.7.2.2.2 薬力学の結果

2.7.2.2.2.1 sJIA 及び AOSD の PD マーカー

インターロイキン-1β（IL-1β）は、自然免疫の調節異常から生じる sJIA 及び AOSD などの病態に対して中心的な役割を果たしている。IL-6 は IL-1β の下流のサイトカインであり、sJIA 患者

及び AOSD 患者の血清から検出される。sJIA 及び AOSD の臨床症状と密接な関係があることに加えて、IL-1β 及び IL-6 は肝臓の急性期タンパクである CRP 及び SAA の生合成も仲介する。このことは、*in vitro* 及び *in vivo* 試験並びにヒト肝細胞で示されている（Yap et al. 1991, Yoshizaki 2011）。

本項では、アナキンラの PD マーカーに関する知見を示す。これらのマーカーに関するデータは、Sobi.ANAKIN-303 試験、Sobi.ANAKIN-301 試験及び 990758/990779 試験から得た。また、公表文献（表 2.7.2-21）及び症例報告（表 2.7.2-22）でも PD マーカーに関する報告がある。

臨床試験で得た、PD マーカーの CRP 及び IL-6 にアナキンラが与えた影響の要約を表 2.7.2-8 に示す。公表文献で示された、アナキンラが CRP 及び IL-6 に与える影響の要約を表 2.7.2-9 に示す。症例報告で示された、アナキンラが CRP 及び IL-6 に与える影響の要約を表 2.7.2-23 に示す。これらの臨床試験、公表文献及び症例報告より、アナキンラによる IL-1β に対するアンタゴニスト作用が認められ、sJIA 及び AOSD に対するアナキンラの治療効果が認められた。

表 2.7.2-8 sJIA 患者及び AOSD 患者を対象とした臨床試験での CRP 及び IL-6 に対するアナキンラの影響の要約

Study ID	CRP	IL-6
Sobi.ANAKIN-303	Decreased	-
Sobi.ANAKIN-301	Decreased	Decreased
990758	Decreased	-

Abbreviations: - = The PD marker was not assessed; AOSD = Adult onset Still's disease; CRP = C-reactive protein; IL-6 = Interleukin-6; PD = Pharmacodynamics; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.

表 2.7.2-9 sJIA 患者及び AOSD 患者を対象とした公表文献での CRP 及び IL-6 に対するアナキンラの影響の要約

Published study reference	CRP	IL-6
Gattorno et al. 2008	Decreased, normalized	Decreased
Lequerre et al. 2008	Decreased	-
Nigrovic et al. 2011	Decreased, normalized	-
Quartier et al. 2011	Decreased	-
Urien et al. 2013	Decreased	-
Vastert et al. 2014	Decreased, normalized	-
Zeft et al. 2009	Decreased[a]	-
Giampietro et al. 2013	Decreased	-
Laskari et al. 2011	Decreased	-
Ortiz-Sanjuan et al. 2015	Decreased, normalized	-
Naumann et al. 2010	Decreased, normalized	-
Nordstrom et al. 2012	Decreased, normalized	-
Colafrancesco et al. 2017	Decreased	-

Abbreviations: - = The PD marker was not assessed; AOSD = Adult onset Still's disease; CRP = C-reactive protein; ESR = Erythrocyte sedimentation rate; IL-6 = Interleukin-6; PD = Pharmacodynamics; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
[a] CRP was not assessed in this study but ESR which decreased.

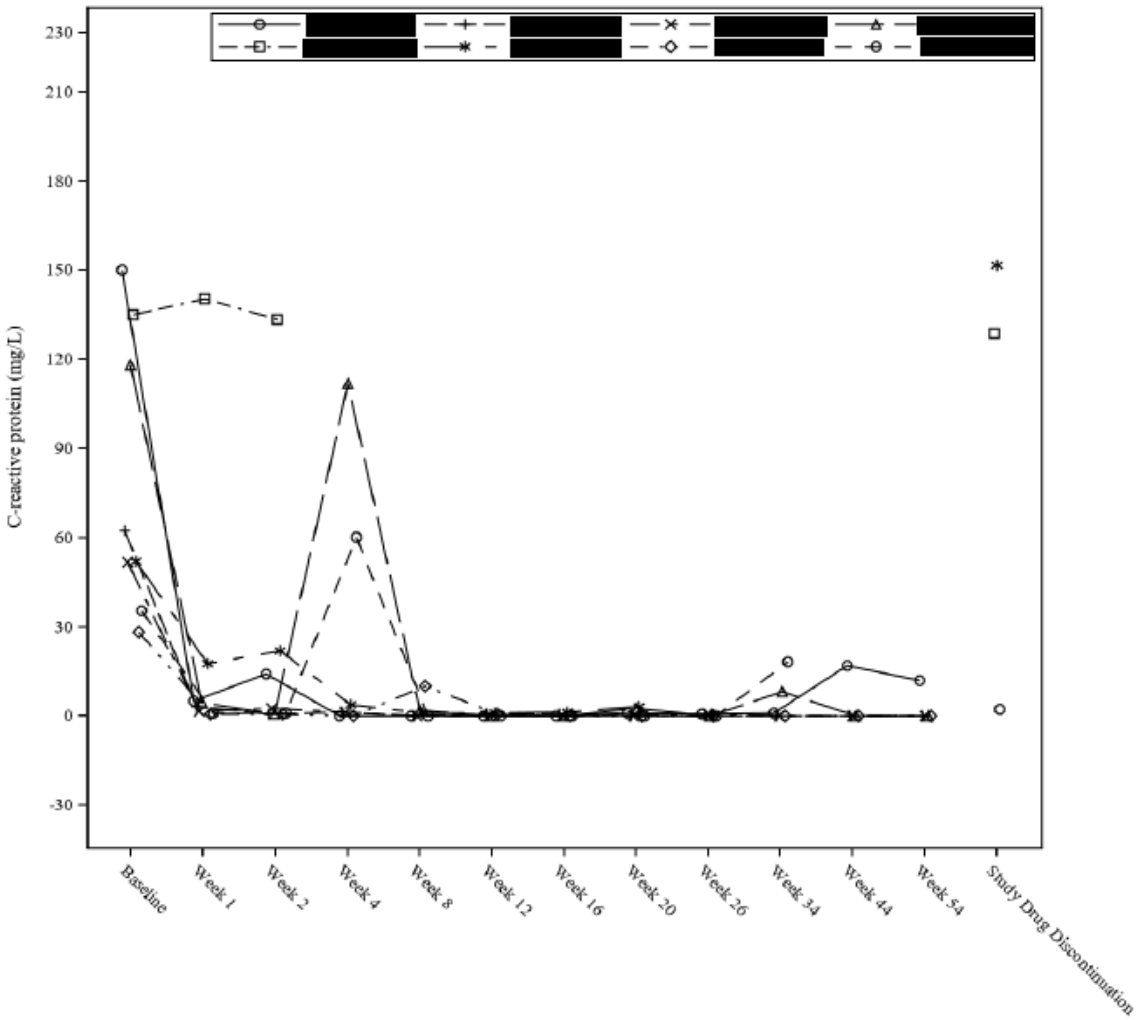
2.7.2.2.2.1.1 2 週間のプラセボ対照、52 週間の非盲検投与及び最長 26 週間の非盲検継続投与試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）

本試験では、sJIA 及び AOSD における炎症の軽減に関する有効性評価項目として、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を Week 1、2、4、8、12、16、20、26（Week 26 中間解析時点）、34、44 及び 54 に評価した。

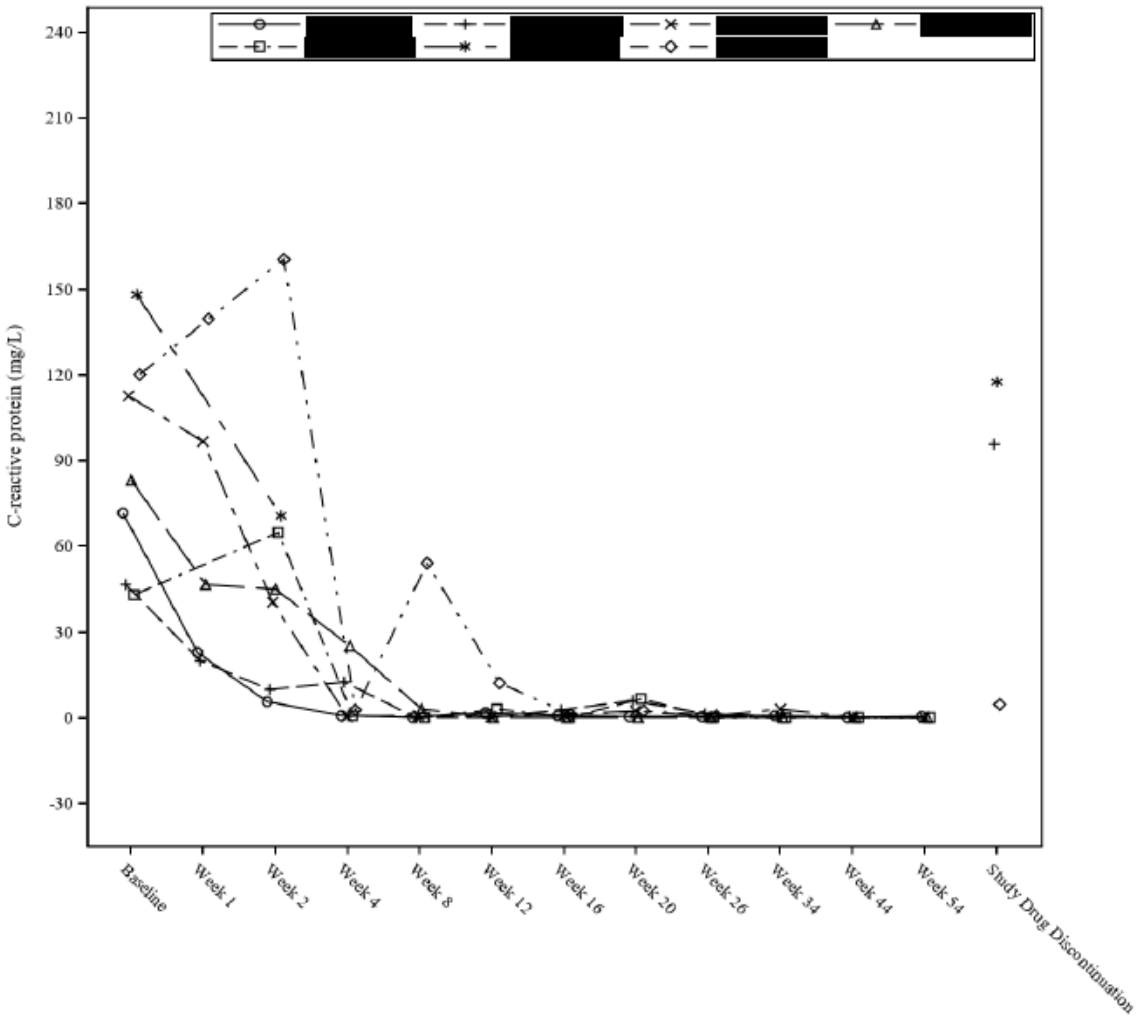
無作為化二重盲検期間のアナキンラ群では、ベースラインで高値であった CRP 値（平均値：79.2 mg/L）は、1 例を除き Week 1 時点で速やかに低下した（平均値：21.8 mg/L）（図 2.7.2-2）。CRP 値は、その後 Week 8 時点までさらに低下し（平均値：2.0 mg/L）、以降 Week 26 時点（平均値：0.4 mg/L）まで低下した値を維持した。その後は、Week 54 時点（平均値：2.6 mg/L）までコア期を通じて低下した値を維持して推移した。なお、CRP 値の低下が認められなかったアナキンラ群の 1 例は、非盲検投与期間に移行してアナキンラ投与を継続したが、有効性の欠如により Day 22 に治験薬の投与を中止した。プラセボ群では、Week 2 時点までやや低下する傾向が認められたものの（平均値：ベースライン 89.5 mg/L、Week 1 時点 65.4 mg/L、Week 2 時点 56.9 mg/L）、アナキンラ群のように正常値（3 mg/L 以下）近くまで低下することはなかった。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被験者では、CRP 値は速やかに低下し、その平均値は Week 4 時点で 7.3 mg/L、Week 12 時点で 3.1 mg/L となり、以降 Week 26 時点（平均値：0.7 mg/L）まで低下した値を維持した。その後は、Week 54 時点（平均値：0.4 mg/L）までコア期を通じて低下した値を維持して推移した。

図 2.7.2-2　sJIA 及び AOSD を有する被験者の CRP 値（mg/L）の経時的推移（安全性解析対象集団）（Sobi.ANAKIN-303 試験）

アナキンラ群（非盲検投与期間にアナキンラの投与を継続した被験者）



プラセボ/アナキンラ群（無作為化二重盲検期間にプラセボ投与し、非盲検投与期間にアナキンラ投与に切り替えた被験者）



Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Figure 14.3.2-5 and Figure 14.3.2-6
Abbreviation: AOSD = Adult onset Still's disease; CRP = C-reactive protein; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.

ベースラインのヘモグロビン値は、アナキンラ群及びプラセボ群ともに低値であった（平均値：それぞれ 10.69 g/dL 及び 10.80 g/dL）。ヘモグロビン値は、アナキンラ群では Week 26 時点までにわずかに上昇した（平均値：13.62 g/dL）。その後は、Week 54 時点（平均値：14.04 g/dL）までコア期を通じて上昇した値を維持した。プラセボ群では、Week 2 時点（平均値：10.93 g/dL）までほぼ変化はなく、非盲検投与期間にプラセボ投与からアナキンラ投与に切り替えた後は Week 26 時点までにわずかに上昇した（平均値：12.83 g/dL）。その後は、Week 54 時点（平均値：13.48 g/dL）までコア期を通じて上昇した値を維持した。

血小板数は、アナキンラ群でベースライン時にわずかに高値であった（平均値：483.6×10^9/L）が Week 2 時点で減少した（平均値：392.8×10^9/L）。血小板数は Week 4 時点までさ

らに減少し（平均値：282.6×10^9/L）、その後は Week 26 時点（平均値：294.5×10^9/L）まで減少した値を維持した。以降は、Week 54 時点（平均値：310.6×10^9/L）までコア期を通じて減少した値を維持して推移した。プラセボ群ではベースライン時点の血小板数（平均値）は 371.7×10^9/L であり、Week 2 時点までに変化は認められなかった（平均値：370.3×10^9/L）。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被験者では、Week 4 時点で減少が認められ（平均値：276.3×10^9/L）、以降 Week 26 時点（平均値：250.3×10^9/L）まで減少を維持した。以降は、Week 54 時点（平均値：237.3×10^9/L）までコア期を通じて減少した値を維持して推移した。

ベースラインの白血球数は、アナキンラ群及びプラセボ群ともに高値であった（平均値：アナキンラ群 15.8×10^9/L、プラセボ群 14.5×10^9/L）。アナキンラ群では、Week 1 時点で減少し（平均値：7.8×10^9/L）、その後 Week 26 時点（平均値：6.9×10^9/L）まで減少した値を維持した。以降は、Week 54 時点（平均値：6.9×10^9/L）までコア期を通じて減少した値を維持して推移した。プラセボ群では、Week 2 時点までほぼ変化はなく（平均値：14.4×10^9/L）、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後は、Week 4 時点で減少し（平均値：7.4×10^9/L）、以降 Week 26 時点（平均値：7.1×10^9/L）まで減少を維持した。その後は、Week 54 時点（平均値：6.9×10^9/L）までコア期を通じて減少した値を維持して推移した。

ベースライン時点のフェリチン値（平均値）は、アナキンラ群とプラセボ群のいずれでも高値であった（アナキンラ群 2094.6 μg/L、プラセボ群 4230.8 μg/L）。アナキンラ群では、フェリチン値は Week 1 時点で顕著に低下した（平均変化量：−1588.4 μg/L）。フェリチン値は Week 8 までさらに低下し（平均変化量：−2338.9 μg/L）、その後 Week 26 時点（平均変化量：−2319.5 μg/L）まで低下した値を維持した。以降は、Week 54 時点（平均変化量：−1898.6 μg/L）までコア期を通じて低下した値で推移した。プラセボ群でもフェリチン値は Week 1（平均変化量：−463.7 μg/L）及び Week 2（平均変化量：−1378.7 μg/L）時点で低下したが、低下量はアナキンラ群と比較して小さかった。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被験者では、フェリチン値は速やかに低下した。Week 4 時点の平均変化量は−3108.1 μg/L で、以降 Week 26 時点（平均変化量：−3943.7 μg/L）まで低下した値を維持した。その後は、Week 54 時点（平均変化量：−5262.3 μg/L）までコア期を通じて低下した値で推移した。

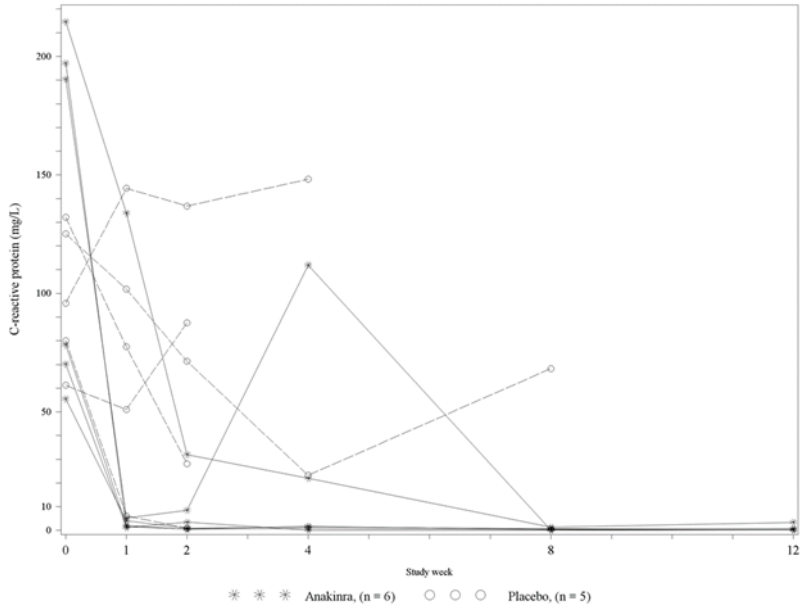
CRP、フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数のベースラインからの変化の詳細は、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.1-9、Table 14.2.1-14 及び Table 14.2.2-4 に示した。

2.7.2.2.2.1.2　12 週間のプラセボ対照試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）

本試験では、探索的評価項目として探索的炎症性バイオマーカー［IL-6、インターロイキン-18（IL-18）、カルプロテクチン及びネオプテリン］のベースラインからの変化を Week 1、2 及び 12 に評価した。また、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の変化を Week 1、2、4、8 及び 12 に評価した。

アナキンラ群では、ベースラインで高値であった CRP 値（平均値：134.3 mg/L）が Week 1 時点で速やかに低下し、6 例中 5 例で正常値を示した（平均値：24.7 mg/L）（図 2.7.2-3）。CRP 値は、その後の試験期間を通じて低下した値を維持した（Week 4 時点で一時的な上昇が認められた 1 例を除く）。プラセボ群ではこのような傾向は認められなかった。プラセボ群の 1 例が Week 1 に試験を中止し、市販のアナキンラの投与を継続した。本被験者の CRP 値は、ベースラインの 80 mg/L から、Week 1 で 6.08 mg/L に、Week 2 で 0.97 mg/L に低下した。

図 2.7.2-3 sJIA 及び AOSD を有する被験者の CRP 値（mg/L）の経時的推移（mITT 解析対象集団）（Sobi.ANAKIN-301 試験）



Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Figure 14.2.1.10
Abbreviation: AOSD = Adult onset Still's disease; CRP = C-reactive protein; mITT = Modified intention to treat; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.

ベースラインのヘモグロビン値は、アナキンラ群及びプラセボ群ともに低値であった（平均値：それぞれ 9.85 及び 10.53 g/dL）。ヘモグロビン値は、アナキンラ群では Week 8 までわずかではあるが上昇し（平均値：12.28 g/dL）、プラセボ群では Week 1 及び 2 時点でわずかに低下した（Week 2 の平均値：9.42 g/dL）。Week 4 以降、プラセボ群ではデータの入手が可能な被験者は 1 例のみであった。

アナキンラ群では、ベースラインでわずかに高値であった血小板数（平均値：487.5×10^9/L）が Week 2 時点で減少し（平均値：339.3×10^9/L）、その後の試験期間を通じて減少した値を維持した。プラセボ群ではこのような血小板数の減少は認められなかった。Week 4 以降、プラセボ群ではデータの入手が可能な被験者は 1 例のみであった。

アナキンラ群では、ベースラインで高値であったフェリチン値（平均値：507.3 µg/L）が Week 1 時点で顕著に低下した（平均変化量：−238.1 µg/L）。フェリチン値の低下は Week 4 まで続き、その後の試験期間を通じて低下した値を維持した。プラセボ群では、ベースラインで高値であったフェリチン値（平均値：712.0 µg/L）が Week 1 時点でわずかに低下したのみであった（平均変化量：−31.0 µg/L）。Week 4 以降、プラセボ群ではデータの入手が可能な被験者は 1 例のみであった。

アナキンラ群では、カルプロテクチン濃度（平均値）はプラセボ群と比較してベースラインから顕著に低下した。カルプロテクチン濃度は、Week 1 時点で明らかに低下し（ベースラインからの平均変化量：アナキンラ群−59.1 mg/L、プラセボ群 5.2 mg/L）、Week 2 時点でさらなる低下が認められ（ベースラインからの平均変化量：アナキンラ群−100.0 mg/L、プラセボ群 −26.0 mg/L）、Week 12 まで低下した値を維持した（アナキンラ群の Week 12 の平均値：1.4 mg/L、アナキンラ群のベースラインの平均値：108.5 mg/L）。

アナキンラ群では、IL-6 濃度（平均値）もプラセボ群と比較してベースラインから大きく低下した（ベースラインから Week 1 までの平均変化量：アナキンラ群−31.8 ng/L、プラセボ群 −11.9 ng/L、ベースラインから Week 2 までの平均変化量：アナキンラ群−30.0 ng/L、プラセボ群 −24.8 ng/L）。Week 12 時点で、IL-6 濃度は低いままであった（アナキンラ群の Week 12 の平均値：1.8 ng/L、アナキンラ群のベースラインの平均値：35.3 ng/L）。

IL-18 濃度及びネオプテリン濃度では、アナキンラ群とプラセボ群で差は認められず、経時的な変化に明らかな傾向はなかった。

本試験で評価した炎症性バイオマーカーのベースラインからの変化の詳細は、Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.2.1.20、Table 14.2.4.1 に示した。

2.7.2.2.2.1.3 28 週間の小児を対象とした試験（990758 試験）/12 ヵ月の継続試験（990779 試験）

sJIA 患者の使用可能な CRP データの要約を表 2.7.2-10 に示した。990758 試験の 12 週間の非盲検期及び後続の 16 週間の盲検期を通じて CRP 値は一貫して低下した。

表 2.7.2-10 sJIA 患者のベースライン（Day 1）、12 週間の非盲検期及び 16 週間の盲検期の CRP 値（mg/L）（990758 試験）

Baseline N=13	Week 2 N=13	Week 4 N=13	Week 8 N=12	Week 12 N=12	Week 20 N=8	Week 24 N=8	Week 28 N=8
94.0 (36.0, 147.0)	3.0 (1.0, 26.0)	1.0 (1.0, 22.0)	1.0 (1.0, 37.0)	1.5 (1.0, 96.5)	1.0 (1.0, 14.5)	1.0 (1.0, 24.5)	1.0 (1.0, 5.0)

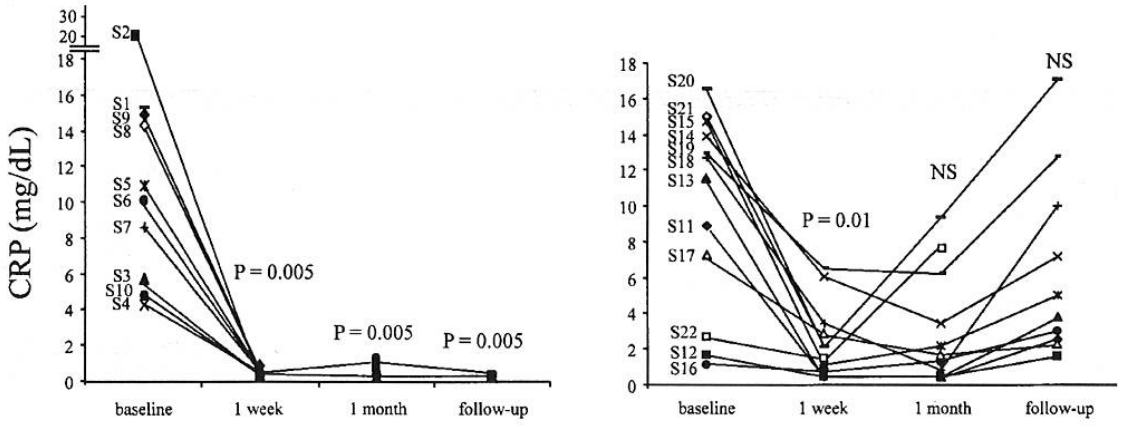
Source: Modified from Statistical report 990758 Table 7 and Table 8
Abbreviations: CRP = C-reactive protein; N = Number of patients; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
Data are reported as median (Q1, Q3).

2.7.2.2.2.1.4 公表文献（sJIA）

sJIA 患者の PD について報告している公表文献の内容を本項に示す。

Gattorno et al. 2008 の報告では、アナキンラの用法・用量は、1 mg/kg/日（最大で 100 mg/日）で開始し、4 mg/kg/日まで増量可能とした。投与開始後の最初の 1 週間で、sJIA 患者のアナキンラ投与に対する反応に 2 つの異なるパターンが認められた。1 つ目のグループ（完全レスポンダー10 例）では、全身性及び関節性症状の速やかなコントロールが認められた。追跡調査後も（平均 1.36 年）、CRP 値が正常値まで低下しており、完全な疾患コントロールが持続した（図 2.7.2-4、左図）。これらの患者では、投与開始 4 ヵ月後にアナキンラ以外の薬剤の投与を中止することができた。2 つ目のグループ（不完全レスポンダー又はノンレスポンダー11 例）では、アナキンラ投与に対する様々な反応が認められた。投与開始直後、全般的な改善が認められたが、追跡調査期間中、1 日用量を 3 又は 4 mg/kg に増加したにもかかわらず、疾患症状の再発や急性期反応物質の濃度上昇の傾向が認められた（図 2.7.2-4、右図）。一方で、これらの患者での発熱や発疹等の全身性特徴は、経時的に概ね良好にコントロールされており、このことは sJIA が症状の不均一な疾患であることを示している。

図 2.7.2-4 sJIA 患者を対象としたアナキンラ投与に対する CRP 値の反応（左図：完全レスポンダー、右図：不完全レスポンダー/ノンレスポンダー）（Gattorno et al. 2008）



Source: Gattorno et al. 2008.
Abbreviations: CRP = C-reactive protein; NS = Not significant; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
At the time of statistical analysis, the duration of follow-up did not differ between the 2 groups. Numbers preceded by the letter S are individual patient numbers. P values (versus baseline) were determined by Wilcoxon's nonparametric matched pairs test.

完全レスポンダー及び不完全レスポンダー/ノンレスポンダーの 2 つのグループ間で、ベースラインの急性期反応物質（CRP、ESR、フィブリノゲン、フェリチン）の濃度やヘモグロビン値に差は認められなかった。一方、循環血中好中球数は、不完全レスポンダー/ノンレスポンダーと比較して完全レスポンダーで顕著に多かった。

2 つのグループ間で、IL-1β 及び IL-18 の分泌量に顕著な差は認められなかった。

アナキンラ投与 1 週間後、顕著な IL-6 発現低下が認められた。レスポンダーとノンレスポンダーを別々に解析したところ、レスポンダーのみに IL-6 濃度の顕著な低下が認められた。

Lequerre et al. 2008 の報告では、sJIA 患者に対するアナキンラの用法・用量は 1～2 mg/kg/日（最大で 100 mg/日）であった。投与開始時の患者の年齢の平均値（標準偏差）は 12.4（5.2）歳であった。アナキンラ投与により CRP 値は低下し、この反応はかなりの割合の sJIA 患者で速やかかつ持続的であった。本文献では、反応が見られなかった患者ではアナキンラの用量を増量するべきであったかどうかという問題が提起された。

Nigrovic et al. 2011 の報告では、アナキンラの開始用量の中央値は 1.5 mg/kg/日（範囲：0.93～11.2 mg/kg/日）であった。投与開始時の患者の年齢の範囲は 0.75～15.7 歳であった。特に、新たに疾患を発症し、グルココルチコイド又はその他の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による治療歴のない患者では、一次治療としてインターロイキン-1（IL-1）阻害薬を使用することで、より良好な結果が得られた。アナキンラ投与により炎症マーカーにも速やかな反応が認められた。投与 30 日目までに、31 例中 26 例（84%）で CRP 値が正常値（すなわち、0.5 mg/dL 以下）に低下した。

年齢の低い小児で年齢の高い小児や成人と同程度の有効性を達成するためには体重（kg）あたりのより高い用量が必要となる可能性があり、年齢の低い小児ほど十分な反応が得にくいことが示唆された。

Quartier et al. 2011 の報告では、アナキンラの用法・用量は 2 mg/kg/日又は最大で 100 mg/日とした。投与開始時の患者の年齢の平均値（標準偏差）は 9.5（5.19）歳であった。投与開始時（Day 1）に高値であった CRP 及び SAA 濃度は、Month 1 にプラセボ群と比較してアナキンラ群で顕著に低下した（表 2.7.2-11）。

表 2.7.2-11 sJIA 患者における Day 1 から Month 1 の CRP 及び SAA の反応の変化（Quartier et al. 2011）

Parameter	Anakinra (N=12)	Placebo (N=12)	p-value[a]
CRP, %	-71	-16	0.001
SAA, %	-70	-2	<0.001

Source: Quartier et al. 2011.
Abbreviations: CRP = C-reactive protein; N = Number of patients; SAA = Serum amyloid A; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
[a] Mann-Whitney test.
Data are reported as mean (% change).

Urien et al. 2013 の報告では、sJIA 患者（年齢の範囲：2.26～16.8 歳）に対するアナキンラの用法・用量は 2 mg/kg/日であり、様々な自己炎症性症状を有する 65 例の患者（年齢の範囲：0.73～21 歳）に対するアナキンラの用法・用量は 2～10 mg/kg/日であった。PD モデリングでは、ア

ナキンラ濃度により炎症過程の生成速度が抑制されると仮定した間接反応モデルで、sJIA 患者における CRP の経時的変化を記述できた。50%阻害濃度での薬力学的反応（C_{50}）は定常状態の薬物濃度（C_{ss}）の平均値に関連しており、例えば最大効果の 90%［90%阻害濃度での薬力学的反応（C_{90}）、C_{50} の約 10 倍］を得るための、対応する用量の決定が可能であった。ベースラインの CRP 値が高値であり、投与後に CRP 値が大きく低下した患者と、ベースラインの CRP 値が低値であり、投与後に CRP 値が少し低下した後、徐々に再上昇（治療に対する遅延性の「耐性」）した患者から成る、2 つの部分集団を用いた混合モデルが選択された。

本試験の C_{ss} の平均値から予測された経時的効果によれば、CRP 値を 10 mg/L 以下に低下させるためには、アナキンラの C_{ss} が 400 ng/mL となる必要があると予測された。モデル解析の結果、sJIA 患者に対する実際の投与量を 2 mg/kg/日とすることは、患者の体重範囲が 10～50 kg であれば適切であるが、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。

Vastert et al. 2014 の報告では、疾患経過の早期にアナキンラの投与を開始することで、転帰が改善する可能性が示された。アナキンラの用法・用量は 2 mg/kg/日とした。投与開始時の患者の年齢の範囲は 1.1～15.3 歳であった。アナキンラ投与開始前及び投与開始後 3 年目までの評価の結果、炎症のパラメータである CRP 値は正常値（0～10 mg/L）まで低下した（表 2.7.2-12）。

表 2.7.2-12　アナキンラ単独療法時の sJIA 患者におけるアナキンラ投与開始前及び Day 3～Year 3 までの CRP 値（Vastert et al. 2014）

	Prior to anakinra	Day 3	Day 30	Day 90	1 year	2 years	3 years
N	20	18	16	15	13	8	7
CRP (mg/L)	176 (56-410)	53 (13-248)	2 (1-46)	2 (2-81)	6 (2-42)	5 (2-8)	3 (2-5)

Source: Vastert et al. 2014.
Abbreviations: CRP = C-reactive protein; N = Number of patients; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
Data are reported as median (range).

Zeft et al. 2009 の報告では、1999 年～2007 年までにアナキンラによる治療を受けた 33 例の sJIA 患者を対象とした後向き症例集積研究が、ユタ州、コロラド州及びモンタナ州の選択された小児リウマチ治療センターで実施された。33 例（男性 15 例、女性 18 例）の患者から、アナキンラ投与開始前及び投与開始から最初の 4 ヵ月間の臨床検査データを収集した。アナキンラ投与開始前の罹病期間の中央値は 29 ヵ月（範囲：1～252 ヵ月）で、アナキンラの投与量の中央値は 1.6 mg/kg/日（範囲：0.8～9.1 mg/kg/日）であった。患者の入手可能な臨床検査結果によると、ESR 濃度の平均値（標準偏差）は、投与後 1～2 ヵ月［21（20）mm/h、22 例］及び投与後 3～4 ヵ月［26（24）mm/h、14 例］でベースライン値［56（24）mm/h、29 例］から顕著に低下した（表 2.7.2-13）。

表 2.7.2-13 sJIA 患者を対象としたアナキンラ投与前及び投与中の ESR 濃度の比較（Zeft et al. 2009）

Variable	Time (months)	No observations	N	Mean (mm) (SD)
ESR[a]	Pre	32	29	56 (24)
	1-2	32	22	21 (20)
	3-4	32	14	26 (24)

Source: Zeft et al. 2009.
Abbreviations: ESR = Erythrocyte sedimentation rate; SD = Standard deviation; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
[a] ESR normal ranges (12 of 32 patients: male, 0-15; female, 0-20. 20 of patients: male, 0-9; female, 0-12).

その他に sJIA 患者の PD について報告している複数の症例報告があり、アナキンラによる CRP 値及び IL-6 濃度の低下又は正常値までの低下が報告されている（表 2.7.2-23）。

2.7.2.2.2.1.5 公表文献（AOSD）

AOSD 患者の PD について報告している公表文献の内容を本項に示す。

Giampietro et al. 2013 の報告では、アナキンラの用法・用量は 100 mg/日であった。投与開始時に 28 例の患者の年齢の範囲は 23～72 歳であった。AOSD 患者におけるアナキンラの顕著な有効性は、長期投与期間に渡って維持された（表 2.7.2-14）。最終追跡調査時までの期間の平均値は 23 ヵ月であった。

表 2.7.2-14 AOSD 患者を対象としたアナキンラ投与開始時及び最終追跡調査時（投与開始 23 ヵ月）の CRP 値（Giampietro et al. 2013）

Parameter	At start of anakinra	At last follow-up
CRP (mg/dL)	82.9 (95.7)	15.19 (15.9)

Source: Giampietro et al. 2013.
Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; CRP = C-reactive protein; SD = Standard deviation.
Data are reported as mean (SD).

Laskari et al. 2011 の報告では、アナキンラの用法・用量は 100 mg/日であった。投与開始時の患者の年齢の範囲は 18～71 歳であった。CRP 値は、ベースラインと比較してアナキンラの投与開始後 1 ヵ月以内に顕著に改善し（表 2.7.2-15）、その改善は追跡調査期間中の各評価時点でも認められた。各評価時点をそれぞれ比較したところ、CRP 値は投与開始後 1 ヵ月目及び 3 ヵ月目まで顕著に改善し続けた。

表 2.7.2-15 AOSD 患者を対象としたベースライン及び追跡調査期間中の CRP 値（Laskari et al. 2011）

Parameters	Baseline (N = 25)	1 month[a] (N = 25)	3 months[b] (N = 24)	6 months (N = 20)	12 months (N = 18)	Latest follow-up (N = 15)
Elevated CRP, >10 mg/dL, N (%)	25 (100)	8 (32)	6 (25)	4 (20)	0	0
CRP mg/dL, median (range)	111 (19-318)	5.4 (0.1-200)	6 (0.2-107)	3.6 (0.8-119)	2 (0.1-10)	3.5 (0.4-9)

Source: Laskari et al. 2011.
Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; CRP = C-reactive protein; N = Number of patients.
[a] Significant comparisons at 1 month versus baseline: elevated CRP p<0.001, CRP (mg/dL) p=0.001.
[b] Significant comparisons at 3 months versus 1 month: CRP (mg/dL), p=0.028.

治療に対する反応が全く認められなかった患者の割合が 4%であったのに対し、臨床活性の完全消失を達成した患者の割合は 84%であり、臨床検査パラメータが正常値まで回復した患者の割合は 80%であった。

Lequerre et al. 2008 の報告では、AOSD 患者に対するアナキンラの用法・用量は 100 mg/日であった。投与開始時の患者の年齢の平均値（標準偏差）は 38.1（12.8）歳であった。多くの AOSD 患者で、CRP 値が低下し、アナキンラ投与に対する反応は速やかかつ持続的であった（表 2.7.2-16）。本文献では、反応が見られなかった患者ではアナキンラの用量を増量するべきであったかどうかという問題が提起された。

表 2.7.2-16 アナキンラ投与を受けている AOSD 患者 15 例における投与開始前及び直近の追跡調査評価時の CRP 値（Lequerre et al. 2008）

Parameter	At anakinra onset	Last visit[a] on anakinra	p-value[b]
CRP (mg/L)	91.9 (71.8)	16.6 (20.6)	0.001

Source: Lequerre et al. 2008.
Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; CRP = C-reactive protein; SD = Standard deviation.
[a] 14.3 (2-27) months.
[b] non-parametric Wilcoxon test.
Data are reported as mean (SD).

Ortiz-Sanjuan et al. 2015 の報告では、アナキンラの用法・用量は 100 mg/日であった。投与開始時の患者の年齢の平均値（標準偏差）は 34.4（14）歳であった。41 例のうちの多くの患者で、アナキンラ投与開始後の最初の評価時点（Month 1）に臨床検査パラメータの改善が認められた。Month 3、6 及び 12 でもベースラインからの改善が認められた（表 2.7.2-17）。臨床反応も速やかかつ持続的であった。

表 2.7.2-17 前治療の免疫抑制剤に治療抵抗性であった AOSD 患者を対象としたアナキンラ投与開始後の CRP 値（Ortiz-Sanjuan et al. 2015）

Parameters	At baseline N=41	Month 1 N=41	Month 3 N=37	Month 6 N=32	Month 12 N=27
CRP median (IQR), mg/dL	8.9 (4.4–14.9)	1.1 (0.2–4.3)	0.7 (0.1–1.9)	0.5 (0.1–1.8)	0.5 (0.1–3)
High CRP (%)	90.2	51.2	53.7	51.2	46.3

Source: Ortiz-Sanjuan et al. 2015.
Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; CRP = C-reactive protein; IQR = Interquartile range; N = Number of patients.
CRP was defined as elevated when it was >0.5 mg/dL.

Naumann et al. 2010 の報告では、アナキンラの用法・用量は 100 mg/日であった。投与開始時の患者の年齢の範囲は 26～66 歳であった。直近の追跡調査時（投与開始後 6～48 ヵ月）に CRP 値が正常値に達しなかったが顕著な低下がみられた 1 例を除き、すべての患者でアナキンラ投与開始後 1～4 週間以内に炎症マーカーである CRP 値が正常値まで低下した。

Nordstrom et al. 2012 の報告では、アナキンラの用法・用量は 100 mg/日であった。投与開始時の患者の年齢の平均値（標準偏差）は 39（18）歳であった。治療抵抗性 AOSD 患者を対象にアナキンラの有効性を DMARD と比較検討した。アナキンラは、身体的健康における重要な改善である速やかな臨床的反応を誘発した。Week 8 までに CRP 値は正常値まで低下し、アナキンラ群と DMARD 群の間に差は認められなかった。

Colafrancesco et al. 2017 の報告では、AOSD と診断され、12 ヵ月間アナキンラによる治療を受けた 140 例（女性 93 例、男性 47 例）の後向きデータをイタリアの大学研究機関から収集した。AOSD 診断時の患者の年齢の平均値（標準偏差）は 37.4（16.1）歳であり、投与開始前の罹病期間の平均値（標準偏差）は 50.33（81.67）ヵ月であった。140 例のうち、ベースラインにアナキンラ 100 mg/日を投与された患者の割合は 90.7%であり、全体の 9.3%にあたる残りの患者には 100 mg/日より高用量又は低用量のアナキンラが投与された。140 例のうち用量が調節された患者の割合は 23.5%であり、行われた調節は概して投与頻度の減少であった。

表 2.7.2-18 に示したように、アナキンラ投与開始後 3、6 及び 12 ヵ月時点で、血清中フェリチン濃度だけでなく、ESR や CRP などの炎症マーカーにもベースラインと比較して顕著な低下が認められた。

表 2.7.2-18 アナキンラ投与を受けた AOSD 患者のベースライン及び 12 ヵ月の試験期間中の臨床検査値（Colafrancesco et al. 2017）

Laboratory variable	Baseline (n=140) (%)	3 months (n=118) (%)	6 months (n=109) (%)	12 months (n=97) (%)
Ferritin				
>200 ng/mL	67.8	21.6	8.4	7.3

Laboratory variable	Baseline (n=140) (%)	3 months (n=118) (%)	6 months (n=109) (%)	12 months (n=97) (%)
>1000 ng/mL	47.1	9.2	2.4	2.9
>3000 ng/mL	28.5	3	1.2	0
>10000 ng/mL	10	0	0	0
ESR	85	32.1	9.1	8.2
CRP	90	30.5	12.8	8.2

Source: Colafrancesco et al. 2017.
Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; CRP = C-reactive protein; ESR = Erythrocyte sedimentation rate.

その他に AOSD 患者の PD について報告している複数の症例報告があり、アナキンラによる CRP 値の低下又は正常値までの低下が報告されている（表 2.7.2-23）。

2.7.2.2.3 免疫原性の結果

アナキンラのようなタンパク質ベースの治療薬は、抗体産生を誘発する可能性がある。したがって、抗薬物抗体（ADA）の発現の評価は重要であるが、ADA 存在下でのアナキンラの治療効果の臨床的評価が、抗体所見の臨床的重要性の最終的な決定要因である。

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。その後に実施した外国人及び日本人スチル病（sJIA 及び AOSD）患者及び 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。中和抗体（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）。ADA 及び NAb は sJIA 及び AOSD 患者でのアナキンラの有効性及び安全性にほとんど又は全く影響を与えなかった。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。

表 2.7.2-19 健康被験者並びにスチル病（sJIA 及び AOSD）患者及び JIA 患者での ADA 及び NAb の発現割合及び臨床転帰の要約

Patient population / Study	ADAs	NAbs[a]	Clinical outcome
Healthy volunteers			
0541	0%	NA	Not reported
0503	0%	NA	Not reported
Still's disease			
Sobi.ANAKIN-303	100% ANA 85.7% PBO/ANA[b]	37.5% ANA 42.9% PBO/ANA[b]	No trends between efficacy or safety and ADA or NAb occurrence and titer

Patient population / Study	ADAs	NAbs[a]	Clinical outcome
Sobi.ANAKIN-301	100% ANA 17% PBO	0% ANA 0% PBO	No trends between efficacy or safety and ADA occurrence and titer
990758 (sJIA) (Statistical report 990758), open-label run-in phase	88.9% ANA	0% ANA	Not reported
990758 (sJIA) (Statistical report 990758), blinded phase	71.4% ANA 0% PBO	0% ANA 0% PBO	Not reported
990758 (JIA) (CSR 990758), open-label run-in phase	75% ANA	6% ANA	No trends in rate and occurrence of AEs
990758 (JIA) (CSR 990758), blinded phase	72% ANA 44% PBO	0% ANA 11% PBO	Not reported
990779 (JIA), open-label extension phase	82% ANA	0% ANA	Not reported

Source: 0541 CSR Appendix E Section 6, 0503 CSR Clinical study safety summary, Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.3.3-1, Sobi.ANAKIN-301 CSR Listing 16.2.8.1, 990758 Statistical report Table 5 and Table 6, 990758 CSR Table 10-3 and Table 10-4, 990779 CSR Table 8.1
Abbreviations: ADA = Antidrug antibody; AE = Adverse event; ANA = Anakinra; AOSD = Adult onset Still's disease; JIA = Juvenile idiopathic arthritis; NA = Not assessed; NAbs = Neutralizing antibodies; PBO = Placebo; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
[a] NAbs calculated as a percentage of all patients tested with immunoassay (ADAs and NAbs).
[b] Subjects who were assigned to placebo treatment during the Randomized Double-Blinded Period and initiated anakinra treatment in Open-Label Treatment Period after week 2 visit.

2.7.2.2.3.1 健康被験者

2.7.2.2.3.1.1 日本人健康被験者を対象とした試験（0541 試験）

日本人健康被験者を対象とした単回漸増静脈内投与試験である 0541 試験（2.7.2.2.1.1.2 項）では、アナキンラ又は生理食塩液の投与を受けた 30 例全例で投与 6 週間後に ADA 陰性であった。

2.7.2.2.3.1.2 外国人健康被験者を対象とした試験（0503 試験）

外国人健康被験者を対象とした単回漸増静脈内投与試験である 0503 試験（2.7.2.2.1.1.3 項）では、生理食塩液、エンドトキシンのみ、アナキンラのみ、又はエンドトキシン投与後にアナキンラの投与を受けた 43 例全例で ADA 陰性であった。

2.7.2.2.3.2 sJIA 患者及び AOSD 患者

2.7.2.2.3.2.1 2 週間のプラセボ対照、52 週間の非盲検投与及び最長 26 週間の非盲検継続投与試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）

Sobi.ANAKIN-303 試験（2.7.2.2.1.4.1 項）の免疫原性の評価項目は、コア期では、ベースライン並びに Week 2、4、12、34、54 及び 58 の ADA（発現、交差反応性及び抗体価）及び NAb（発現及び交差反応性）であった。これらの時点での ADA 及び NAb の発現及び抗体価が有害事象発現、ACR30 反応及び CRP 値に与える影響も評価した。また、継続期の評価項目は、Week

67 及び 84 の ADA（発現、交差反応性及び抗体価）及び NAb（発現及び交差反応性）であり、これらの時点での ADA 及び NAb の発現及び抗体価が有害事象発現に与える影響も評価した。本申請には、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）としたコア期完了時点の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。

コア期全体で、15 例のうち 14 例（93.3%）に ADA が認められた。抗体価は 4.00 から 1680.00 の範囲であり、大部分の検体採取時点で組換え内因性様インターロイキン-1 受容体アンタゴニスト（IL-1Ra）との交差反応が認められ、その割合は Week 12 まで経時的に増加し、その後はコア期を通して維持された。NAb は 15 例のうち 6 例（40.0%）に認められた。

ADA は有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。有害事象と ADA 発現との間に相関関係はなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Section 12.5］。

2.7.2.2.3.2.2 12 週間のプラセボ対照試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）

Sobi.ANAKIN-301 試験（2.7.2.2.1.4.2 項）の免疫原性の評価項目は、ベースライン並びに Week 1、2、4、8 及び 12 の ADA（発現、交差反応性及び抗体価）及び NAb（発現及び交差反応性）であった。また、これらの時点での ADA 及び NAb の発現及び抗体価が有害事象発現、米国リウマチ学会（ACR）反応及び CRP 値に与える影響も評価した。

アナキンラ群の全 6 例は ADA を発現し、1 例を除いて投与期間を通して持続した。抗体価は低～中程度であり、大部分の検体採取時点で、ADA は組換え内因性様 IL-1Ra と交差反応を示した。いずれの ADA 陽性患者でも NAb は認められなかった。

プラセボ群の 1 例で ADA が 1 回認められたが、抗体価は低く、組換え内因性様 IL-1Ra に対する交差反応性及び中和活性は認められなかった。

ADA は有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。有害事象と ADA 発現との間に相関関係はなかった（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR 12.5 項）。

2.7.2.2.3.2.3 28 週間の小児を対象とした試験（990758 試験）/12 ヵ月の継続試験（990779 試験）

990758 試験（2.7.2.2.1.4.3 項）では、盲検期（12 週間のアナキンラの非盲検導入投与後）にアナキンラの投与を受けた全例（JIA 患者）の 72%及びプラセボの投与を受けた被験者の 44%が ADA 陽性であった（表 2.7.2-19）。sJIA 患者の部分集団では、アナキンラ群の 71.4%が ADA 陽性であり、プラセボ群では ADA 陽性の患者は認められなかった。非盲検継続期（990779 試験）では、アナキンラの投与を受けた全例（JIA 患者）の 82%が ADA 陽性であった。アナキンラ群で NAb 陽性の患者はいなかった。

有害事象の発現及び発現割合に抗体に関連した傾向は認められなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 健康被験者

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 C_{max} に達した。アナキンラは速やかに消失し、$t_{1/2}$ の平均値は 2.3 時間であった（2.7.2.2.1.1.1 項）。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 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 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。

日本人及び外国人健康被験者はいずれの被験者も ADA 陰性であった。

2.7.2.3.2 腎機能障害

血漿 CL の平均値は、正常な腎機能を有するグループ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ではそれぞれ 16%及び 50%低下し、重度腎機能障害及び 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。

2.7.2.3.3 肝機能障害

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。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、これらの被験者でのアナキンラの排泄量の低下は、腎機能のわずかな低下で説明可能であった。

2.7.2.3.4 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。

2.7.2.3.5 sJIA 患者及び AOSD 患者

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。

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 CL/F 及び 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。

アナキンラ 2～10 mg/kg/日の投与を受けた sJIA 患者（22 例）及び自己炎症性疾患患者（65 例）を対象とした公表された研究から、小児及び青年患者の追加の PK データを得た。sJIA 患者の年齢の中央値（範囲）は 7.6 歳（2.26～16.8 歳）、体重の中央値（範囲）は 21 kg（10～83 kg）であり、自己炎症性疾患患者の年齢の中央値（範囲）は 8 歳（0.73～21 歳）、体重の中央値（範囲）は 21 kg（4.3～60 kg）であった。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。

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。

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、Week 58 までのコア期全体で、15 例のうち 14 例（93.3%）に ADA が認められた。抗体価は 4.00 から 1680.00 の範囲であり、大部分の検体採取時点で組換え内因性様 IL-1Ra との交差反応が認めら

れ、その割合は Week 12 まで経時的に増加し、その後はコア期を通して維持された。NAb は 15 例のうち 6 例（40.0%）に認められた。ADA は有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。有害事象と ADA 発現との間に相関関係はなかった。

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、アナキンラ群の全例が ADA を発現し、1 例を除いて投与期間を通して持続した。抗体価は低～中程度であり、大部分の検体採取時点で、ADA は組換え内因性様 IL-1Ra と交差反応を示した。いずれの ADA 陽性患者でも NAb は認められなかった。プラセボ群の 1 例で低抗体価の ADA が 1 時点で認められたが、組換え内因性様 IL-1Ra に対する交差反応性及び中和活性は認められなかった。ADA は有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。有害事象と ADA 発現との間に相関関係はなかった。

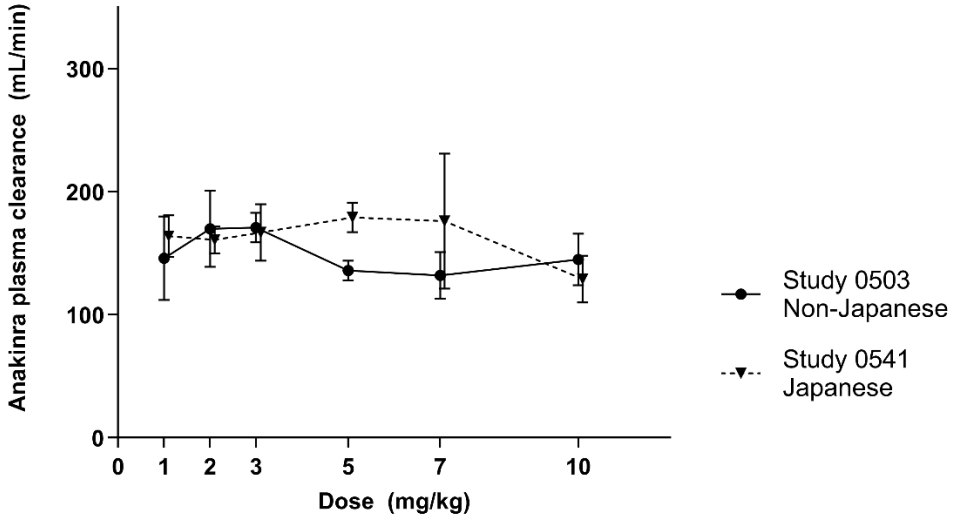
28 週間の小児を対象とした 990758 試験では、盲検期（12 週間のアナキンラの非盲検導入投与後）にアナキンラの投与を受けた全例（外国人 JIA 患者）の 72%及びプラセボの投与を受けた被験者の 44%が ADA 陽性であった。sJIA 患者の部分集団では、アナキンラ群の 71.4%が ADA 陽性であり、プラセボ群では ADA 陽性の患者は認められなかった。アナキンラ群で NAb 陽性の患者はいなかった。有害事象の発現及び発現割合に抗体に関連した傾向は認められなかった。

sJIA 及び AOSD の日本人及び外国人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。

2.7.2.3.6 民族差

医薬品規制調和国際会議（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。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。したがって、PK の個体間変動は、腎機能及び、程度は低いが体重によって説明されることが想定され、民族によるものではない。これらの要因を考慮すると、民族はアナキンラのクリアランス又は曝露量に実質的に影響しないと考えられる。このことは、外国人被験者（0503 試験）と日本人被験者（0541 試験）で、1～10 mg/kg の広範な用量範囲で類似したクリアランスが認められていることにより示された（図 2.7.2-5）。これらは試験間の比較ではあるが、両試験とも薬剤を静脈内投与し、PK 評価用検体を経時的に採取し、かつ健康被験者が対象であったことから、クリアランスの分布の重なりは同程度の精度で得られており、信頼できると考えられる。試験間で共通する用量範囲では、クリアランスに加え、他の PK パラメータ（例：半減期、用量比例性）も両試験間で類似していた（2.7.2.3.1 項）。これらの結果から、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。

図 2.7.2-5 日本人（0541 試験）及び外国人（0503 試験）の健康被験者にアナキンラ 1、2、3、5、7 及び 10 mg/kg を静脈内投与したときのアナキンラの血漿クリアランスの平均値（SD）



Note: The number of subjects per dose and ethnic cohort ranged between 2-6.
Source: 0503 CSR Table 1, 0541 CSR Table 1
Abbreviations: SD = standard deviation.

2.7.2.4 用量設定の根拠

2.7.2.4.1 sJIA 患者及び 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）。一部の症例では、4 mg/kg/日が開始用量として使用されている（Hedrich et al. 2012）。Vastert et al. 2014 で発表された試験では、アナキンラが新規発症の sJIA 患者に対する一次治療として使用された。患者は sJIA に関する国際リウマチ学会（ILAR）基準を満たしていた。登録された 20 例の患者全例に対して、アナキンラ 2 mg/kg/日が開始用量として使用され、最大用量は 100 mg/日であった。18 例で 2 mg/kg/日の用量が維持され、2 例では 4 mg/kg/日に増量された。治療開始後 3 ヵ月の時点で患者が adapted ACRPedi 90 以上の改善（発熱を伴わない ACR の 90%の改善）を達成した場合には、治療を中止した。本文献では、3 ヵ月以内にほぼ全例で優れた反応が認められ、平均追跡期間 2 年 8 ヵ月の間に、投薬中であるか否かを問わず、80%超の患者で持続的寛解が達成されたと結論付けられた。

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、年齢の低い小児では高用量が必要である（表 2.7.2-20）。この母集団 PK 解析に基づくと、体重 20 kg の患者が、50 kg の患者に 2 mg/kg/日を投与時と同程度のアナキンラの曝露量［投与後 0 時間から 24 時間までの定常状態の血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h,\,ss}$）及び定常状態での最低濃度（$C_{min,\,ss}$）］を得るためには、4 mg/kg/日が必要であると予測される。

表 2.7.2-20 架空の患者 3 例でのアナキンラの予想曝露量

	Anakinra 2 mg/kg/day (max 100 mg)		Anakinra 4 mg/kg/day (max 200 mg)	
Body weight	$AUC_{0\text{-}24h,ss}$[a] (ng·h/mL)	$C_{min,ss}$[a] (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h,ss}$[a] (ng·h/mL)	$C_{min,ss}$[a] (ng/mL)
20 kg	11561	95	23121	191
50 kg	18776	236	37552	472
100 kg	13556	212	27111	424

Source: Urien et al. 2013.
Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ = Area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours after dose at steady-state; BW = Body weight; CL/F = Apparent total clearance of the drug after subcutaneous administration; $C_{min,ss}$ = Minimum concentration at steady-state.
[a] Predicted steady-state exposure based on the following published parameters for anakinra (Urien et al. 2013): ka = 0.38 (h^{-1}); $CL/F = 0.847 \times (BW/70)^{0.47}$ (L/h); $V/F = 2.581 \times (BW/70)^{0.76}$ (L).

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（Nordstrom 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）。AOSD 患者にこれより高い用量でアナキンラを投与したときの有効性については、系統的な評価が行われていない。したがって、12 週間のプラセボ対照試験である Sobi.ANAKIN-301 試験では、高用量が AOSD 患者にさらなる有用性をもたらすかを評価するために、より高用量の 4 mg/kg（最大用量 200 mg）を含めた。しかし、本試験に組み入れられた成人患者は少なかったため、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証拠は得られていない。

sJIA 患者 22 例の CRP データを含めた統合 PK/PD モデルでは、CRP 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（$AUC_{0\text{-}24h,\,ss}$ が 9600 ng·h/mL に相当）となる必要があると予測された（Urien et al. 2013）。しかし、本モデルで用いた CRP（中央値）の 10 mg/L までの低下は、控えめな目標であることに留意すべきである。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。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。
- 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 sJIA 及び AOSD の日本人患者で有効性が認められ、sJIA 及び AOSD の外国人患者の結果と一貫していた（2.7.3 項）。安全性は、sJIA 及び AOSD の日本人患者と外国人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）。

2.7.2.4.2　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グループ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（血清中クレアチニン濃度から推定した $CL_{cr} < 30$ mL/min と定義）又は透析を受けている ESRD の患者には、規定量を隔日投与することが推奨される。これは、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いている。

Yang et al. 2003 の報告では、20000268 試験のデータを基に、腎機能が正常な被験者にアナキンラ 100 mg を連日投与及び ESRD 患者にアナキンラ 100 mg を隔日投与したときの血漿中アナキンラ濃度をシミュレーションしている。シミュレーション結果より、腎機能が正常な被験者と比較して ESRD 患者で、C_{max} 及び AUC はより大きいが、トラフ濃度は同程度であることが示された。したがって、重度の腎機能障害を有する被験者及び ESRD 患者にアナキンラを隔日投与すると、トラフ濃度は腎機能が正常な被験者にアナキンラを連日皮下投与した場合と同程度以上になると推察される。一方、アナキンラ 100 mg を 3 日毎に皮下投与する場合、ESRD 患者のトラ

フ濃度は腎機能が正常な被験者と比較して低くなり、十分な効果が得られない可能性がある。透析を受けている ESRD 患者にアナキンラを隔日投与した場合の安全性及び有効性に関する懸念は、臨床試験及び文献のいずれからも示されていない。しかし、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）。

アナキンラの最大耐量は確立されていない。報告されている最大用量は、くも膜下出血を対象としたアナキンラの医師主導試験での投与量である（Singh et al. 2014）。6 例の患者にアナキンラ 500 mg を 1 分かけて静脈内ボーラス投与し、直後に 10 mg/kg/hour で 24 時間かけて投与した。治験責任医師又は治験依頼者のいずれかがアナキンラ投与が関連すると考えた、新たな又は予期せぬ有害事象及び重篤な有害事症は認められなかった。

結論として、血漿中アナキンラ濃度のシミュレーション結果及び上述の安全性及び有効性に関する考察に基づき、重度の腎機能障害を有する患者（CL_{cr} < 30 mL/min）又は透析を受けている ESRD 患者には隔日投与が推奨される。

2.7.2.4.3 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。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。

2.7.2.5 付録

付録 1

表 2.7.2-21 本概要でデータを示した公表文献の要約

Published study reference	Study objectives/ no. of subjects/patients	Study design and study duration	Test product; dosage regimen	Data presented in 2.7.2
Renal impairment				
Yang et al. 2003	Same as study 20000268	Retrospective analysis and simulation to predict anakinra plasma profiles in subjects with renal insufficiency	Single s.c. dose 100 mg	PK
Still's disease				
Quartier et al. 2011	Part 1: Assess the efficacy of anakinra in SJIA. 12 anakinra, 12 placebo Part 2: The objective was to assess the number of patients who reached Month 6 with inactive disease. 22 anakinra	Part 1: Prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase for 1 month Part 2: Open-label extension phase for an additional 11 months	Part 1: Anakinra 2 mg/kg/day, max 100 mg/day, or placebo Part 2, open-label treatment with anakinra	PK, PD
Urien et al. 2013	To investigate anakinra PK in children and young adults with SJIA and autoinflammatory conditions	As in Quartier et al. 2011, and an additional number of patients. The effects of anakinra on CRP was also modelled in relation to the anakinra PK in children with SJIA	Anakinra 2 to 10 mg/kg/day (max 100 mg) s.c.	PK, PD
Gattorno et al. 2008	To assess the clinical response to IL-1 blockade and in vitro IL-1β and IL-18 secretion in patients with SJIA 22 anakinra	Prospective, open-label study. Mean 1.36 year (0.3 to 2.59 years)	Initially 1 mg/kg/day max 100 mg/day; individualized up to 4 mg/kg/day	PD
Lequerre et al. 2008	To assess the efficacy and safety of anakinra treatment in SJIA and AOSD 20 anakinra	Prospective, multicenter, open-label study Mean 14.7 months (2 to 27 months)	1 to 2 mg/kg/day, max 100 mg/day (escalated to 100 mg twice daily for one patient)	PD
Nigrovic et al. 2011	To examine the safety and efficacy of	Retrospective chart review (first-line	Median starting dose 1.5 mg/kg/day	PD

Published study reference	Study objectives/ no. of subjects/patients	Study design and study duration	Test product; dosage regimen	Data presented in 2.7.2
	anakinra as first-line therapy for SJIA 46 anakinra	treatment) Mean 14.5 months (7.5 to 26 months)	(IQR 1.1 to 2.0 mg/kg/day). Min dose 0.93 mg/kg/day and max dose 11.2 mg/kg/day (during MAS episode)	
Vastert et al. 2014	To conduct a prospective cohort study using anakinra as first-line therapy in patients with new onset SJIA 20 anakinra	Prospective, observational cohort study (first-line treatment) Mean 32 months (12 to 54 months)	Anakinra 2 mg/kg/day, max 100 mg/day. In 2 patients, the dose was escalated to a max of 4 mg/kg/day	PD
Zeft et al. 2009	To examine the efficacy and safety of anakinra in a regional cohort of patients with SJIA 33 anakinra	Retrospective chart review Median 6 months (1 to 40 months)	Anakinra median 1.6 mg/kg/day (0.8 to 9.1 mg/kg/day)	PD
Giampietro et al. 2013	To assess the long-term efficacy and safety of anakinra in patients with AOSD 28 anakinra	Retrospective, multicenter, chart review Mean 23 months	Anakinra 100 mg/day	PD
Laskari et al. 2011	Efficacy and safety of anakinra in adult patients with refractory Still's disease 25 anakinra	Prospective open-label study Median 15 months (1.5 to 71 months)	Anakinra 100 mg/day	PD
Ortiz-Sanjuan et al. 2015	To evaluate the efficacy of anakinra in a large series of Spanish patients with AOSD refractory to other therapies 41 anakinra	Retrospective, multicenter, open-label study 12 months	Anakinra 100 mg/day	PD
Naumann et al. 2010	To study whether the positive results of anakinra treatment in patients with AOSD can be sustained over a long treatment period 8 anakinra	Prospective open-label study 6 to 48 months	Anakinra 100 mg/day	PD
Nordstrom et al. 2012	To study the efficacy of anakinra versus DMARD in refractory AOSD	Multicenter, randomized, open-label 24-week phase plus open-label 28-week extension phase	Anakinra 100 mg/day DMARD (either cyclosporine A 2.5 to 5 mg/kg/day, MTX 10 to 25 mg	PD

Published study reference	Study objectives/ no. of subjects/patients	Study design and study duration	Test product; dosage regimen	Data presented in 2.7.2
	12 anakinra; 10 DMARD 16 anakinra		weekly, azathioprine 1 to 3 mg/kg/day, sulfasalazine 1000 to 2000 mg/day or leflunomide 20 mg/day)	
Colafrancesco et al. 2017	To evaluate the efficacy and safety of anakinra and canakinumab in a large group of patients with AOSD 140 anakinra	Retrospective, observational, multicenter study. Treatment with anakinra as second-line biologic DMARD therapy, subsequently switched to canakinumab in case of treatment failure 12 months	Anakinra 100 mg/day (dose and dose frequency adjustments permitted 50 to 200 mg/day or 100 mg every other day)	PD

Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; CRP = C-reactive protein; DMARD = Disease modifying anti-rheumatic drug; IL-1 = Interleukin-1; IL-1β = Interleukin-1 beta; IL-18 = Interleukin-18; IQR = Interquartile range; MAS = Macrophage activation syndrome; max = Maximum; Min = Minimum; MTX = Methotrexate; PD = Pharmacodynamics; PK = Pharmacokinetics; s.c. = Subcutaneous; SJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.

付録２

表 2.7.2-22　sJIA 患者及び AOSD 患者の PD データを示した症例報告書の概要

Study	PD population[a]	Study design	Dosage regimen
Hedrich et al. 2012	4 sJIA	Retrospective chart review (first-line treatment)	1.5 to 4 mg/kg s.c.
Topaloglu et al. 2016	2 sJIA	Retrospective chart review	2 mg/kg/day s.c.
Verbsky et al. 2004	1 sJIA	Retrospective chart review	100 mg/day s.c.
Ahmed et al. 2015	1 AOSD	Retrospective chart review	100 mg s.c. every other day
Debiais et al. 2008	1 AOSD	Retrospective chart review	100 mg/day s.c.
Eriksson et al. 2013	1 AOSD	Retrospective chart review	100 mg/day s.c.
Fitzgerald et al. 2005	3 AOSD	Retrospective chart review	100 mg/day s.c.
Hartig et al. 2014	1 AOSD	Retrospective chart review	100 mg/day s.c.
Maier et al. 2008	1 AOSD	Retrospective chart review	100 mg/day[b] s.c.
Priori et al. 2008	3 AOSD	Retrospective chart review	100 mg/day s.c.
Vercoutere et al. 2011	1 AOSD[c]	Retrospective chart review	100 mg/day s.c.
Vordenbaumen et al. 2009	1 AOSD	Retrospective chart review	100 mg/day s.c.
Yilmaz et al. 2014	1 AOSD	Retrospective chart review	100 mg/day s.c.

Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; CRP = C-reactive protein; PD = Pharmacodynamics; s.c. = Subcutaneous; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.

[a] The PD population is the number of patients providing PD data. The sJIA population is defined as patients with Still's disease with a disease onset below 16 years of age. Patients with a later onset of the disease are diagnosed as having AOSD.

[b] After 6 months the time interval between the anakinra applications was gradually increased to 3 times weekly.

[c] CRP data presented from 1 of the 2 AOSD patients.

付録 3

表 2.7.2-23　sJIA 及び AOSD 患者を含む症例報告書での CRP 及び IL-6 に対するアナキンラの影響の要約

Study/Author	CRP	IL-6
sJIA case reports		
Hedrich et al. 2012	Decreased, Normalized	Decreased
Topaloglu et al. 2016	Decreased, Normalized	-
Verbsky et al. 2004	Decreased, Normalized	-
AOSD case reports		
Ahmed et al. 2015	Decreased	-
Debiais et al. 2008	Decreased	-
Eriksson et al. 2013	Decreased	-
Fitzgerald et al. 2005	Decreased	-
Hartig et al. 2014	Decreased	-
Maier et al. 2008	Decreased, Normalized	-
Priori et al. 2008	Decreased, Normalized	-
Vercoutere et al. 2011	Decreased, Normalized	-
Vordenbaumen et al. 2009	Decreased	-
Yilmaz et al. 2014	Decreased, Normalized	-

Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; CRP = C-reactive protein; IL-6 = Interleukin-6; PD = Pharmacodynamics; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.